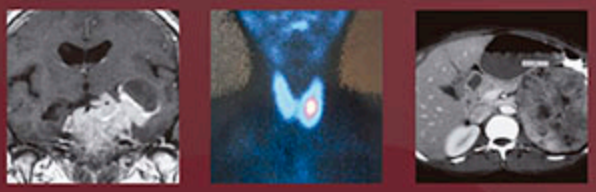
LUCIO VILAR

EDITOR

Endocrinologia Clínica



SÉTIMA EDIÇÃO

gen | GUANABARA KOOGAN

ENDOCRINOLOGIA CLÍNICA

O GEN | Grupo Editorial Nacional – maior plataforma editorial brasileira no segmento científico, técnico e profissional – publica conteúdos nas áreas de ciências da saúde, exatas, humanas, jurídicas e sociais aplicadas, além de prover serviços direcionados à educação continuada e à preparação para concursos.

As editoras que integram o GEN, das mais respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas para a formação acadêmica e o aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e estudantes, tendo se tornado sinônimo de qualidade e seriedade.

A missão do GEN e dos núcleos de conteúdo que o compõem é prover a melhor informação científica e distribuí-la de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade e dão sustentabilidade ao crescimento contínuo e à rentabilidade do grupo.

ENDOCRINOLOGIA CLÍNICA

Editor responsável

LUCIO VILAR

Professor Associado e Coordenador da disciplina de Endocrinologia no Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE, em Recife-PE. Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB). Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Fellowship* no Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Universidade de Oxford, Inglaterra.

Editores-associados

CLAUDIO E. KATER

Professor Titular de Medicina. Chefe da Unidade de Adrenal e Hipertensão e Diretor do Laboratório de Esteroides da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), São Paulo-SP.

LUCIANA ANSANELI NAVES

Professora Associada da disciplina de Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB). Mestre pela Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, França. Doutora em Ciências da Saúde pela UnB. Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília.

MARIA DA CONCEIÇÃO FREITAS

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médica Assistente do Hospital Getúlio Vargas (HGV). Preceptora da Residência em Clínica Médica do HGV, Recife-PE.

LUCIANO ALBUQUERQUE

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE. Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFPE. Presidente da SBEM – Regional Pernambuco (2019-2020).

ERIK TROVÃO DINIZ

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE. Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFPE.

DAVIDE CARVALHO

Chefe do Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Sétima edição

gen | GUANABARA KOOGAN

- Os autores deste livro e a editora empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data do fechamento do livro*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências, as atualizações legislativas, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre os temas que constam do livro, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas no texto estão corretas e de que não houve alterações nas recomendações ou na legislação regulamentadora.
- Data do fechamento do livro: 04/11/2020
- Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.
- Atendimento ao cliente: (11) 5080-0751 | faleconosco@grupogen.com.br
- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
  Copyright © 2021 by
  Editora Guanabara Koogan Ltda.
  Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
  Travessa do Ouvidor, 11
  Rio de Janeiro – RJ – 20040-040
  www.grupogen.com.br
- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da Editora Guanabara Koogan Ltda.
- Capa: Editorial Saúde
- Ficha catalográfica

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

E46
7. ed.

Endocrinologia clínica / editor responsável Lucio Vilar ; editores-associados Claudio E. Kater ... [et al.]. - 7. ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2021.
: il.

Apêndice
Inclui índice
ISBN 978-85-277-3717-3

1. Endocrinologia. I. Vilar, Lucio. II. Kater, Claudio E.

20-66866

CDD: 6616.4
CDU: 616.4

Meri Gleice Rodrigues de Souza – Bibliotecária – CRB-7/6439

Respeite o direito autoral

Colaboradores internacionais

Adrian F. Daly

Médico Assistente e Pesquisador do Departamento de Endocrinologia, Centre Hospitalier Universitaire de Liège. Domaine Universitaire du Sart-Tilman, Liège, Bélgica.

Albert Beckers

Chefe do Departamento de Endocrinologia, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, Liège, Bélgica.

Alexandre Vasiljevic

Faculty of Medicine Lyon-Est, Cancer Research Center of Lyon (CRCL), Université de Lyon 1, Lyon, França. Lyon, França Pathology Department Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, França. Endocrinology Department, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, França.

André Lacroix

Endocrinologista e Diretor do Laboratório de Fisiopatologia Endócrina do Centro de Pesquisa do Centre de Recherche du Centre Hospitalier de L'Université de Montréal (CRCHUM). Professor do Departamento de Medicina da Université de Montréal, Canadá.

Andrew J. M. Boulton

Professor de Medicina da University of Manchester. Médico Consultor do Manchester Royal Infirmary, Manchester, Inglaterra.

Annamaria Colao

Professora de Endocrinologia, Departamento de Endocrinologia Clínica e Molecular, Università degli Studi di Napoli Federico II, Nápoles, Itália.

Athanasios Fountas

Departamento de Endocrinologia, Queen Elizabeth Hospital, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham. Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Birmingham Health Partners, Birmingham. Institute of Metabolism and Systems Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham.

Chelsi Flippo

Pediatric Endocrinology Training Program, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, EUA. Clinical Center, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Institutes of Health (NIH), EUA.

Constantine Stratakis

Pediatric Endocrinology Training Program, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, EUA. Clinical Center, Eunice Kennedy Shriver

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Institutes of Health (NIH), EUA.

Davide Carvalho

Chefe do Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

George Kahaly

Professor de Medicina e Endocrinologia/Metabolismo, Departamento de Medicina I, Centro Médico da Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Alemanha.

Gérald Raverot

Faculty of Medicine Lyon-Est, Cancer Research Center of Lyon (CRCL), Université de Lyon 1, Lyon, França. Departamento de Patologia do Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, França. Head of Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, França.

Giulia Lanzolla

Médica Assistente-Doutora da Unidade de Endocrinologia, Departamento de Medicina Clínica e Experimental, Hospital da Universidade de Pisa, Pisa, Itália.

Guillermo E. Umpierrez

Professor de Medicina. Diretor da Unidade de Pesquisa do Grady Hospital, Emory University School of Medicine, Secção de Cabeça, Diabetes e Endocrinologia, Atlanta, GA, EUA.

Kirstie Lithgow

Clinical Assistant Professor, Divisão de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Cumming School of Medicine, Calgary, AB, Canadá.

M. Cecilia Lansang

Professora Associada de Medicina. Diretora do Serviço de Diabetes da Cleveland Clinic. Coordenadora do Health Systems Diabetes Care Committee na Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA.

Margaret F. Keil

Clinical Center, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, EUA.

Maria Fleseriu

Professora do Departamento de Medicina e Cirurgia Neurológica. Diretora do Northwest Pituitary Center, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, EUA.

Maria João Bugalho

Professora de Endocrinologia, Doutora na Faculdade de Medicina de Lisboa (Universidade de Lisboa) e Faculdade de Ciências Médicas (Universidade Nova de Lisboa), Lisboa, Portugal. Chefe do Serviço de Endocrinologia no Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHLN), Lisboa, Portugal.

Mark E. Molitch

Professor de Endocrinologia na Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, EUA.

Martin P. Hansen

Professor do Departamento de Medicina I, Centro Médico da Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Alemanha.

Michele Marinò

Médico Assistente-Doutor da Unidade de Endocrinologia, Departamento de Medicina Clínica e Experimental, Hospital da Universidade de Pisa, Pisa, Itália.

Mohit Kumar

Consultant Endocrinologist. Wrightington, Wigan and Leigh NHS Foundation Trust, Wigan, Lancashire, Inglaterra.

Moisés Mercado

Chefe do Serviço de Endocrinologia e Unidade de Endocrinologia Experimental no Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Cidade do México, México.

Nicole Lemaitre

Endocrinologista. Médica Assistente e Preceptora da Residência Médica, Serviço de Endocrinologia e Nutrição do Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán, Argentina.

Niki Karavitaki

Senior Clinical Lecturer in Endocrinology & Honorary Consultant Endocrinologist (Queen Elizabeth Hospital Birmingham). Institute of Metabolism and Systems Research (IMSR). College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, Inglaterra

Oscar Domingo Bruno

Professor Titular de Medicina e Consultor do Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Paula Freitas

Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar de São João. Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto, Portugal.

Peter Trainer

Professor de Endocrinologia. The Christie NHS Foundation Trust, Manchester. Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, Inglaterra.

Renata S. Auriemma

Médica Assistente e Pesquisadora do Departamento de Endocrinologia Clínica e Molecular, Università degli Studi di Napoli Federico II, Nápoles, Itália. Chefe da Endocrinologia no Departamento de Medicina e Ciências da Saúde, Università degli Studi del Molise, Campobasso, Itália.

Rodica Pop-Busui

Professora do Departamento de Medicina Interna, Serviço de Metabolismo, Endocrinologia e Diabetes (MEND), University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA.

Rosario Pivonello

Professor de Endocrinologia, Departamento de Endocrinologia Clínica e Molecular, Università degli Studi di Napoli Federico II, Nápoles, Itália.

Safwaan Adam

Consultant Endocrinologist. The Christie NHS Foundation Trust, Manchester. Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, Inglaterra.

Vladimir Vasilev

Professor Assistente-Doutor do Departamento de Endocrinologia, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgária.

Colaboradores nacionais

Alberto José S. Ramos

Professor de Endocrinologia do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Preceptor da Pós-Graduação em Endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande-PB. Mestre em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutor em Saúde Pública pelo Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz (CPqAM-Fiocruz).

Alessandra Covallero Renck

Médica. Especialista em Endocrinologia e Metabologia. Doutoramento em curso pelo Departamento de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), São Paulo-SP.

Alexandre Hohl

Médico Endocrinologista titulado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis-SC. Mestre em Neurociências pela UFSC. Professor Convidado de Endocrinologia e Metabologia da UFSC. Ex-Presidente da SBEM (biênio 2015/2016).

Aline Alves Lopes

Médica Endocrinologista titulada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestranda em Ciências da Saúde na Universidade de Pernambuco, Recife-PE.

Amanda Athayde

Diretora do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Professora Associada da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio).

Amanda Meneses Ferreira Lacombe

Médica Pesquisadora da Unidade de Suprarrenal da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Amaro Gusmão Guedes

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

Ana Carolina Thé

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

Ana Claudia Latronico

Professora Titular do Departamento de Clínica Médica, disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Ana Hermínia Ferreira

Título de Especialista em Pediatria e Certificado de Área de Atuação em Endocrinologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Associação Médica Brasileira (AMB). Preceptora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE. Preceptora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Ana Luiza Maia

Professora Titular de Endocrinologia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pesquisadora CNPq 1A. Chefe da Unidade de Tireoide, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ana O. Hoff

Chefe da Endocrinologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). *Fellowship* em Endocrinologia pelo Baylor College of Medicine/University of Texas M.D. Anderson Cancer Center (Houston, Texas, EUA). Ex-Professora Assistente da University of Texas, Anderson Cancer Center.

Ana Paula Dias Rangel Montenegro

Endocrinologista Pediatra. Chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC). Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Pesquisadora do Núcleo de Estudos em Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição do Nordeste Brasileiro (Endocrinor/CNPq).

Ana Paula Santana Gueiros

Médica Assistente do Serviço de Nefrologia (Ambulatório do Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

Ana Pinheiro Machado Canton

Médica Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutorado em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Doutorado em Endocrinologia Pediátrica pela INSERM/UPMC (Paris 6, Sorbonne Universités). Título de atuação em Endocrinologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pela SBEM.

Ana Tereza Bezerra de Melo

Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE.

André Luiz A. Meiriño

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médico Adjunto do Ambulatório de Andrologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro-RJ.

Andrea Glezer

Doutorado e Pós-Doutorado em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Estágio no exterior em Doutorado, Faculte de Necker, França. Médica Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP). Pesquisadora do LIM 25 na FMUSP.

Andrea Nácul

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Médica contratada do Hospital Fêmina/GHC. Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Antônio Ribeiro-Oliveira Júnior

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Global Medical Director da Ipsen, Cambridge, EUA.

Ayrton Custódio Moreira

Professor Titular da Divisão de Endocrinologia e Metabologia no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (FMRP/USP).

Bárbara Sales Gomes

Médica Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE. Mestre em Ciências da Saúde e Doutora em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFPE.

Beatriz Santana Soares Rocha

Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte-MG.

Bruna Sousa Pessoa

Médica Endocrinologista. Residência em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Médica Assistente do Serviço de Clínica Médica do HC-FMUSP, São Paulo-SP.

Bruno Freitas Vilar

Diretor do Centro de Pesquisas Endocrinológicas de Pernambuco (CEPEPE), Recife-PE.

Bruno Halpern

Vice-Presidente da Federação Latino-Americana de Obesidade (FLASO). Editor Associado do periódico “Archives of Endocrinology and Metabolism”. Membro do Departamento de Epidemiologia e Prevenção da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade (ABESO). Chefe do Grupo de Controle de Peso do Hospital 9 de Julho, São Paulo-SP.

Carla Denise Ferreira de Moura

Médica Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

Carlos Antônio Negrato

Endocrinologista com Título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela SBEM. Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Carlos Eduardo Seraphim

Médico Endocrinologista. Residência em Endocrinologia e Metabologia pelo HC-FMUSP. Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Sírio Libanês, São Paulo-SP.

Carolina Aguiar Moreira

Médica Assistente da Unidade de Metabolismo Ósseo do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), Curitiba-PR. Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Doutora em Endocrinologia pela UFPR e pela Columbia University, EUA.

Carolina Rocha Barone

Médica Residente em Dermatologia. Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Cejana Hamu Sousa de Aguiar

Endocrinologista com Residência Médica pelo Hospital Regional de Taguatinga (SES-DF). Membro do Departamento de Complicações Crônicas da Sociedade Brasileira de Diabetes Regional, DF.

Cesar Luiz Boguszewski

Professor Associado IV de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR. Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (biênio 2021/2022). Editor para America Latina do European Journal of Endocrinology.

Ciciliana Maíla Zilio Rech

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestre e Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental (Fisclinex) pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professora de Endocrinologia da Universidade de Passo Fundo-RS.

Clarice Freitas Vilar

Doutoranda da Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda-PE.

Clarisse Mourão Melo Ponte

Endocrinologista Assistente do Hospital São José de Doenças Infecciosas do Estado do Ceará. Mestre em Saúde Pública e Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Pesquisadora do Núcleo de Estudos em Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição do Nordeste Brasileiro (Endocrinor/CNPq).

Claudio E. Kater

Professor Titular de Medicina. Chefe da Unidade de Adrenal e Hipertensão e Diretor do Laboratório de Esteroides da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), São Paulo-SP.

Cynthia M. Valerio

Médica Pesquisadora e Endocrinologista Responsável pelo Ambulatório de Dislipidemia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro-RJ. Presidente da Associação de Ensino e Pesquisa do IEDE (ASSEP-IEDE) (biênio 2019/2020). Presidente do Departamento de Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (biênios 2017/2018 e 2019/2020).

Daniella Rêgo

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Preceptora da Residência Médica de Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, Recife-PE. Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Denise Genaro Farinelli

Mestre em Endocrinologia. Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Denise Momesso

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médica Assistente do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro-RJ. Mestre e Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). *Fellowship* em Câncer da Tireoide no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nova York, EUA. *Clerkship* na Endocrinology and Diabetes Division do University of Texas Health Science Center, Texas, EUA.

Diane Belchior Paraiba

Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Dolores Pardini

Mestre e Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Responsável pelo Ambulatório de Menopausa da disciplina de Endocrinologia da Unifesp. Diretora do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Elaine Maria Frade Costa

Professora Assistente de Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP).

Elaine Sangalli Mallmann

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Doutora em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Eliane Naomi Sakane

Pós-Graduanda da disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo-SP.

Erico Higino de Carvalho

Professor Adjunto-Doutor da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE.

Erik Trovão Diniz

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE. Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFPE.

Erika Bevilaqua Rangel

Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Evelin Cavalcante Farias

Médica Endocrinologista. Mestranda da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Fabiana Bazanella de Oliveira

Médica Residente em Dermatologia. Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Fabiano M. Serfaty

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Especialista em Medicina Interna pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Pesquisador Médico da UERJ. Diretor Médico da Serfaty Clínicas, Rio de Janeiro-RJ. Membro do Conselho Editorial da Medscape – Advisor Oficial de Endocrinologia do Medscape.

Fábio Ferreira de Moura

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Médico Assistente do Hospital Oswaldo Cruz, Recife-PE.

Fábio Furtado dos Santos

Médico. Pós-Graduação em Endocrinologia e Metabologia. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio/IEDE), Rio de Janeiro-RJ.

Fábio Rogério Trujilho

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Professor de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade no Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC), Salvador-BA. Preceptor da Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia do Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (Cedeba).

Fabíola Yukiko Miasaki

Médica Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR-CHC-UFPR), Curitiba-PR. Mestre pela Università di Pisa, Itália. Doutorado-sanduíche pela Universitè de Lausanne, Suíça (bolsista CAPES). Doutorado em curso pela UFPR.

Felipe Henning Gaia Duarte

Doutorado e Pós-Doutorado em Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Colaborador na Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP). Médico Titular no Serviço de Endocrinologia do AC Camargo Cancer Center, São Paulo-SP.

Felipe Matsuura

Pós-Graduação em Clínica Médica pelo Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa (IDOR). Pós-Graduação em Endocrinologia e Metabologia pela PUC-Rio/IEDE, Rio de Janeiro-RJ.

Fernanda G. Weiler

Endocrinologista. Pós-Graduanda da disciplina Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Fernanda Lima de Vasconcellos

Médica Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

Fernanda Vaisman

Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médica Endocrinologista do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro-RJ.

Fernando Kennedy Pereira Chaves

Especialização em Cirurgia Minimamente Invasiva e Robótica pelo Centro Universitário Christus (Unichristus). Cirurgião Geral pelo Instituto José Frota (IJF). Residência em Cirurgia Bariátrica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Flávia Regina Pinho Barbosa

Especialista em Endocrinologia. Mestre e Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Endocrinologista da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).

Flavio Kreimer

Professor Adjunto-Doutor do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE.

Francisco Antonio H. Fonseca

Professor Afiliado Livre-Docente do Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Geísa Macedo

Médica Assistente da Unidade de Diabetes e Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, Secretaria de Saúde de Pernambuco, Recife-PE.

George de Souza Chagas

Médico Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

George Robson Ibiapina

Endocrinologista e Coordenador do Internato em Clínica Médica e da Residência Médica em Clínica Médica da Faculdade de Medicina Nova Esperança (Famene). Mestre em Saúde da Família. Coordenador do Serviço de Clínica Médica e Diretor Médico do Hospital Universitário Nova Esperança, João Pessoa-PB. Diretor médico do Centro de Saúde Nova Esperança (Clínica Escola), Bayeux-PB.

Gisah Amaral de Carvalho

Professora Associada de Endocrinologia e Metabologia na Universidade Federal do Paraná (UFPR). Chefe da Unidade de Tireoide do Hospital de Clínicas da UFPR (SEMPR), Curitiba-PR. Membro da Diretoria do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Hans Graf

Chefe da Unidade de Tireoide do Serviço de Endocrinologia da Universidade Federal do Paraná (SEMPR). Coordenador da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR.

Helton Estrela Ramos

Professor Associado do Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutor em Endocrinologia Clínica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Pós-Doutor em Endocrinologia pelo Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Sorbonne Université, Paris, França. Pós-Doutor em Endocrinologia pelo Institut Gustave Roussy, Villejuif, França.

Henrique P. Arantes

Endocrinologista. Pós-Graduando da disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Heraldo Garmes

Professor da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Coordenador da Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, Campinas-SP.

Hermelinda Cordeiro Pedrosa

Endocrinologista. *Fellowship* em Oxford, Inglaterra (CNPq). Coordenadora do Polo de Pesquisa/FEPECS-CAPES, Unidade de Endocrinologia do Hospital Regional de Taguatinga (HRT-SES-DF), Brasília-DF. Ex-Docente do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS-FEPECS) e Coordenadora Científica da Residência em Endocrinologia. Membro do Grupo de Neuropatia da América Latina (NeurALAD) e do Grupo Latino-Americano de Estudos de Pé Diabético (GLEPED). Representante do Brasil para o International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Coordenadora do Programa Step by Step/WGDF/SBD.

Icaro Sampaio Inácio

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Professor da Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda-PE.

Illana Mary Silveira Carvalho

Médica Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

Isabel Cristina Paliares

Endocrinologista e Mestre em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Isadora de Queiroz Negreiros Batista

Médica Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Izabela R. Alves Cardoso

Endocrinologista, com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Residência no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE.

Jacqueline Araújo

Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE. Mestre e Doutora pela UFPE.

João Roberto de Sá

Professor Afiliado da disciplina de Endocrinologia e Metabologia. Mestre e Doutor em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Joaquim Custódio da Silva Junior

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médico Endocrinologista do Hospital Português, Salvador-BA. Mestre em Processos Interativos em Órgãos e Sistemas no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

José Augusto Sgarbi

Professor de Endocrinologia e Vice-Diretor Geral na Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA). Chefe da Unidade de Tireoide, Serviço de Endocrinologia, Hospital das Clínicas da FAMEMA. Presidente do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

José Edevanilson de Barros Gueiros

Médico Assistente do Serviço de Nefrologia (Ambulatório do Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

José Italo Mota

Supervisor da Residência Médica em Endocrinologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF). Coordenador do Ambulatório de Neuroendocrinologia do HGF.

José Maria Correia Lima e Silva

Professor Adjunto-Mestre da disciplina Endocrinologia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Terezina-PI. Especialização em Endocrinologia e Metabologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Josemberg Marins Campos

Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Mestre e Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CCS/UFPE). Coordenador do Grupo de Pesquisa em Obesidade e Cirurgia Metabólica (CNPq) da UFPE.

Josivan G. Lima

Professor da disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN. Especialista em Endocrinologia no Hospital Agamenon Magalhães, Recife-PE, e no City Hospital, Nottingham, Inglaterra.

Jucimar Brasil de Oliveira

Médico Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Responsável e Coordenador do setor de Andrologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro-RJ.

Juliana Beaudette Drummond

Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Mestre em Farmacologia e Biologia Molecular pela UFMG. Doutora em Neurociências pela UFMG.

Jussana Ellen Alves A. Rangel

Médica Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

Karina Adami

Especialista em Reprodução Humana pela Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto-SP. Mestre em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Karoline Matias Morais de Medeiros

Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia e Preceptora da Residência em Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Pernambuco (UPE).

Larissa Garcia Gomes

Médica Assistente da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo Ambulatório de Síndromes Hiperandrogênicas do HC-FMUSP, São Paulo-SP. Doutorado pela Universidade de São Paulo, com extensão de Doutorado-Sanduíche na Universidade da Califórnia, São Francisco, EUA.

Laura Sterian Ward

Professora Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Leandro Kasuki

Mestre e Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Pesquisador do Centro de Pesquisa em Neuroendocrinologia da UFRJ e do Laboratório de Genética Molecular do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IEC). Médico do Serviço de Neuroendocrinologia do IEC e do Serviço de Endocrinologia do Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro-RJ.

Lenita Zajdenverg

Endocrinologista. Coordenadora do Departamento de Diabetes Gestacional da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Professora Adjunta de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Doutora em Medicina Interna pela UFRJ e pela Harvard Medical School-Joslin Diabetes Center, Massachusetts, EUA.

Letícia Marinho Del Corso

Médica Residente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR) na Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR

Lia Beatriz de Azevedo Souza Karbage

Endocrinologista Pediatra. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Pós-Graduanda do Núcleo de Estudos em Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição do Nordeste Brasileiro (Endocrinor/CNPq).

Liana Ferreira Alencar Silva

Endocrinologista do Hospital da Base Aérea de Fortaleza. Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Lucia Helena Coelho Nóbrega

Médica Endocrinologista do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Especialista em Endocrinologia no Hospital Agamenon Magalhães, Recife-PE, e no City Hospital, Nottingham, Inglaterra.

Lucia Helena Cordeiro

Endocrinologista e Preceptora do Hospital Barão de Lucena, Recife-PE. Professora Adjunta Doutora do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Lúcia Helena Corrêa Lima

Endocrinologista do Hospital Getúlio Vargas (HGV), Recife-PE. Preceptora da Residência em Clínica Médica do HGV, Recife-PE.

Luciana Ansaneli Naves

Professora Associada da disciplina de Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB). Mestre pela Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, França. Doutora em Ciências da Saúde pela UnB. Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília.

Luciana Sant'Ana Leone de Souza

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestre e Doutoranda em Ciências pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Preceptora da Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia do Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (Cedeba). Professora de Clínica Médica na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador-BA.

Lucianne Righeti Monteiro Tannus

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental (Fisclinex) pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Endocrinologista do Serviço de Diabetes da UERJ. Professora da Pós-Graduação em Endocrinologia e Metabologia da UERJ, Rio de Janeiro-RJ.

Luciano Albuquerque

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE. Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFPE. Presidente da SBEM – Regional Pernambuco (2019-2020).

Luiz Augusto Casulari

Doutorado em Dottorato di Ricerche in Scienze Endocrinologiche – Universita Degli Studi di Milano, Milão, Itália. Orientador dos cursos de Pós-Graduação em Ciências Médicas e Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB). Editor-Chefe da *Brasília Médica*.

Luiz de Gonzaga G. Azevedo Jr.

Professor Assistente e Coordenador da disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf), Petrolina, PE.

Luiz Griz

Professor-Doutor do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (UPE), Recife-PE.

Lyz Bezerra Silva

Doutora em Cirurgia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Coordenadora do Grupo de Pesquisa em Obesidade e Cirurgia Metabólica (CNPq) da UFPE. Professora Substituta do Departamento de Cirurgia da UFPE.

Manoel Martins

Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina Clínica na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Médico Preceptor do Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC).

Manuel Faria

Professor Associado Doutor da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Maranhão, São Luís-MA.

Marcello C. Bertoluci

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Marcello Delano Bronstein

Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Unidade de Neuroendocrinologia, disciplina Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP).

Marcelo Fernando Ronsoni

Médico Endocrinologista titulado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos pela UFSC. Professor Substituto de Endocrinologia e Metabologia da UFSC.

Marcio Mancini

Chefe do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Doutor em Ciências pela FMUSP. Autor-Coordenador do *Tratado de Obesidade*, Editora Guanabara Koogan, 3ª edição, 2021.

Marcos Almeida

Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Margaret Cristina da Silva Boguszewski

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Doutora em Endocrinologia Pediátrica pela Göteborgs Universitet, Gotemburgo, Suécia.

Margaret de Castro

Professora Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (FMRP/USP).

Maria Candida Barisson Villares Fragoso

Professora Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Unidade de Suprarrenal da disciplina de Endocrinologia e Metabologia. Médica Assistente da Unidade de Oncologia Endócrina do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP).

Maria Cristina de O. Izar

Professora Afiliada Livre-Docente da disciplina Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Vice-Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (biênio 2016/2017). Diretora de Publicações da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (biênio 2016/2017).

Maria da Conceição Freitas

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médica Assistente do Hospital Getúlio Vargas (HGV). Preceptora da Residência em Clínica Médica do HGV, Recife-PE.

Marília Izar H. Fonseca

Médica Endocrinologista. Pós-Graduanda da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP).

Mariluze Maria dos Santos Sardinha

Chefe do Serviço de Plástica Ocular da Residência em Oftalmologia do HUPES, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA. Doutora em Oftalmologia pela Universidade de São Paulo (USP).

Mario José Abdalla Saad

Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas-SP.

Marisa Helena C. Coral

Professora Adjunta IV do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Coordenadora da disciplina de Endocrinologia e Metabologia. Chefe do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da UFSC.

Marise Lazaretti-Castro

Livre-Docente, Professora Adjunta da disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Chefe do Setor de Doenças Osteometabólicas do Hospital São Paulo da Unifesp.

Marivânia Costa Santos

Professora Adjunta Doutora e Coordenadora da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Coordenadora do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley da UFPB.

Marta Amaro da Silveira Duval

Médica Endocrinologista. Pós-Graduanda em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre-RS.

Mauro A. Czepielewski

Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Mestre e Doutor em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Mauro Pinheiro

Coordenador do Departamento de Medicina Sexual da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU-RJ; gestão 2020-2021). Membro da SBU, da Sexual Medicine Society of North America (SMSNA) e da American Urological Association (AUA).

Mauro Scharf

Fundador do Centro de Diabetes Curitiba (CDC). Endocrinologista e Pediatra pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Treinamento em Diabetes pelo International Diabetes Center, Minneapolis, EUA. Chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG). Preceptor da Residência Médica CDC/HNSG. Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD; biênios 2017/2018 e 2020/2021).

Milena Coelho Fernandes Caldato

Professora Adjunta do curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA) e do Centro Universitário do Pará (Cesupa). Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Mônica de Oliveira

Médica Endocrinologista titulada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Preceptora da Residência de Endocrinologia e Metabologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE. Presidente do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia (DEFA) da SBEM (biênio 2019/2020).

Mônica R. Gadelha

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina (ANM). Mestre e Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica, Endocrinologia, da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Nádila Cecyn P. Mañas

Médica Assistente na Unidade de Metabolismo Ósseo do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná (SEMPR).

Ney Cavalcanti

Ex-Professor Regente da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (UPE). Coordenador de Pesquisas Clínicas do Instituto de Endocrinologia de Pernambuco. *Felllow* em Endocrinologia e Diabetes pelo Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Oxford University, Inglaterra.

Nina R. C. Musolino

Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP). Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (biênio 2013/2014).

Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora Permanente do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Patricia Muszkat

Endocrinologista. Mestre em Endocrinologia e Metabologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Patricia O. Prada

Professora Livre-Docente de Nutrição da Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas (FCA-Unicamp).

Patrícia Sampaio Gadelha

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Paula C. Lamparelli Elias

Doutora em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo (USP). Médica Assistente da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (FMRP/USP).

Paulo Augusto Miranda

Professor de Farmacologia e Endocrinologia na Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (Uni-BH). Mestre e Doutor pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Preceptor da Residência Médica em Endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

Pedro Pita

Cirurgião Plástico. Mestre e Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE. Cirurgião voluntário do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da UFPE.

Pedro Weslley Rosario

Doutor em Clínica Médica. Assistente Efetivo da Clínica de Endocrinologia e Metabologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Docente Permanente do Curso de Pós-Graduação da Santa Casa de Belo Horizonte. Coordenador dos Ambulatórios de Oncologia Endocrinológica e Neuroendocrinologia do Centro de Especialidades Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG.

Poli Mara Spritzer

Professora Titular do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Ginecológica no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Raissa Lyra

Endocrinologista. Médica Assistente da Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda-PE.

Raquel Soares Jallad

Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP).

Regina do Carmo Silva

Doutora em Medicina e Médica da disciplina Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Renan Magalhães Montenegro

Professor Adjunto Doutor do Departamento de Medicina Clínica na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Renan Magalhães Montenegro Júnior

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Professor Associado Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Gerente de Ensino e Pesquisa dos Hospitais Universitários da UFC, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Pesquisador do Núcleo de Estudos em Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição do Nordeste Brasileiro (Endocrinor/CNPq) (Bolsista Pq2); Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT)-CNPq de Obesidade e Diabetes.

Renata de Oliveira Campos

Endocrinologista com título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Renata Pinheiro

Doutorando pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre em Fisioterapia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba-PR.

Roberto Zagury

Coordenador do Departamento de Diabetes, Exercício e Esporte da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Membro da Diretoria da Iniciativa “Exercise is Medicine” do American College of Sports Medicine no Brasil. Endocrinologista do Laboratório de Performance Humana (LPH). Coordenador da Residência Médica em Endocrinologia do Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro-RJ.

Rodrigo O. Moreira

Médico Colaborador do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luis Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro-RJ. Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos (FAME/UNIPAC), Juiz de Fora-MG, e da Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Valença (UNIFAA). Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (biênio 2019/2020).

Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Professor Adjunto da disciplina de Oftalmologia, Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutorado e Livre-Docência pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Coordenador da Pós-Graduação em Cirurgia da UFPE. Coordenador da Residência Médica em Oftalmologia da UFPE.

Ruth Clapauch

Professora de Ginecologia Endócrina. Pesquisadora em Endocrinologia Feminina e Andrologia, Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BioVasc). Orientadora do Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Fisiopatologia Clínica e Experimental (Fisclinex) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Mestre em Endocrinologia e Doutorado em Biociências pela UERJ.

Ruy Lyra

Professor Adjunto da disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Mestre e Doutor pela UFPE. *Fellowship* em Endocrinologia e Diabetes no Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Oxford University, Inglaterra. Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (biênio 2007/2008). Presidente da Federação Panamericana de Endocrinologia (FEPAEN) (biênio 2012/2013).

Saulo Cavalcanti

Professor de Endocrinologia na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG). Coordenador dos Setores de Obesidade, Diabetes e Crescimento da Clínica de Endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte-MG.

Sérgio Atala Dib

Professor Titular da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Sergio Setsuo Maeda

Médico Assistente da disciplina de Endocrinologia na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Sérgio Siqueira Coutinho

Membro do Grupo de Pesquisa em Obesidade e Cirurgia Metabólica (CNPq) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Silmara A. O. Leite

Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, Regional Paraná [biênio 2015/2106]). Chefe da Unidade de Endocrinologia, Hospital da Cruz Vermelha, Curitiba-PR. Doutorado em Ciências Médicas e Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Simone van de Sande Lee

Médica Endocrinologista titulada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutora em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Professora Adjunta de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Taciana de Andrade Schuler

Médica Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Tânia Longo Mazzuco

Professora Associada da Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina (MED-CCS-UEL). Coordenadora do Programa de Residência em Endocrinologia do Hospital Universitário da UEL (HU-UEL). Doutora pela Université Joseph Fourier, Grenoble, França. *Fellowship* em Endocrinologia Básica e Clínica na Université de Montreal, Canadá.

Tatiana M. R. Lemos Costa

Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), Curitiba-PR. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Tayane Muniz Fighera

Médica Endocrinologista. Mestre em Clínica Médica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). Professora Colaboradora do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia na UFRGS.

Telma Palomo

Endocrinologista. Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). *Fellowship* no Shriners Hospital for Children, McGill University, Montreal, Canadá.

Thaisa D. Guedes Trujilho

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestrado em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora de Endocrinologia no Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC), Salvador-BA. Preceptora de Residência Médica em Endocrinologia no Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (Cedeba).

Thaíse Borges B. Souza

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Residência no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE

Tiago Munhoz Vidotto

Médico Assistente da disciplina de Medicina Preventiva na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Endocrinologista pela EPM-Unifesp.

Valter A. S. Cescato

Neurocirurgião do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Vânia S. Nunes-Nogueira

Professora Assistente Doutora do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu – São Paulo.

Vera Maria dos Santos Ferreira

Professora Assistente Mestre da disciplina Endocrinologia do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Victória Z. Cochenski Borba

Médica Assistente da Unidade de Metabolismo Ósseo do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná (SEMPR). Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Vinícius Mariotti Machado

Médico Endocrinologista. Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia no do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná (SEMPR).

Vinicius Nahime Brito

Mestre e Doutor em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (USP). Médico Pesquisador da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento e Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Virginia Oliveira Fernandes

Médica Assistente do Ambulatório de Diabetes, Dislipidemia, Obesidade e Síndrome Metabólica, no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC). Chefe da Divisão Médica do HUWC/UFC. Mestre em Saúde Pública e Doutora em Ciências Médicas pela UFC. Pesquisadora do Núcleo de Estudos em Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição do Nordeste Brasileiro (Endocrinor/CNPq).

Viviane Canadas da Mota

Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Mestre em Medicina Interna pela UFPE.

Vladimir Gomes

Endocrinologista. Professor Auxiliar de Endocrinologia na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Preceptor da Residência Médica em Endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro da UFCG.

William Pedrosa

Médico Endocrinologista do Instituto Mineiro de Endocrinologia, Be. Assessor Científico do Laboratório Hermes Pardini, Belo Horizonte-MG. Mestre em Saúde do Adulto pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Doutor em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pela UFMG.

Ximene Antunes

Residência Médica em Endocrinologia no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE). Mestre em Endocrinologia (Neuroendocrinologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro-RJ.

Prefácio

Endocrinologia Clínica tem como objetivo principal proporcionar aos estudantes de graduação e pós-graduação da área médica e, particularmente, aos jovens endocrinologistas e clínicos gerais uma obra de cunho prático e bastante atualizada, que os auxilie no diagnóstico clinicolaboratorial e no tratamento dos distúrbios endócrinos mais relevantes da prática clínica diária.

Esta sétima edição, que conta com 98 capítulos – 15 dos quais não presentes na edição passada –, foi totalmente reformulada e atualizada com dados de artigos publicados até outubro de 2020. Para sua elaboração, contamos com a competente e inestimável colaboração de mais de uma centena de renomados especialistas das principais instituições acadêmicas brasileiras e 35 eminentes endocrinologistas da Europa, América do Norte e Argentina que escreveram sobre temas nos quais têm vasta experiência. A todos, nossos sinceros agradecimentos. Somos também muito gratos a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para levarmos adiante nosso projeto, e ao grupo GEN, pelo fundamental apoio.

Esperamos que o *Endocrinologia Clínica* continue a contribuir para melhor compreensão e aprimoramento dos conceitos referentes à abordagem diagnóstico-terapêutica dos distúrbios endócrinos mais importantes.

Lucio Vilar

Academia de Medicina
GUANABARA KOOGAN
www.academiademedicina.com.br

Atualize-se com o melhor conteúdo da área.

Conheça a **Academia de Medicina Guanabara Koogan**, portal online, que oferece conteúdo científico exclusivo, elaborado pelo GEN | Grupo Editorial Nacional, com a colaboração de renomados médicos do Brasil.

O portal conta com material diversificado, incluindo artigos, *podcasts*, vídeos e aulas, gravadas e ao vivo (*webinar*), tudo pensado com o objetivo de contribuir para a atualização profissional de médicos nas suas respectivas áreas de atuação.

Sumário

PARTE 1 Neuroendocrinologia

1 **Avaliação Diagnóstica da Hiperprolactinemia**
Lucio Vilar ■ Luciana Ansaneli Naves ■ Daniella Rêgo ■ Maria Fleseriu

2 **Tratamento dos Prolactinomas**
Renata S. Auriemma ■ Rosario Pivonello ■ Annamaria Colao

3 **Manejo dos Prolactinomas Resistentes**
Mark E. Molitch ■ Lucio Vilar

4 **Hipopituitarismo | Etiologia e Diagnóstico**
Luciana Ansaneli Naves ■ Antônio Ribeiro-Oliveira Júnior ■ Vânia S. Nunes-Nogueira ■ Heraldo Garmes ■ Lucio Vilar

5 **Tratamento do Hipopituitarismo na Vida Adulta**
Cesar Luiz Boguszewski

6 **Patologia dos Tumores Neuroendócrinos, Adenomas e Craniofaringiomas**
Alexandre Vasiljevic ■ Gérald Raverot

7 **Acromegalia | Visão Geral**
Luciana Ansaneli Naves ■ Moisés Mercado ■ Bruno Freitas Vilar ■ Lucio Vilar

8 **Tratamento da Acromegalia**
Leandro Kasuki ■ Ximene Antunes ■ Mônica R. Gadelha

9 **Manejo dos Adenomas Hipofisários Não Funcionantes**
Kirstie Lithgow ■ Athanasios Fountas ■ Niki Karavitaki

10 **Incidentalomas Hipofisários | Avaliação Diagnóstica e Manejo**
Davide Carvalho ■ Paula Freitas

11 **Tireotropinomas | Diagnóstico e Tratamento**
Lucio Vilar ■ Luiz Augusto Casulari ■ Renan Magalhães Montenegro ■ Luciana Ansaneli Naves

12 **Manejo dos Adenomas Hipofisários na Gestação**
Raquel Soares Jallad ■ Andrea Glezer ■ Diane Belchior Paraiba ■ Marcello Delano Bronstein

13 **Adenomas Hipofisários Familiares**
Renata S. Auriemma ■ Luciana Ansaneli Naves ■ Vladimir Vasilev ■ Adrian F. Daly ■ Albert Beckers

14 **Craniofaringioma | Diagnóstico, Tratamento e Complicações**
Nina R. C. Musolino ■ Valter A. S. Cescato

15 **Hipofisites**
Lucio Vilar ■ Felipe Henning Gaia Duarte ■ Flávia Regina Pinho Barbosa ■ Icaro Sampaio Inácio ■ Paulo Augusto Miranda

16 **Diabetes Insípido | Visão Geral**

Paula C. Lamparelli Elias ■ Margaret de Castro ■ Ayrton Custódio Moreira

17 Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético
Juliana Beaudette Drummond ■ William Pedrosa ■ Beatriz Santana Soares Rocha

PARTE 2 Crescimento e Desenvolvimento

18 Investigação da Criança com Baixa Estatura
Jacqueline Araújo ■ Bárbara Sales Gomes ■ Taciana de Andrade Schuler ■ Ana Hermínia Ferreira

19 Terapia de Reposição de Hormônio do Crescimento na Baixa Estatura | Quando, Como e Por Quanto Tempo?
Margaret Cristina da Silva Boguszewski

20 Retardo Puberal | Avaliação e Tratamento
Elaine Maria Frade Costa ■ Alessandra Covallero Renck

21 Manejo da Puberdade Precoce
Vinicius Nahime Brito ■ Ana Pinheiro Machado Canton ■ Ana Claudia Latronico

PARTE 3 Doenças da Tireoide

22 Fatores de Interferência na Avaliação da Função Tireoidiana
Patrícia Sampaio Gadelha ■ Luciano Albuquerque ■ Lucio Vilar

23 Nódulos Tireoidianos | Avaliação Diagnóstica e Manejo
Luciano Albuquerque ■ Aline Alves Lopes ■ Clarice Freitas Vilar ■ Lucio Vilar

24 Câncer de Tireoide | Classificação e Diagnóstico
Pedro Weslley Rosario ■ Luciano Albuquerque ■ Aline Alves Lopes ■ Lucio Vilar

25 Carcinoma Diferenciado de Tireoide | Tratamento e Seguimento
Denise Momesso ■ Fernanda Vaisman

26 Tratamento do Carcinoma Medular de Tireoide
Marta Amaro da Silveira Duval ■ Ana Luiza Maia

27 Tratamento do Carcinoma Anaplásico de Tireoide
Fabíola Yukiko Miasaki ■ Vinícius Mariotti Machado ■ Hans Graf

28 Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo
Maria da Conceição Freitas ■ Lúcia Helena Corrêa Lima ■ Lucio Vilar

29 Diagnóstico e Tratamento da Doença de Graves
Maria da Conceição Freitas ■ Luciano Albuquerque ■ Viviane Canadas da Mota ■Izabela R. Alves Cardoso ■ Thaíse Borges B. Souza ■ Lucio Vilar

30 Tratamento da Orbitopatia de Graves
Helton Estrela Ramos ■ Mariluze Maria dos Santos Sardinha ■ Giulia Lanzolla ■Michele Marinò

31 Manejo do Bócio Nodular Tóxico
Gisah Amaral de Carvalho ■ Tayane Muniz Fighera

32 Manejo da Disfunção Tireoidiana Subclínica
José Augusto Sgarbi ■ Laura Sterian Ward

33 Tireoide e Gestação
Helton Estrela Ramos ■ Luciana Sant'Ana Leone de Souza ■ Karina Adami ■Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

34 Tireoidites | Diagnóstico e Tratamento

Maria da Conceição Freitas ■ Icaro Sampaio Inácio ■ Liana Ferreira Alencar Silva ■Alberto José S. Ramos

PARTE 4 Doenças das Adrenais

35 Manejo dos Incidentalomas Adrenais
Lucio Vilar

36 Paragangliomas e Feocromocitoma | Diagnóstico e Tratamento
Maria João Bugalho

37 Manejo do Carcinoma do Córtex Adrenal
Amanda Meneses Ferreira Lacombe ■ Maria Candida Barisson Villares Fragoso

38 Insuficiência Adrenal | Diagnóstico e Tratamento
Lucio Vilar ■ Regina do Carmo Silva ■ Claudio E. Kater

39 Hiperplasia Adrenal Congênita | Como Diagnosticar e Tratar
Milena Coelho Fernandes Caldato ■ Lucio Vilar ■ Marivânia Costa Santos ■Claudio E. Kater

40 Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial da Síndrome de Cushing
Lucio Vilar ■ Tânia Longo Mazzuco ■ Manuel Faria ■ Mauro A. Czepielewski ■Oscar Domingo Bruno

41 Síndrome de Cushing na Infância
Chelsi Flippo ■ Margaret F. Keil ■ Constantine Stratakis

42 Tratamento da Síndrome de Cushing
Maria Fleseriu ■ Lucio Vilar ■ Tânia Longo Mazzuco ■ André Lacroix

43 Síndrome de Nelson
Safwaan Adam ■ Mohit Kumar ■ Peter Trainer

44 Hiperaldosteronismo Primário
Denise Genaro Farinelli ■ Claudio E. Kater

PARTE 5 Distúrbios do Sistema Reprodutivo

45 Hipogonadismo Masculino | Etiologia
Lucio Vilar ■ Fábio Ferreira de Moura ■ Luiz de Gonzaga G. Azevedo Jr. ■ José Italo Mota ■ Manoel Martins

46 Hipogonadismo Masculino | Diagnóstico
Alexandre Hohl ■ Simone van de Sande Lee ■ Marcelo Fernando Ronsoni

47 Hipogonadismo Masculino | Tratamento
Lucio Vilar ■ Erik Trovão Diniz ■ Fábio Ferreira de Moura

48 Relevância e Manejo do Hipogonadismo Induzido por Esteroides Anabolizantes
Alexandre Hohl ■ Marcelo Fernando Ronsoni ■ Simone van de Sande Lee

49 Disfunção Erétil | Avaliação e Tratamento
Fabiano M. Serfaty ■ Mauro Pinheiro ■ Jucimar Brasil de Oliveira ■ André Luiz A. Meiriño

50 Ginecomastia
George Robson Ibiapina ■ Clarice Freitas Vilar ■ Pedro Pita ■ Lucio Vilar

51 Síndrome dos Ovários Policísticos
Mônica de Oliveira ■ Amanda Athayde ■ Erik Trovão Diniz ■ Lucio Vilar

52 Amenorreia | Avaliação Diagnóstica
Poli Mara Spritzer ■ Andrea Nácul ■ Elaine Sangalli Mallmann

53 Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa

Dolores Pardini

54 Contracepção Feminina
Ruth Clapauch ■ Ciciliana Maíla Zilio Rech ■ Larissa Garcia Gomes

55 Abordagem Clínica do Paciente Transgênero
Ana Carolina Thé ■ Fernanda Lima de Vasconcellos ■ Erik Trovão Diniz

PARTE 6 Doenças do Pâncreas Endócrino

56 Diabetes Melito | Classificação e Diagnóstico
Ruy Lyra ■ Luiz de Gonzaga G. Azevedo Jr. ■ Karoline Matias Morais de Medeiros■ Ana Tereza Bezerra de Melo ■ Carla Denise Ferreira de Moura ■ Amaro Gusmão Guedes ■ José Maria Correia Lima e Silva ■ Lucio Vilar

57 Patogênese do Diabetes Melito Tipo 2
Patricia O. Prada ■ Mario José Abdalla Saad

58 Tratamento Farmacológico do Diabetes Melito Tipo 2
Luciano Albuquerque ■ Lucio Vilar ■ Ana Carolina Thé ■ Ney Cavalcanti ■ Jussana Ellen Alves A. Rangel ■ Saulo Cavalcanti ■ Ruy Lyra

59 Diabetes Melito Tipo 2 no Idoso
Icaro Sampaio Inácio ■ Patrícia Sampaio Gadelha ■ Luciano Albuquerque ■ Lucio Vilar

60 Prevenção da Doença Cardiovascular no Paciente com Diabetes Melito
Rodrigo O. Moreira ■ Marcello C. Bertoluci

61 Pré-Diabetes | Uma Visão Geral
Fábio Rogério Trujilho ■ Thaisa D. Guedes Trujilho ■ Joaquim Custódio da Silva Junior ■ Lucio Vilar

62 Insulinoterapia no Diabetes Melito Tipo 1
Mauro Scharf

63 Controle Glicêmico no Ambiente Hospitalar
Silmara A. O. Leite ■ M. Cecilia Lansang ■ Guillermo E. Umpierrez

64 Diabetes Melito e Gestação
Carlos Antônio Negrato ■ Lenita Zajdenverg ■ Marcos Almeida ■ Renan Magalhães Montenegro Júnior

65 Retinopatia Diabética
Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

66 Doença Renal do Diabetes
João Roberto de Sá ■ Isabel Cristina Paliares ■ Tiago Munhoz Vidotto ■ Erika Bevilaqua Rangel ■ Sérgio Atala Dib

67 Neuropatia Diabética | Classificação, Diagnóstico e Tratamento
Hermelinda Cordeiro Pedrosa ■ Andrew J. M. Boulton ■ Rodica Pop-Busui ■Lucianne Righeti Monteiro Tannus ■ Cejana Hamu Sousa de Aguiar

68 Pé Diabético | Avaliação e Tratamento
Hermelinda Cordeiro Pedrosa ■ Ana Carolina Thé ■ George de Souza Chagas ■Geísa Macedo ■ Andrew J. M. Boulton

69 Crises Hiperglicêmicas e Hipoglicemia
Alberto José S. Ramos ■ Marcos Almeida ■ Ana Carolina Thé ■ Marisa Helena C. Coral ■ Lucio Vilar

70 Hipoglicemia em Adultos Não Diabéticos
Lucio Vilar ■ Carla Denise Ferreira de Moura ■ Vladimir Gomes ■ Nicole Lemaitre

PARTE 7 Dislipidemia e Obesidade

71 Investigação Diagnóstica das Dislipidemias
Cynthia M. Valerio ■ Fábio Furtado dos Santos ■ Felipe Matsuura

72 Hipertrigliceridemia | Por Que e Como Tratar?
Josivan G. Lima ■ Lucia Helena Coelho Nóbrega ■ Lucio Vilar

73 Tratamento da Hipercolesterolemia
Francisco Antonio H. Fonseca ■ Marília Izar H. Fonseca ■ Maria Cristina de O. Izar

74 Obesidade | Relevância, Avaliação Diagnóstica e Complicações
Ruy Lyra ■ Raissa Lyra

75 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica | Diagnóstico e Tratamento
Lucia Helena Cordeiro ■ Icaro Sampaio Inácio ■ Ana Carolina Thé ■ Lucio Vilar

76 Tratamento Medicamentoso da Obesidade
Marcio Mancini ■ Ruy Lyra

77 Dietas | O que o Endocrinologista Precisa Saber?
Bruna Sousa Pessoa ■ Carlos Eduardo Seraphim ■ Bruno Halpern

78 Suplementação Alimentar | Conceitos Fundamentais para o Dia a Dia do Consultório
Roberto Zagury

79 Cirurgia Bariátrica e Metabólica
Fernando Kennedy Pereira Chaves ■ Lyz Bezerra Silva ■ Sérgio Siqueira Coutinho■ Flavio Kreimer ■ Josemberg Marins Campos

PARTE 8 Doenças Osteometabólicas

80 Vitamina D e seu Impacto sobre a Saúde
Carolina Aguiar Moreira ■ Nádila Cecyn P. Mañas ■ Victória Z. Cochenski Borba

81 Hiperparatireoidismo Primário | Diagnóstico e Tratamento
Lucio Vilar ■ Erico Higino de Carvalho ■ Erik Trovão Diniz ■ Renata de Oliveira Campos

82 Manejo do Hiperparatireoidismo Secundário
Ana Paula Santana Gueiros ■ José Edevanilson de Barros Gueiros

83 Hipoparatireoidismo | Etiologia e Quadro Clínico
Erik Trovão Diniz ■ Illana Mary Silveira Carvalho ■ Vera Maria dos Santos Ferreira ■George Robson Ibiapina ■ Renata de Oliveira Campos

84 Hipoparatireoidismo | Avaliação Diagnóstica e Tratamento
Sergio Setsuo Maeda ■ Eliane Naomi Sakane

85 Osteoporose | Etiopatogenia e Avaliação Diagnóstica
Erik Trovão Diniz ■ Isadora de Queiroz Negreiros Batista ■ Erico Higino de Carvalho

86 Tratamento da Osteoporose
Fernanda G. Weiler ■ Henrique P. Arantes ■ Marise Lazaretti-Castro

87 Osteoporose Induzida por Glicocorticoides | Prevenção e Tratamento
Victória Z. Cochenski Borba ■ Letícia Marinho Del Corso ■ Carolina Aguiar Moreira

88 Doença de Paget Óssea
Erico Higino de Carvalho ■ Luiz Griz ■ Erik Trovão Diniz ■ Lucio Vilar

89 Raquitismo e Osteomalacia
Erik Trovão Diniz ■ Erico Higino de Carvalho

90 Osteogênese Imperfeita
Telma Palomo ■ Patricia Muszkat ■ Marise Lazaretti-Castro

91 Osteoescleroses
Telma Palomo ■ Patricia Muszkat ■ Marise Lazaretti-Castro

PARTE 9 Miscelânea

92 Síndromes Poliglandulares Autoimunes
Martin P. Hansen ■ George Kahaly

93 Neoplasias Endócrinas Múltiplas Tipo 1 e Tipo 2
Ana O. Hoff ■ Evelin Cavalcante Farias

94 Manejo do Hirsutismo
Poli Mara Spritzer ■ Carolina Rocha Barone ■ Fabiana Bazanella de Oliveira

95 Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas
Renan Magalhães Montenegro Júnior ■ Clarisse Mourão Melo Ponte ■ Lia Beatriz de Azevedo Souza Karbage ■ Virginia Oliveira Fernandes ■ Ana Paula Dias Rangel Montenegro

96 COVID-19 e Doenças Endócrinas e Metabólicas
Luciano Albuquerque ■ Erico Higino de Carvalho ■ Fábio Ferreira de Moura ■ Erik Trovão Diniz ■ Icaro Sampaio Inácio ■ Lucio Vilar

97 Sarcopenia nas Doenças Endócrinas e Não Endócrinas
Victória Z. Cochenski Borba ■ Tatiana M. R. Lemos Costa ■ Renata Pinheiro

98 Emergências Endócrinas
Fabiano M. Serfaty ■ Fernanda Vaisman ■ Denise Momesso ■ Lucio Vilar

Apêndice | Valores Laboratoriais de Referência

Parte 1

Neuroendocrinologia

1 Avaliação Diagnóstica da Hiperprolactinemia
2 Tratamento dos Prolactinomas
3 Manejo dos Prolactinomas Resistentes
4 Hipopituitarismo | Etiologia e Diagnóstico
5 Tratamento do Hipopituitarismo na Vida Adulta
6 Patologia dos Tumores Neuroendócrinos, Adenomas e Craniofaringiomas
7 Acromegalia | Visão Geral
8 Tratamento da Acromegalia
9 Manejo dos Adenomas Hipofisários Não Funcionantes
10 Incidentalomas Hipofisários | Avaliação Diagnóstica e Manejo
11 Tireotropinomas | Diagnóstico e Tratamento
12 Manejo dos Adenomas Hipofisários na Gestação
13 Adenomas Hipofisários Familiares
14 Craniofaringioma | Diagnóstico, Tratamento e Complicações
15 Hipofisites
16 Diabetes Insípido | Visão Geral
17 Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético

1

Avaliação Diagnóstica da Hiperprolactinemia

Lucio Vilar • Luciana Ansaneli Naves • Daniella Rêgo • Maria Fleseriu

INTRODUÇÃO

A hiperprolactinemia, definida como aumento do nível sérico de prolactina (PRL) acima do limite superior da normalidade, é uma causa frequente de hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido.[1,2] Trata-se do distúrbio hormonal mais frequente do eixo hipotalâmico-hipofisário.[3]De fato, está presente em 10 a 25% das mulheres com amenorreia secundária ou oligomenorreia, em aproximadamente 30% das pacientes com galactorreia ou infertilidade e em 75% daquelas com amenorreia e galactorreia.[3,4] Em contrapartida, é rara na população geral (0,4%)[4] e, em uma série de 1.370 pacientes consecutivos com disfunção erétil, somente 1,5% tinha hiperprolactinemia.[5] Tal achado reflete a baixa prevalência de distúrbios endócrinos (2,5%) entre pacientes com disfunção erétil.[5-7] Em mulheres com idade entre 25 e 34 anos, relatou-se que a incidência anual de hiperprolactinemia é de 23,9 por 100.000 pessoas-ano.[8]

FISIOLOGIA DA PROLACTINA

A PRL é primariamente produzida e secretada pelas células lactotróficas da hipófise anterior. Ela é também produzida em locais extra-hipofisários, incluindo ovários, glândulas mamárias e endométrio, próstata, linfócitos e células hematopoéticas, pele, tecido adiposo, timo, sistema linfático, endotélio e cérebro.[3,9-11]

A secreção de PRL pela hipófise apresenta um ritmo circadiano com níveis mais altos durante o sono e menores durante a vigília.[3,9,10] O hipotálamo exerce influência predominantemente inibitória sobre a secreção da PRL por meio de fatores inibitórios da PRL, que alcançam a hipófise via sistema porta-hipotálamo-hipofisário (Figura 1.1). Dentre os fatores inibitórios da PRL, o principal representante é a dopamina, que é vastamente produzida pelas células tuberoinfundibulares e o sistema dopaminérgico túbero-hipofisário-hipotalâmico.[9-11] A dopamina atua mediante a ligação aos receptores D2 (D2R) nas células lactotróficas hipofisárias. Isso resulta em regulação negativa da expressão do gene da PRL, secreção reduzida da PRL e diminuição da proliferação dessas células.[9-12] Outros fatores inibitórios da PRL são o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a somatostatina.[3,9] Além disso, a endotelina-1 e o fator de crescimento transformante beta-1 (TGF-β1) atuam como fatores inibitórios parácrinos.[10,11] Tem sido sugerido que vários hormônios e neuropeptídeos são capazes de promover a liberação de PRL, incluindo hormônio liberador de tireotropina (TRH), opioides endógenos, ocitocina, serotonina, vasopressina, polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), neurotensina, galanina e salsolinol.[3,9-12] O estrogênio estimula a transcrição do gene da PRL (localizado no cromossomo 6) e a secreção de PRL. Isso explica por que os níveis de PRL são mais altos no sexo feminino, bem como em mulheres em idade fértil em comparação às que estão na menopausa.[9-11]

O gene do receptor da PRL é um membro da superfamília dos receptores das citocinas. Ele se localiza no cromossomo 5p13 e contém 10 éxons. O receptor da PRL induz fosforilação da tirosina proteica, bem como ativação da quinase JAK2 e da STATS.[10,11] Estudos recentes em ratas fêmeas mostraram que a kisspeptina aumenta a secreção de PRL por meio da inibição dos neurônios dopaminérgicos tuberoinfundibulares.[11,12] Em contrapartida, a PRL inibe a expressão da kisspeptina no núcleo arqueado e, consequentemente, a secreção de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e gonadotrofinas. Tal achado justificaria o hipogonadismo observado na hiperprolactinemia.[10-12]

A função primordial da PRL é propiciar a lactação após o parto, além de participar, durante a gravidez, juntamente com os estrógenos, do desenvolvimento mamário necessário para uma adequada amamentação.[3,10,13] Nas adrenais, PRL estimula a secreção de andrógenos, cortisol e aldosterona. Ela também tem sido implicada na ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal induzida pelo estresse.[3,13]

CARACTERÍSTICAS DA PROLACTINA

A prolactina humana é um hormônio heterogêneo nas suas principais formas circulantes.[9-11] A forma monomérica ou de baixo peso molecular (23 kDa) resulta de uma molécula de pré-prolactina clivada (26 kDa) e representa a principal isoforma circulante (80 a 95%) do total dos indivíduos saudáveis ou daqueles com prolactinomas.[14] A prolactina dimérica ou *big* prolactina (45 a 60 kDa) e a macroprolactina ou *big big* prolactina (> 150 kDa) correspondem a menos de 10% do total.[14,15] Na maioria dos casos, a macroprolactina é composta por um complexo formado por uma IgG e uma PRL monomérica.[15-18] Em casos raros, já foram demonstradas ligações com outras imunoglobulinas como IgA e IgM.[4,14] Em casos de hiperprolactinemia, quando mais de 60% da PRL circulante é representada pela macroprolactina, essa condição é denominada macroprolactinemia.[14-16]

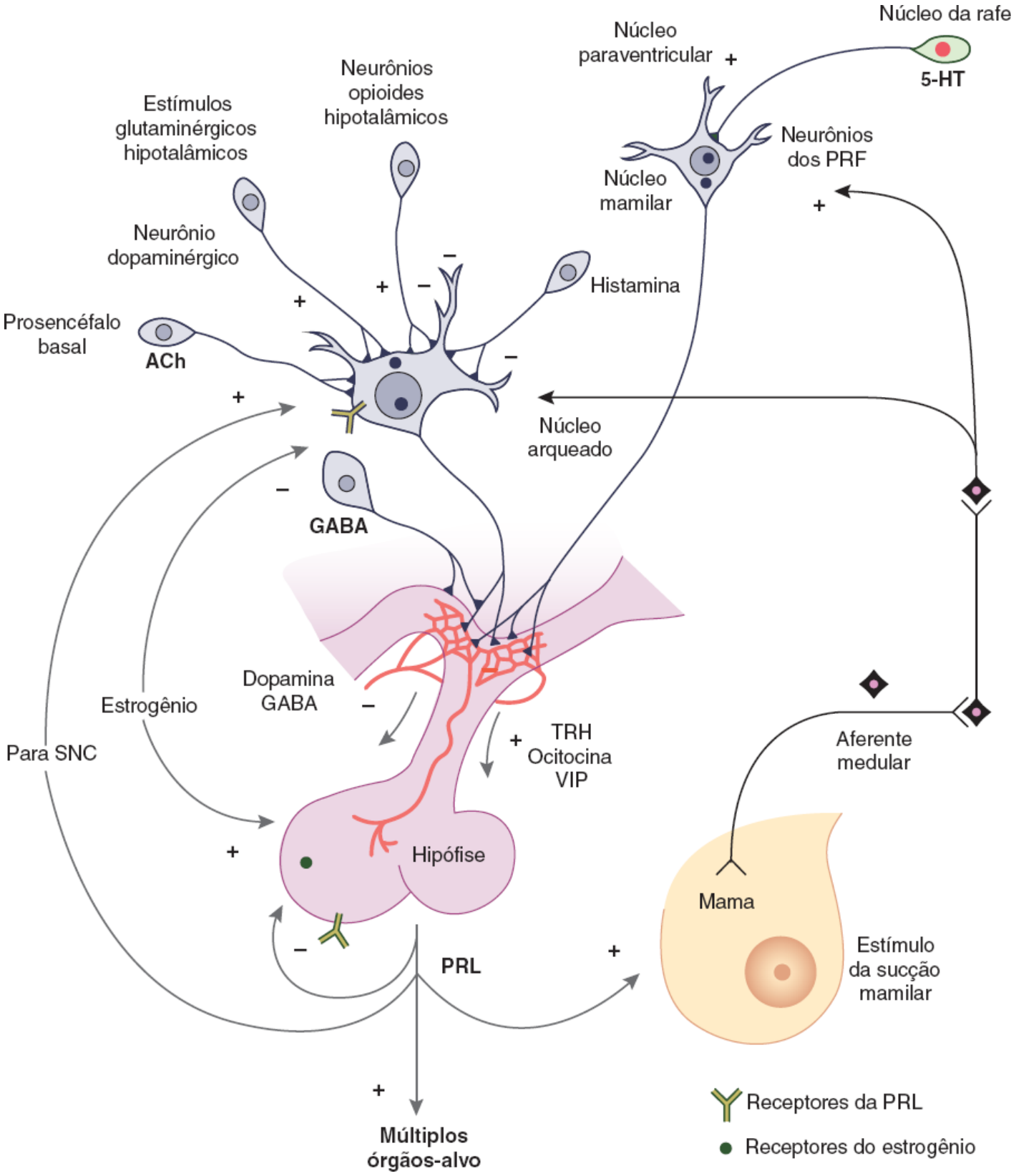


Figura 1.1 Regulação da secreção de prolactina. Fatores estimulatórios (PRF): TRH (hormônio liberador de tireotropina); VIP (polipeptídeo intestinal vasoativo); PACAP (polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária); PHM-27 (peptídeo histidina metionina-27); opioide endógeno e serotonina. Fatores inibitórios (PIF): dopamina; GABA (ácido gama-aminobutírico); GAB (peptídeo associado GnRH). SNC: sistema nervoso central; ACh: acetilcolina; 5-HT: serotonina; –: inibição; +: estimulação.

A caracterização das três formas de PRL é realizada, de preferência, por meio de estudos de cromatografia em colunas de gel-filtração, em que a eluição ocorre em função do peso molecular (Figura 1.2).[16]

ETIOLOGIA

A hiperprolactinemia não é uma doença, e sim uma anormalidade laboratorial que pode resultar de causas fisiológicas, farmacológicas e patológicas.[1-3] Entre 770 casos de hiperprolactinemia não fisiológica acompanhados em dois centros de referência de neuroendocrinologia em Recife, prolactinomas representaram a etiologia mais frequente (31,4%), seguidos do uso de medicamentos (20,2%) e macroprolactinemia (15,7%) (Figura 1.3).

Causas fisiológicas

As mais importantes causas fisiológicas de hiperprolactinemia são gravidez e lactação (Quadro 1.1).[3,6,10] Estresse de qualquer etiologia pode elevar a PRL, seja psicológico, induzido por exercícios, dor ou doença aguda.[6,10,16,19] O exercício aumenta a PRL em uma magnitude proporcional à intensidade e à duração da atividade. Foi observada elevação da PRL após exercícios aeróbicos e anaeróbicos, mas é maior em exercícios anaeróbicos de alta intensidade. Acredita-se que o pico da PRL ocorra após o exercício e, portanto, sugere-se evitar atividades vigorosas por pelo menos 30 minutos antes da coleta de sangue para medição da PRL. Contudo, o paciente não necessita ficar de repouso para coleta da amostra, diferentemente do que se preconizava no passado.[7,10,16]

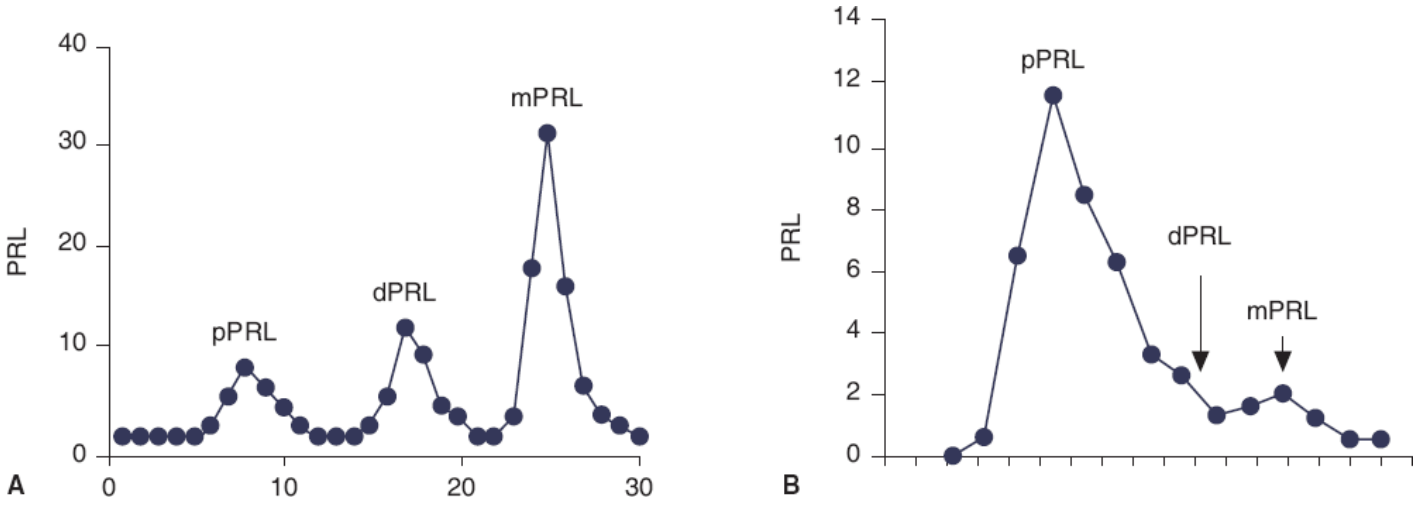


Figura 1.2 Cromatografia de filtração em gel da prolactina (PRL) em indivíduos saudáveis (**A**) e com macroprolactinemia (**B**). pPRL: prolactina polimérica ou macroprolactina; dPRL: prolactina dimérica; mPRL: prolactina monomérica.

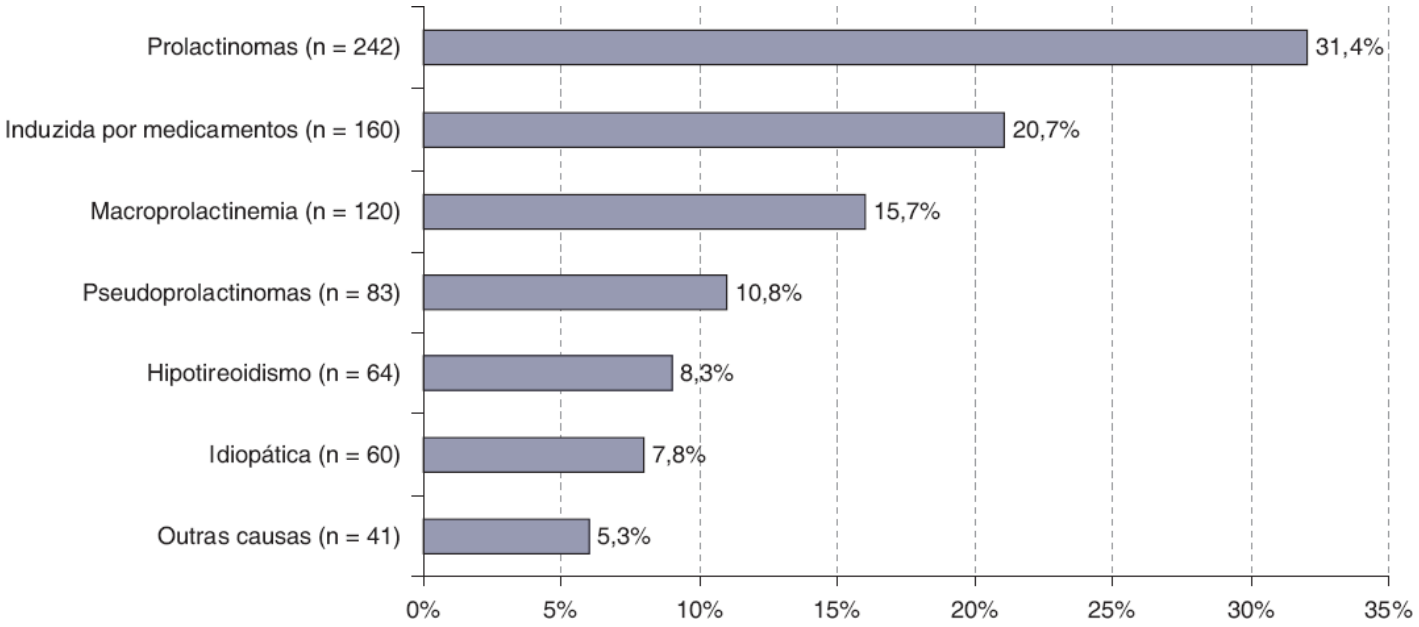


Figura 1.3 Etiologia da hiperprolactinemia entre 770 casos. (Adaptada de Vilar et al., 2019.)[7]

Quadro 1.1 Etiologia da hiperprolactinemia fisiológica.

- Gravidez
- Amamentação

- Ovulação
- Estresse
- Estímulo mamilar
- Atividade física
- Sono
- Coito

Adaptado de Samperi et al., 2019.[3]

Leves aumentos nos níveis de PRL (geralmente < 60 ng/mℓ; máximo de 100 ng/mℓ) podem ser causados pelo estresse da punção venosa – o mesmo é valido para a estimulação mamária.[1,3,6,19] Como a PRL tem uma secreção pulsátil, pode haver variação dos seus níveis durante o dia.[6-8] Portanto, um valor elevado deve ser confirmado pelo menos uma vez,[3,6] a menos que os níveis estejam inequivocamente elevados (p. ex., > 100 ng/mℓ).[1,3,19]

O ato de amamentar é um forte estímulo fisiológico para a secreção de PRL, possivelmente pela liberação dos lactotrofos da inibição tônica da dopamina.[3,10] TRH, vasopressina, ocitocina e salsolinol também foram propostos como fatores envolvidos na liberação de PRL induzida pela sucção do mamilo.[3]

A hiperprolactinemia é um achado bem estabelecido durante a gravidez normal, sendo decorrente do hiperestrogenismo gestacional característico.[10] A PRL aumenta progressivamente ao longo da gestação, atingindo valores > 450 ng/mℓ no último trimestre.[3,10]

Causas farmacológicas

Elevação da PRL secundária ao uso de medicamentos representa a causa mais comum de hiperprolactinemia não fisiológica (Quadro 1.2).[4,6,20,21] Diferentes mecanismos estão envolvidos, tais como redução da atividade dopaminérgica no sistema nervoso central, depleção de dopamina (p. ex., metildopa), bloqueio dos receptores D2 (D2R) (p. ex., antipsicóticos, antieméticos etc.), aumento da transmissão serotoninérgica (p. ex., bloqueadores da recaptação de serotonina), estímulo direto da síntese de PRL (p. ex., estrógenos).[19-21]

Quadro 1.2 Causas de hiperprolactinemia farmacológica.

Antipsicóticos

- Típicos: haloperidol, clorpromazina, tioridazina, tiotixeno, flupentixol
- Atípicos: risperidona, paliperidona, molindona, amissulprida, quetiapina, olanzapina, ziprasidona,* clozapina,* aripiprazol*

Antidepressivos

- Tricíclicos: clomipramina, amoxapina, amitriptilina, desipramina, imipramina
- SSRI: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina
- SNRI: venlafaxina, duloxetina, reboxetina
- IMAO: pargilina, clorgilina

Anti-hipertensivos

- Verapamil, α-metildopa, reserpina, labetalol (*intravenoso*)

Antieméticos/Procinéticos

- Metoclopramida, domperidona, cisaprida, alizaprida, metopimazina

Bloqueadores dos receptores H2

- Cimetidina, ranitidina

Outros

- Estrógenos, anestésicos, quimioterápicos, opiáceos (p. ex., tramadol, metadona, morfina, heroína etc.), alprazolam, cocaína, maconha, uso abusivo de álcool etc.

*Raramente. SSRI: inibidores seletivos da recaptação da serotonina; SNRI: inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina; IMAO: inibidores da monoamina oxidase. Adaptado de Vilar et al., 2018;[1] Samperi et al., 2019;[3] Vilar et al., 2005;[7] Torre e Falorni, 2007;[19] Molitch, 2008.[20]

Neurolépticos, particularmente os antipsicóticos clássicos (butirofenonas e fenotiazinas) e alguns antipsicóticos atípicos (amissulprida, risperidona e paliperidona), bem como antieméticos (domperidona, metoclopramida etc.), são os medicamentos mais frequentemente envolvidos nessa situação (Quadro 1.3).[3,20-25] O uso crônico desses fármacos mantém os níveis de PRL elevados em 40 a 90% dos pacientes.[20,24,26]

■ *Antipsicóticos*

Antipsicóticos de primeira geração são normalmente associados a hiperprolactinemia mais intensa (acima de 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade).[19-21] Já os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração têm menor afinidade pelo D2R e estimulam menos o receptor serotoninérgico 5HT2A, determinando, assim, elevação mais branda da PRL.[3,19] As exceções são risperidona, paliperidona e amissulprida, que podem causar hiperprolactinemia significativa.[19] Em contraste, hiperprolactinemia raramente é observada em pacientes tratados com aripiprazol, uma vez que se trata de um agonista parcial do D2R.[20,27] Deste modo, ele pode, muitas vezes, reverter a hiperprolactinemia induzida por outros antipsicóticos.[20,26,27]

Vale ressaltar que os níveis de PRL tendem a cair para o normal 48 a 96 horas após a interrupção da administração oral do antipsicótico.[8,20] Em nossa experiência, isso ocorre aproximadamente em metade dos pacientes, 4 dias após a retirada do medicamento.

■ *Antidepressivos*

Diferentes classes de antidepressivos induzem hiperprolactinemia, sobretudo por estímulo das vias serotoninérgicas.[3,19] Habitualmente, a elevação da PRL é discreta e assintomática.[3,28-31] A exata prevalência da hiperprolactinemia com inibidores seletivos da recaptação de serotonina e com os inibidores da recaptação da norepinefrina é desconhecida.[28-31] Em um estudo com 80 pacientes com níveis normais de PRL, tratados com fluoxetina por 12 semanas, hiperprolactinemia leve (PRL < 40 ng/mℓ) ocorreu em 4,5% dos homens e 22,2% das mulheres.[31] Em um estudo-piloto transversal mais recente com 55 pacientes, hiperprolactinemia leve foi encontrada em 10,9% dos pacientes tratados com escitalopram, paroxetina ou sertralina.[32]

Quadro 1.3 Prevalência de hiperprolactinemia (HPRL) entre várias medicações.

Classe de fármacos	Sem HPRL significativa	HPRL em < 25% dos pacientes	HPRL em 25 a 50% dos pacientes	HPRL em > 50% dos pacientes
Antipsicóticos típicos	–	Loxapina Pimozida	–	Butirofenonas* Fenotianinas** Tioxantenos***
Antipsicóticos atípicos	Aripiprazol Clozapina	Olanzapina Quetiapina	–	Amissulprida Risperidona

	Ziprasidona			Paliperidona Sultoprida Sulpirida Tiaprida
Antidepressivos tricíclicos	Nortriptilina	Amitriptilina Amoxapina Clomipramina Desipramina Doxepina Imipramina Maprotilina Trimipramina	–	Clomipramina
Inibidores da monoamina oxidase	–	–	–	Clorgilina Pargilina
Antieméticos	–	–	–	Alizaprida Domperidona Metoclopramida Metopimazina Bromoprida
Anti-hipertensivos	–	Metildopa Reserpina	Verapamil	–

*Haloperidol, droperidol, bemperidol etc. **Clorpromazina, trifluorpromazina, tioridazina etc. ***Clorprotixeno, tiotixeno etc. Adaptado de Samperi et al., 2019.[3]

A hiperprolactinemia parece ser ainda mais rara com antidepressivos tricíclicos,[20,24,28] com exceção da clomipramina.[33] Elevações de PRL não foram observadas com o uso crônico de nefazodona, bupropiona, carbamazepina, mirtazapina ou trazodona.[20,24,34-36] Convém mencionar também que há relatos de galactorreia euprolactinêmica associada ao uso de antidepressivos ou antipsicóticos.[28,37,38]

■ *Antieméticos*

Antieméticos bloqueadores do D2R (p. ex., domperidona, metoclopramida, bromoprida etc.) são de uso corriqueiro para o manejo das frequentes doenças do refluxo gastresofágico e dispepsia funcional, estando, pois, entre as medicações mais comumente associadas à hiperprolactinemia.[19,39,40] De modo geral, mais de 50% dos pacientes tratados podem apresentar elevação da PRL.[3] Por isso, eles são frequentemente empregados para estimular a produção de PRL em mulheres que estão amamentando.[3,19]

■ *Anti-hipertensivos*

Hiperprolactinemia leve tem sido relatada em menos de 10% dos pacientes tratados com verapamil, devido à supressão da dopamina tuberoinfundibular.[19,41] Tal fato não foi descrito com outros bloqueadores dos canais de cálcio não di-

hidropiridínicos, como diltiazem e nifedipino.[3]

Hiperprolactinemia foi também relatada com hipotensores usados no passado, como reserpina[19] e metildopa.[42] Reserpina é um alcaloide que reduz a transmissão da dopamina por bloqueio neuronal do transportador de monoamina vesicular do tipo 2.[3] Metildopa é um inibidor competitivo da enzima DOPA descarboxilase e causa hiperprolactinemia por meio da inibição da síntese de dopamina.[3,42]

■ *Estrógenos*

É sabido que altos níveis de estrógeno durante a gravidez levam a hiperplasia lactotrófica e hiperprolactinemia.[16,43] No entanto, ainda é controverso se a quantidade de estrógeno nos contraceptivos orais ou na terapia hormonal da menopausa é suficiente para induzir hiperprolactinemia.[20] Em alguns estudos, 12 a 30% das mulheres que receberam contraceptivos orais contendo estrógeno desenvolveram hiperprolactinemia, com pouca influência da dose do estrógeno.[44,45] Por outro lado, outros estudos mostraram aumento mínimo ou inexistente nos níveis de PRL, particularmente com doses de etinilestradiol de até 35 µg/dia.[3,46,47] Em relação à terapia de reposição estrogênica na menopausa, a maioria dos estudos não demonstrou nenhum efeito[48,49] ou um efeito mínimo[50] nos níveis de PRL com doses variadas até 1,25 mg de estrógeno conjugado ou 50 µg de estradiol diariamente. Em nossa experiência, menos de 20% das mulheres que tomam contraceptivos orais combinados contendo 20 ou 30 µg de etinilestradiol desenvolvem hiperprolactinemia leve [*dados não publicados*].

■ *Miscelânea*

Hiperprolactinemia já foi associada a diversas outras substâncias, como inibidores do receptor H2 (p. ex., ranitidina e cimetidina [dados conflitantes], medicamentos serotoninérgicos (p. ex., fenfluramina, sibutramina etc.), ansiolíticos (p. ex., alprazolam e buspirona), opioides, maconha, cocaína etc.[3,7,19-21]

■ *Desafios*

A avaliação da hiperprolactinemia farmacológica pode ser um desafio. O uso abusivo de opioides, álcool e drogas ilícitas também pode aumentar os níveis de PRL, e tal informação pode ser omitida pelo paciente na anamnese.[1,7,20] Além disso, deve-se sempre considerar a possibilidade de concomitância de uma causa patológica na hiperprolactinemia moderada a grave (> 100 ng/mℓ), com repercussões clínicas e/ou hiperprolactinemia prolongada.[51,52] Nesses casos, é recomendado repetir a dosagem de PRL após a interrupção do medicamento por 3 a 4 dias.[8,20,51] Quando a retirada da medicação não for possível, deve-se realizar ressonância magnética (RM) para descartar massa selar.[17]

Causas patológicas

■ *Doenças hipotalâmico-hipofisárias*

A principal causa de hiperprolactinemia patológica são os prolactinomas, que representam o adenoma hipofisário mais comum (cerca de 40% dos casos).[6,16,17] Outros tumores da região hipotálamo-hipofisária também podem causar hiperprolactinemia, seja pelo aumento da produção de PRL (p. ex., adenomas hipofisários mistos produtores de hormônio do crescimento [GH] e PRL, hormônio tireoestimulante [TSH] e PRL, ou hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] e PRL) ou por compressão da haste hipofisária (p. ex., adenomas clinicamente não funcionantes e craniofaringiomas).[6,7,16,17] Esses tumores são chamados pseudoprolactinomas por alguns autores,[17,16] uma vez que não secretam PRL, mas interferem no aporte de dopamina do hipotálamo para a hipófise.[7,16] Lesões infiltrativas, hipofisite, aneurismas, sela vazia e radioterapia também podem levar à hiperprolactinemia devido à produção hipotalâmica inadequada de dopamina ou à compressão da haste hipofisária (Quadro 1.4).[7,16,17]

Quadro 1.4 Etiologia da hiperprolactinemia patológica.

Distúrbios hipotalâmicos

- Tumores: craniofaringioma, meningioma, germinoma, glioma, metástases etc.
- Doenças infiltrativas: sarcoidose, tuberculose, histiocitoses sistêmicas (histiocitose de células de Langerhans, doença de Erdheim-Chester), granulomatose de Wegener etc.
- Granuloma eosinofílico

• Danos causados por radioterapia craniana
Distúrbios hipofisários
• Prolactinomas
• Pseudoprolactinomas (adenomas clinicamente não funcionantes, somatotropinomas, corticotropinomas, tireotropinomas etc.)
• Adenomas mistos secretores de GH/PRL e TSH/PRL
• Síndrome da sela vazia
• Hipofisites
• Doenças infiltrativas: sarcoidose, histiocitoses sistêmicas (histiocitose de células de Langerhans, doença de Erdheim-Chester), granulomatose de Wegener etc.
• Doenças infecciosas: tuberculose, abscesso etc.
Distúrbios da haste
• Hastite, secção cirúrgica, traumatismo craniano
Outras doenças da região selar
• Cisto da bolsa de Rathke, paraganglioma secretor de PRL, aneurisma da carótida interna, meningioma etc.
Doenças sistêmicas
• Endócrinas: hipotireoidismo primário, doença de Addison, síndrome dos ovários policísticos (?)
• Não endócrinas: cirrose, insuficiência renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico, pseudociese etc.
Neurogênica
• Lesões irritativas da parede torácica: herpes-zóster, toracotomia, mastectomia, queimadura, *piercing* de mamilo, prótese mamária etc.
• Lesões do cordão medular: ependimoma cervical, siringomielia, tumores extrínsecos, *tabes dorsalis*
Crise convulsiva
Produção ectópica de PRL
• Gonadoblastoma, teratoma ovariano, carcinoma broncogênico, hipernefroma etc.
Macroprolactinemia
Hiperprolactinemia idiopática

PRL: prolactina; GH: hormônio do crescimento; TSH: hormônio tireoestimulante..

■ *Doenças sistêmicas (endócrinas e não endócrinas)*

Hiperprolactinemia é encontrada em até 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário e em até 22% daqueles com hipotireoidismo subclínico.[7,53,54] Em geral, trata-se de uma elevação leve dos níveis de PRL que normalizam com a reposição de levotiroxina.[1,7,54,55] Além disso, hipotireoidismo primário e prolactinoma podem coexistir.[1,7] Embora rara, essa situação deve ser considerada sempre que níveis elevados de PRL persistirem após a normalização da função tireoidiana com o uso de levotiroxina (Figura 1.4).[1,7] Os glicocorticoides suprimem a expressão do gene da PRL e sua

liberação.[16,56] Assim, a hiperprolactinemia pode ocasionalmente ser observada em pacientes com insuficiência adrenal primária, sendo reversível após a introdução da reposição de glicocorticoides.[56]

Estudos realizados nos anos 1980 relataram a hiperprolactinemia em até 7% das mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP). No entanto, dois estudos recentes não confirmaram essa associação.[57-59] Um grupo brasileiro encontrou uma causa adicional de elevação da PRL entre 15 mulheres com SOP e hiperprolactinemia.[58]

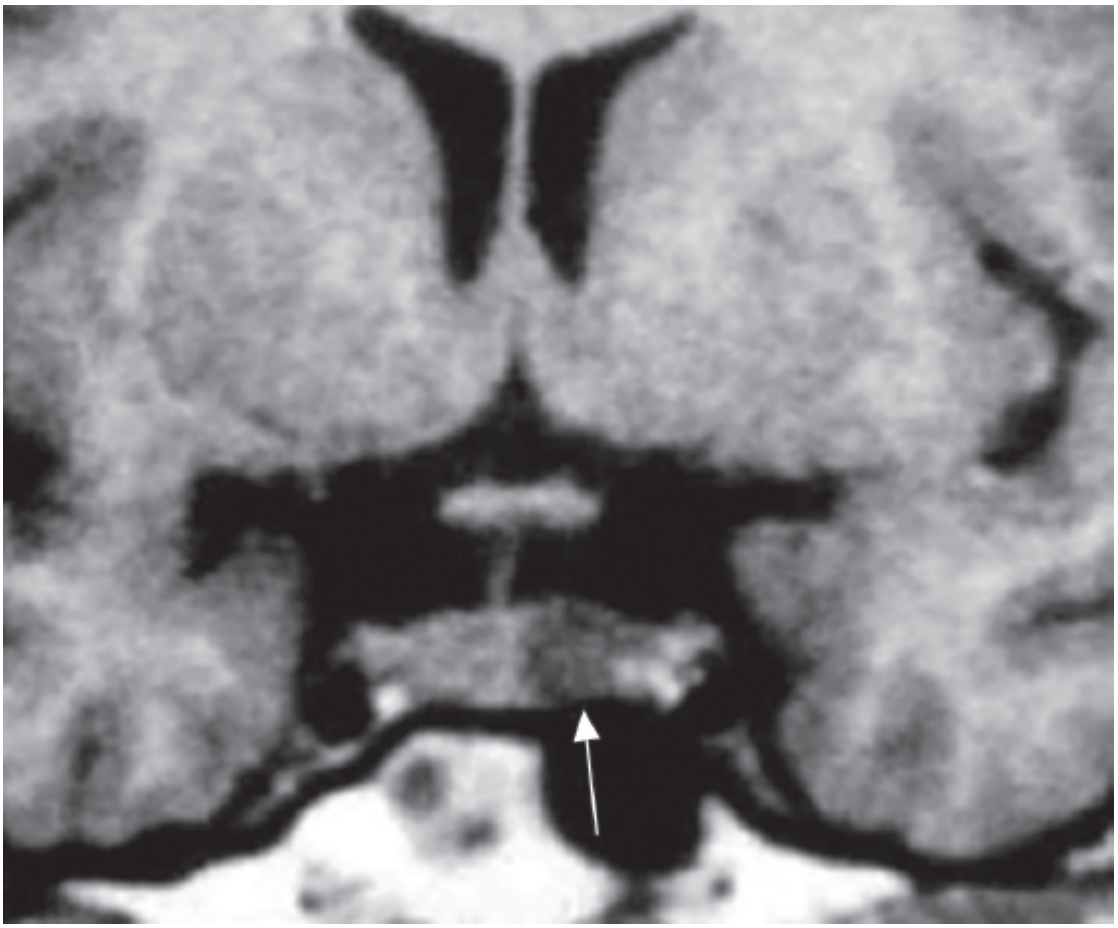


Figura 1.4 Microprolactinoma (0,7 cm) em paciente com hipotireoidismo primário (*seta*). Essa condição deve ser considerada sempre que os níveis de prolactina permanecerem elevados após a normalização do hormônio tireoestimulante (TSH) e da tiroxina (T_4) livre com levotiroxina.

Aproximadamente 30% dos pacientes com insuficiência renal crônica e até 80% dos pacientes em hemodiálise apresentam níveis elevados de PRL.[6] Correção de insuficiência renal por transplante resulta em normoprolactinemia, às vezes dentro de poucos dias.[60,61]Hiperprolactinemia leve também é encontrada, com frequências variáveis, nos casos de cirrose alcoólica (16 a 100%) e nos de cirrose não alcoólica (5 a 13%). Acredita-se que o mecanismo seja secundário à diminuição da inibição da PRL mediada por dopamina, bem como ao aumento dos níveis de estrógenos circulantes.[3,6,62,63]

Hiperprolactinemia idiopática

A denominação hiperprolactinemia idiopática tem sido reservada para os pacientes sem uma causa óbvia para a alteração hormonal.[6,7,16] Um microprolactinoma pode estar presente, mas é muito pequeno (2 a 3 mm) para ser detectado pelos exames de imagem. A elevação da PRL também pode resultar de uma alteração da regulação hipotalâmica[16] ou, muito raramente, de mutações com perda de função no gene do receptor de PRL.[64,65] É digno de nota que muitos pacientes inicialmente diagnosticados com hiperprolactinemia idiopática foram mais tarde confirmados como sendo portadores de macroprolactinemia.[1,66,67]

Hiperprolactinemia neurogênica

Estimulação mamária e amamentação levam à elevação da PRL mediada pela ativação de vias aferentes neurais que passam pela medula espinal e interferem na transmissão da dopamina.[3,6] O mesmo mecanismo explicaria a elevação dos níveis de PRL após lesões traumáticas na parede torácica (mastectomia, mamoplastia, toracotomia) ou lesões irritativas

(herpes-zóster, queimaduras, *piercing* nos mamilos) e por doenças do cordão medular (ependimoma cervical, siringomielia, *tabes dorsalis* e tumores extrínsecos).[3,7,16,68-70]

Macroprolactinemia

A macroprolactinemia é definida como condição em que mais de 60% da PRL circulante é composta por macroprolactina.[1,7,16,71,72] Na maioria dos estudos *in vitro*, foi demonstrado que a macroprolactina tem baixa atividade biológica.[13,14] Isso é corroborado pela constatação de que a maioria dos pacientes macroprolactinêmicos é assintomática.[66,67,72-79] A hiperprolactinemia relacionada com macroprolactina decorre de menor depuração renal, meia-vida mais longa e menor capacidade de ativar as vias dopaminérgicas hipotalâmicas que regulam negativamente a secreção hipofisária de PRL.[2,80]

Relevância clínica. A macroprolactinemia tem sido descrita mundialmente e sua prevalência em nove séries europeias variou entre 8 e 42% (média 19,6%) nos pacientes com hiperprolactinemia.[66,67,72-77] Em dois estudos clínicos brasileiros, a macroprolactinemia representou a terceira causa mais comum de hiperprolactinemia não fisiológica (prevalência próxima a 16%) após os prolactinomas e medicamentos.[78,79] A macroprolactinemia é, portanto, um achado comum na prática endocrinológica e geralmente não requer tratamento. Ela deve ser suspeitada principalmente quando pacientes hiperprolactinêmicos não apresentarem os sintomas típicos e/ou a evidência de um tumor hipofisário à RM.[2,16,17] No entanto, muitos pacientes com macroprolactinemia podem ter sintomas de hipogonadismo ou galactorreia,[66,67,72-74,81] provavelmente devido à concomitância de outras doenças (ver adiante).[1,7] Além disso, anormalidades neurorradiológicas também são frequentes.[66,67,72,79] Os níveis de PRL na macroprolactinemia são variáveis e, muitas vezes, sobrepõem-se aos níveis observados na hiperprolactinemia monomérica.[66,67,72,79] Portanto, nenhuma dessas condições pode ser diferenciada com base apenas em características clínicas, achados de RM ou níveis de PRL.[4,7,72,73]

Alguns estudos mostram que a detecção de macroprolactina pode mudar, de forma significativa, o diagnóstico inicial de pacientes hiperprolactinêmicos. De fato, em três séries,[1,66,67] foi encontrada macroprolactinemia em 25 a 68,3% (média, 42,3%) dos pacientes com aparente hiperprolactinemia idiopática. Além disso, o diagnóstico de microprolactinoma mudou para adenoma clinicamente não funcionante (ACNF) em 10 dos 49 pacientes (20%) de um estudo italiano.[66] A macroprolactinemia também pode atrasar ou dificultar o diagnóstico de disfunção erétil psicogênica.[82] Essa situação deve ser sempre considerada nos pacientes com disfunção erétil e hiperprolactinemia que apresentam níveis normais de testosterona.[4,7]Assim, a macroprolactinemia pode representar uma causa relevante de diagnóstico incorreto, investigação desnecessária e tratamento inapropriado.[66,67,79]

Vale ressaltar que ensaios diferentes reconhecem a macroprolactina de maneira distinta.[83]Tem sido demonstrado que alguns ensaios novos mostram menor reação cruzada com macroprolactina; no entanto, o número de amostras definidas como macroprolactina ainda é significativo.[84]

Em resumo, o rastreamento para macroprolactina não deve ser reservado apenas para os pacientes assintomáticos, mas também para aqueles com aparente hiperprolactinemia idiopática, quadros clínicos atípicos, resultados de PRL conflitantes em diferentes ensaios ou quando ocorrer um declínio tardio dos níveis de PRL durante o uso de doses habituais dos agonistas dopaminérgicos.[1,2,53] Por outro lado, a PRL nunca deve ser dosada em pacientes assintomáticos, a fim de evitar a desnecessária detecção da macroprolactinemia.[1,2,17,80]

Tumores extra-hipofisários secretores de PRL

Produção ectópica de PRL é excepcionalmente rara, havendo menos de 20 relatos na literatura recente.[6,85] Tal situação foi descrita, sobretudo, com tumores ovarianos (teratoma, gonadoblastoma etc.) e uterinos (leiomioma, carcinoma de colo, fibroides). Houve também relatos com adenocarcinoma colorretal e tumor de célula epitelioide perivascular.[85] Em função de sua raridade, a secreção ectópica não deve ser pesquisada rotineiramente, a menos que haja um tumor extra-hipofisário clinicamente diagnosticado.[6,70]

Crise convulsiva

Observou-se hiperprolactinemia em, aproximadamente, 12 e 75% dos pacientes que apresentavam convulsão do lobo frontal e do lobo temporal, respectivamente. A elevação transitória da PRL resulta do desequilíbrio dos neurotransmissores da região hipotalâmico-hipofisária.[6,16,70]

Outras causas

A PRL parece também estar envolvida nos mecanismos patogênicos das malignidades e doenças autoimunes. Hiperprolactinemia já foi relatada em pacientes com linfoma, carcinomas de mama e cólon, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e mieloma múltiplo avançado.[6,16,70]

QUADRO CLÍNICO

As principais manifestações clínicas da hiperprolactinemia crônica são galactorreia, decorrente do estímulo direto da lactação, e sintomas de hipogonadismo, resultantes de inibição da secreção pulsátil de GnRH. Adicionalmente, acne e hirsutismo podem raramente ocorrer em mulheres, sobretudo por aumento da produção de andrógenos adrenais (Figura 1.5). Ganho de peso pode também ocorrer, por mecanismo não bem estabelecido (Quadro 1.5).[1-3,17]

Galactorreia

Galactorreia representa a manifestação mais característica da hiperprolactinemia; ocorre em 30 a 80% das mulheres e em 14 a 33% dos homens com prolactinomas.[7,70] Pode ser espontânea, intermitente ou detectável apenas à compressão mamilar (Figura 1.6). Quanto mais grave o hipogonadismo (níveis de estrogênio mais baixos e de longa evolução), menor a incidência de galactorreia (o estrogênio é necessário para a produção do leite). Por essa razão, galactorreia é incomum na pós-menopausa. Em homens, o achado de galactorreia é quase patognomônico dos prolactinomas.[2,16] Em contrapartida, aproximadamente um terço das mulheres com galactorreia apresenta níveis normais de PRL, caracterizando a chamada *galactorreia idiopática*.[61] A associação de galactorreia e amenorreia é, contudo, um forte indício de hiperprolactinemia.[1-3,70]

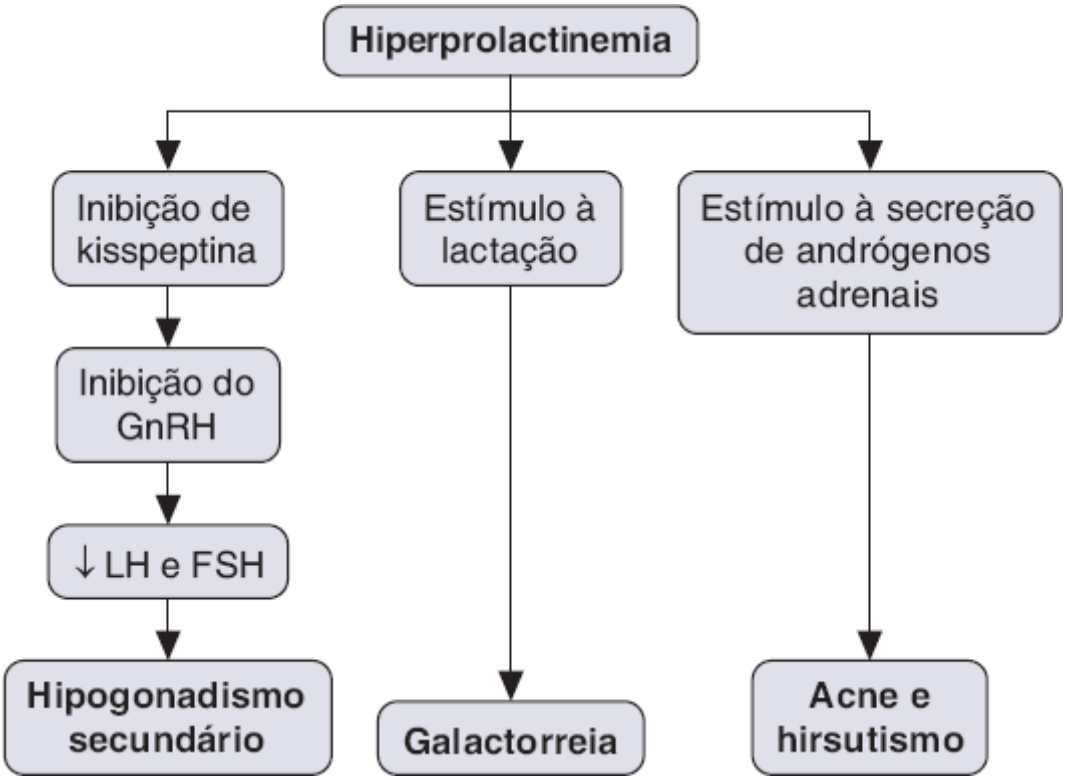


Figura 1.5 Principais manifestações clínicas da hiperprolactinemia. GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculestimulante.

Quadro 1.5 Manifestações clínicas da hiperprolactinemia.

Mulheres	Homens
Galactorreia	Galactorreia
Amenorreia	Ginecomastia
Oligomenorreia	Disfunção erétil

Infertilidade	Infertilidade
Diminuição da libido	Diminuição da libido
Dispareunia	–
Osteoporose	Osteoporose
Acne/hirsutismo	–
Ganho de peso	Ganho de peso

Hipogonadismo

A hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadotrófico via inibição da kisspeptina, um potente secretagogo do GnRH.[10] Como consequência, ocorre redução da pulsatilidade do LH e FSH, o que leva à menor produção de esteroides sexuais (estrogênio nas mulheres e testosterona nos homens) (ver Figura 1.5).[2,3] Níveis altos de PRL também inibem diretamente as funções ovariana e testicular.[7,10] Pacientes do sexo feminino podem apresentar fase lútea curta, anovulação, infertilidade, oligomenorreia ou amenorreia e diminuição da lubrificação vaginal com dispareunia. Ocasionalmente, existe infertilidade associada a ciclos menstruais regulares.[10,16] A hiperprolactinemia é responsável por até 30% das amenorreias secundárias e por 10% das primárias, bem como por uma importante proporção de casos de infertilidade em mulheres.[10,16] No sexo masculino, em virtude do hipogonadismo, podem ocorrer diminuição da libido, disfunção erétil, oligospermia, infertilidade e, menos frequentemente, ginecomastia.[1-3]Outra complicação do hipogonadismo, em ambos os sexos, é a diminuição da densidade mineral óssea (osteopenia e osteoporose).[2] PRL elevada pode também inibir a 5α-redutase (enzima que converte a testosterona em di-hidrotestosterona) e ter ação direta inibitória sobre as células de Leydig. Por essa razão, homens com hipogonadismo secundário à hiperprolactinemia nem sempre apresentam recuperação da potência sexual se tratados apenas com testosterona, ou seja, é necessária a correção da hiperprolactinemia.[1,2,16]

Acne e hirsutismo

Mulheres com hiperprolactinemia podem raramente exibir acne e/ou hirsutismo em decorrência de: (1) elevação da testosterona livre, por diminuição da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), resultante da deficiência estrogênica; (2) aumento da produção adrenal de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), por inibição da atividade da 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (ver Figura 1.5).[7,86]

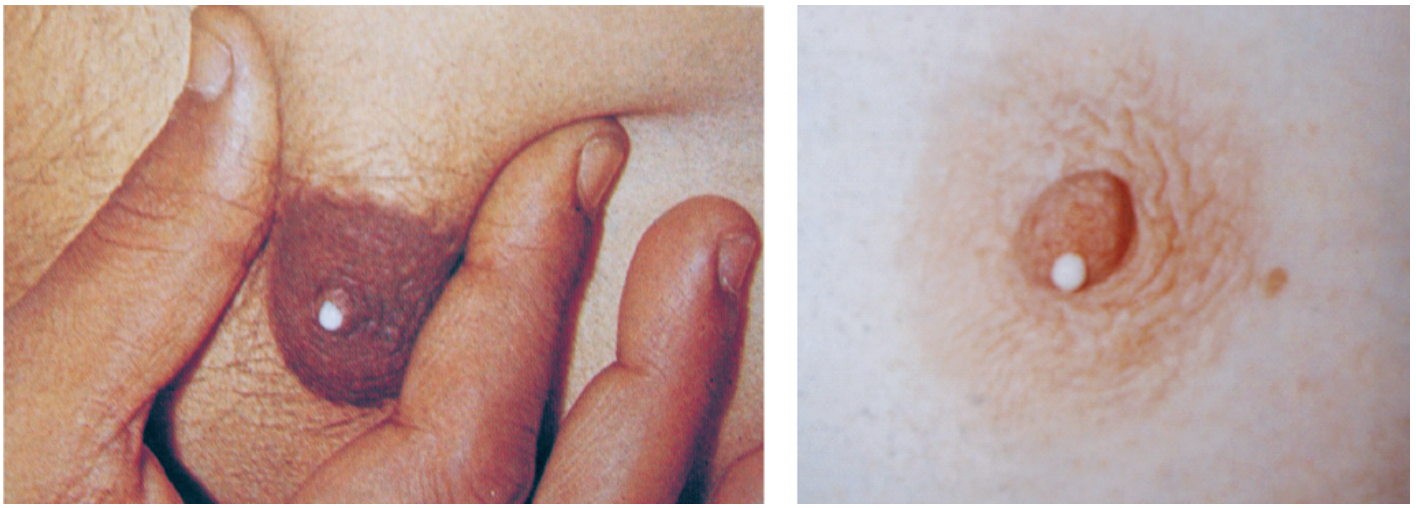


Figura 1.6 A galactorreia representa a manifestação mais característica da hiperprolactinemia. Pode ser intermitente ou constante, espontânea ou apenas evidenciável à compressão mamilar.

Obesidade

Há evidências da associação de hiperprolactinemia com obesidade, mas os mecanismos envolvidos ainda não foram definidos. Com a normalização da PRL, o peso tende a diminuir.[87]

Sinais e sintomas de macroprolactinemia

A macroprolactina tem baixa atividade biológica[13,14] e, devido a seu alto peso molecular, ela não consegue atravessar o capilar para estimular seu receptor nas células-alvo.[16,18] Por isso, pacientes com macroprolactinemia são tipicamente assintomáticos.[16,17] No entanto, sintomas relacionados com hiperprolactinemia (galactorreia, alterações menstruais, infertilidade e disfunção sexual), em diferentes estudos, foram relatados em até 45% dos pacientes.[66,67,72-78]Tal achado provavelmente se deve à concomitância de outras doenças, como SOP, disfunção erétil psicogênica, galactorreia idiopática, tumores hipofisários não funcionantes ou hiperprolactinemia monomérica.[1,7,67,67,79-82]

Em um estudo francês,[72] galactorreia foi encontrada em 46% dos casos de macroprolactinemia, distúrbios menstruais em 39%, infertilidade em 28% e a associação de galactorreia e distúrbios menstruais em 12%. Na série de Vilar et al.,[79] entre 120 pacientes com macroprolactinemia, 42% das mulheres (Figura 1.7) e 50% dos homens eram sintomáticos. Notavelmente, a concomitância de galactorreia e alterações menstruais é pouco frequente na macroprolactinemia, e sua presença aponta para o diagnóstico de hiperprolactinemia monomérica.[78-80] Aproximadamente 10% dos pacientes com hiperprolactinemia monomérica podem também ser assintomáticos.[1,71,79,80]

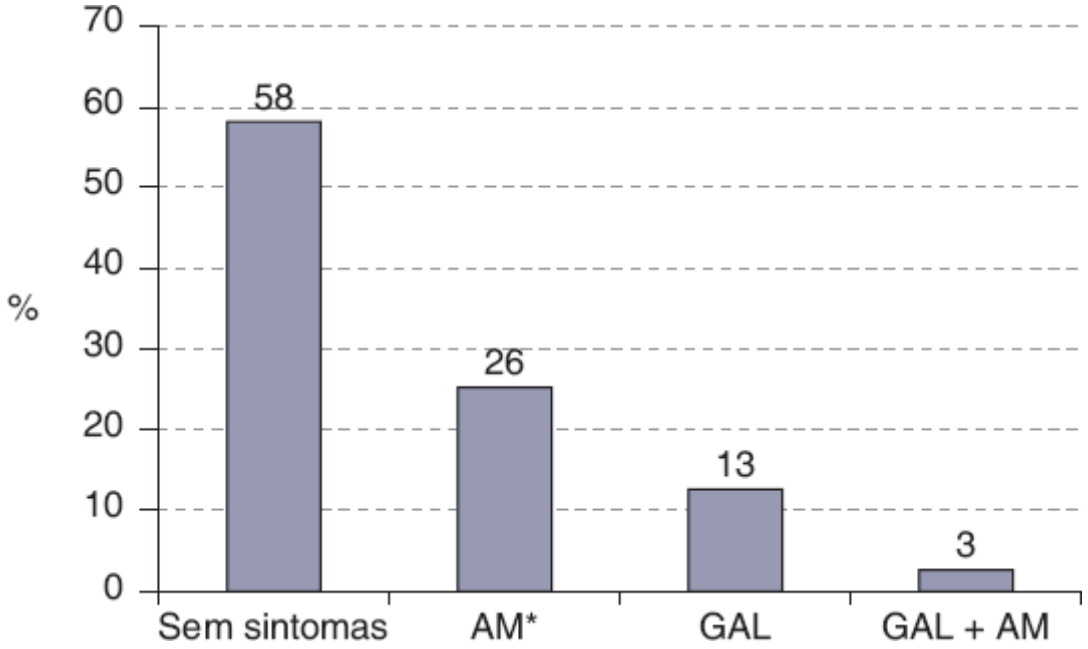


Figura 1.7 Características clínicas de 100 mulheres com macroprolactinemia. *Oligomenorreia ou amenorreia. AM: alterações menstruais; GAL: galactorreia. (Adaptada de Vilar et al., 2018.)[79]

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Diante da suspeita clínica de hiperprolactinemia, deve-se solicitar a dosagem sérica da PRL. Na maioria dos ensaios, os limites superiores dos valores normais são 30 e 20 ng/mℓ em mulheres e homens, respectivamente. Quando o padrão 84/500 da Organização Mundial da Saúde (OMS) é utilizado, 1 µg/ℓ (ng/mℓ) é equivalente a 21,2 mIU/ℓ.[1,6] Elevações discretas podem ocorrer devido ao estresse da punção venosa ou atividade física intensa (em geral, abaixo de 40 ng/mℓ; máximo de 100 ng/mℓ).[6,7,10] Além disso, deve-se orientar as pacientes a evitarem a estimulação mamária nas horas que precedem a dosagem da PRL.[6,7] Outro aspecto muito importante a ser considerado é que a PRL é secretada episodicamente, e seus níveis medidos durante o dia podem eventualmente estar além do limite superior da normalidade.[3,6]Assim, não se deve ter como base um único exame para se estabelecer o diagnóstico de hiperprolactinemia, a menos que a PRL esteja inequivocamente elevada (p. ex., > 100 ng/mℓ).[1,7]

Na identificação correta da etiologia da hiperprolactinemia, alguns parâmetros devem ser levados em consideração como anamnese (sintomas, uso de substâncias que podem aumentar os níveis de PRL, estimulação excessiva das mamas); exame físico (galactorreia, ginecomastia, bócio, aranhas vasculares, ascite, edema facial, lesões na parede torácica, *piercing* nos mamilos), características clínicas, laboratoriais, bem como exames de imagem da sela túrcica.[1,3,16]

Além da determinação da PRL, dosagens de TSH, T_4 livre e creatinina devem ser obtidas para descartar causas secundárias de hiperprolactinemia.[1,6,8,16] Elevação da PRL é encontrada em cerca de um terço dos casos de acromegalia, seja por compressão da haste ou cossecreção de GH e PRL.[7,88] Portanto, dosagem de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) está indicada em todos os pacientes com adenoma hipofisário, mesmo na ausência de manifestações típicas da acromegalia.[1,7,84] Finalmente, a dosagem da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (β-

hCG) é obrigatória em qualquer mulher em idade fértil com amenorreia, ainda que que ela negue categoricamente a possibilidade de gravidez.[6,7,17]

Como comentado anteriormente, o rastreamento para macroprolactinemia deve ser considerado, particularmente em pacientes assintomáticos ou sem causa óbvia para a elevação da PRL.[1,3,7,16,17]

Diabetes insípido (DI) é raro em pacientes com adenomas hipofisários, mesmo quando muito volumosos.[1,7] Assim, quando um paciente com massa selar e hiperprolactinemia apresentar DI, o diagnóstico mais provável incluiria outros tumores selares (disgerminoma, craniofaringioma, metástase etc.), hipofisite ou doenças infiltrativas.[7,89]

Por fim, como muitos pacientes com hipotireoidismo primário são assintomáticos, a ausência de manifestações clínicas (bócio, intolerância ao frio, sonolência, astenia etc.) não exclui esse diagnóstico, nem a necessidade de avaliar a função tireoidiana.[1,3,7,16]

Rastreio da macroprolactinemia

O padrão-ouro para o diagnóstico de macroprolactinemia é a cromatografia em gel de filtração (ver Figura 1.2), porém ela é trabalhosa, demorada e de alto custo, devendo ser restrita a laboratórios de referência e casos selecionados.[16,71] O método de triagem mais empregado, por sua simplicidade, boa reprodutibilidade e correlação com o método de referência, é a precipitação com polietilenoglicol (PEG). O PEG tem a capacidade de precipitar moléculas pesadas, como a macroprolactina, deixando no sobrenadante a PRL monomérica. Recuperações < 40% são indicativas de predominância de macroprolactina, enquanto as recuperações > 60% apontam para o diagnóstico de hiperprolactinemia monomérica (Figura 1.8).[7,71] A precipitação com PEG torna possível a definição da condição em 85% dos casos.[1,16,71]

É importante atentar à possibilidade de concomitância de macroprolactinemia e hiperprolactinemia monomérica.[1,6,7] Esta última situação deve ser suspeitada quando os níveis de PRL permanecem elevados, a despeito de recuperação de PRL < 40% após a precipitação com PEG (Figura 1.9).[1,2,7]

Classicamente, a pesquisa de macroprolactina tem sido recomendada somente para pacientes assintomáticos.[2,17] Contudo, como mencionado, muitos pacientes com macroprolactinemia podem ter sintomas e alterações à RM, em virtude de concomitância com outras doenças.[72-74,80] Assim, somos favoráveis à pesquisa rotineira da macroprolactina sempre que não houver uma causa óbvia para a hiperprolactinemia.

Exames de imagem

Após a exclusão das diferentes causas de hiperprolactinemia como medicamentos/drogas e doenças sistêmicas (endócrinas e não endócrinas), indica-se fazer a RM da sela túrcica.[7,16] A racionalidade dessa recomendação é o fato de pelo menos 10% da população adulta apresentar um incidentaloma hipofisário, identificado na investigação de cefaleia ou outras distúrbios neurológicos, quando submetida a uma tomografia computadorizada (TC) ou RM cerebral.[89,90]Além disso, no hipotireoidismo primário, devido à hiperplasia hipofisária difusa, pode haver um aumento da glândula e o diagnóstico incorreto de um prolactinoma ou ACNF.[91] Esse aumento é reversível com reposição de levotiroxina e normalização de TSH e T_4 livre (Figura 1.10).[91]

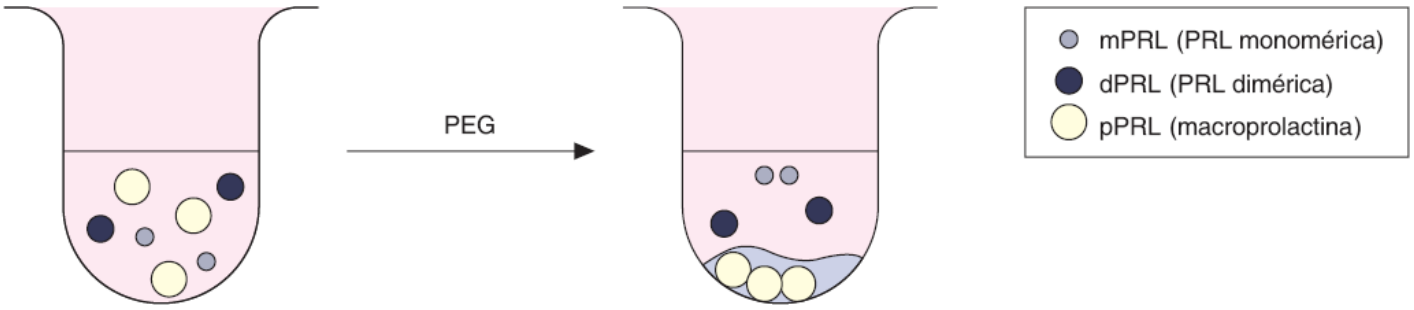


Figura 1.8 Esquematização da pesquisa de macroprolactina pela precipitação com polietilenoglicol (PEG). Recuperação > 60% indica predomínio de prolactina (PRL) monomérica, e recuperação < 40%, predomínio de macroprolactina. (Cortesia do Dr. Marcello D. Bronstein.)

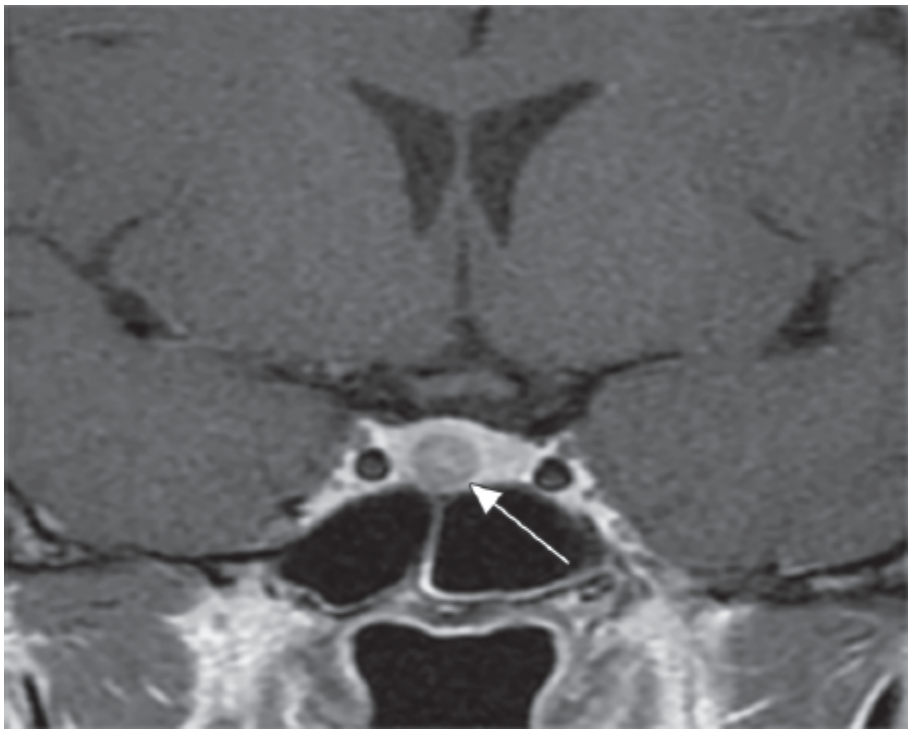


Figura 1.9 Microprolactinoma de 6 mm (*seta*) em mulher de 25 anos de idade com macroprolactinemia e síndrome dos ovários policísticos (prolactina [PRL] basal de 272 ng/mℓ). Após a precipitação do soro com polietilenoglicol (PEG), a recuperação da PRL foi baixa (25%), mas os níveis de PRL monomérica permaneceram elevados (68 ng/mℓ).

Alterações de imagem hipofisária com microadenomas, lesões císticas, sela vazia ou, menos frequentemente, macroadenomas foram relatadas em 8 a 26% dos pacientes com macroprolactinemia.[72-76,79,80] Contudo, essa frequência é semelhante à encontrada na população geral (6 a 20%).[90] Relatos da literatura mostram que a detecção de um adenoma hipofisário em um paciente com macroprolactinemia pode levar ao diagnóstico errado de um prolactinoma, bem como a tratamentos desnecessários e inadequados com agonistas dopaminérgicos e cirurgia hipofisária.[92] Em uma de nossas pacientes com amenorreia secundária, evidenciou-se macroadenoma de 2,5 × 2,0 cm e níveis de PRL de 280 ng/mℓ (valor de referência [VR]: 1,8 a 29,2), o que levou ao diagnóstico inicial de um macroprolactinoma. No entanto, a PRL sérica após a precipitação do PEG foi de 27,1 ng/mℓ (recuperação < 10%). O diagnóstico final foi ACNF e macroprolactinemia (Figura 1.11).[7]

Níveis de prolactina

A magnitude da elevação da PRL pode ser útil para determinar a etiologia da hiperprolactinemia, pois valores mais altos são observados em pacientes com prolactinomas (Quadro 1.6).[1,6,7,16,17] De fato, níveis de PRL > 500 ng/mℓ quase sempre indicam a presença de prolactinoma.[1,6,7,16,25] Por outro lado, a maioria dos pacientes com elevação dos níveis de PRL por compressão da haste hipofisária, hiperprolactinemia induzida por fármacos ou doenças sistêmicas apresenta níveis de PRL < 100 ng/mℓ (ver Quadro 1.6). No entanto, exceções a essas regras não são raras.[1,6,7]

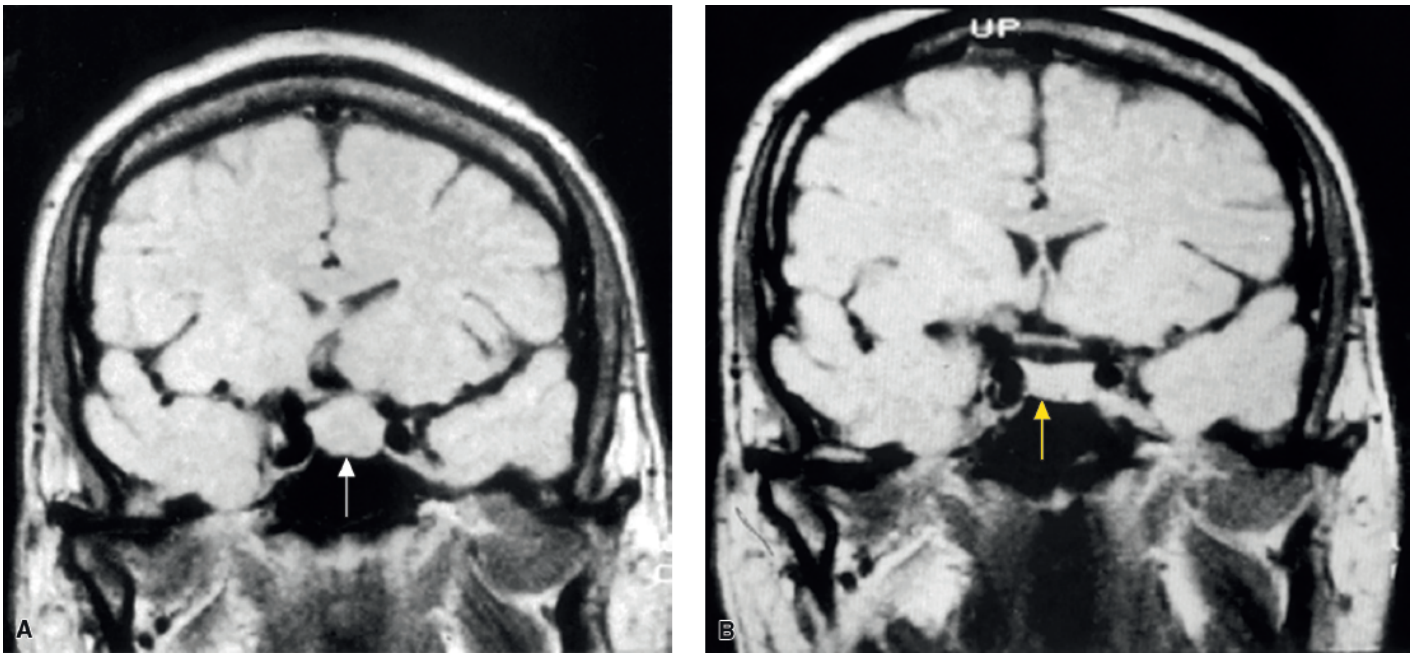


Figura 1.10 Aumento difuso da hipófise com extensão suprasselar em paciente com hiperprolactinemia induzida por hipotireoidismo, antes (*seta branca*) (**A**) e 6 meses após a reposição de levotiroxina (**B**), com reversão da hiperplasia hipofisária (*seta amarela*).

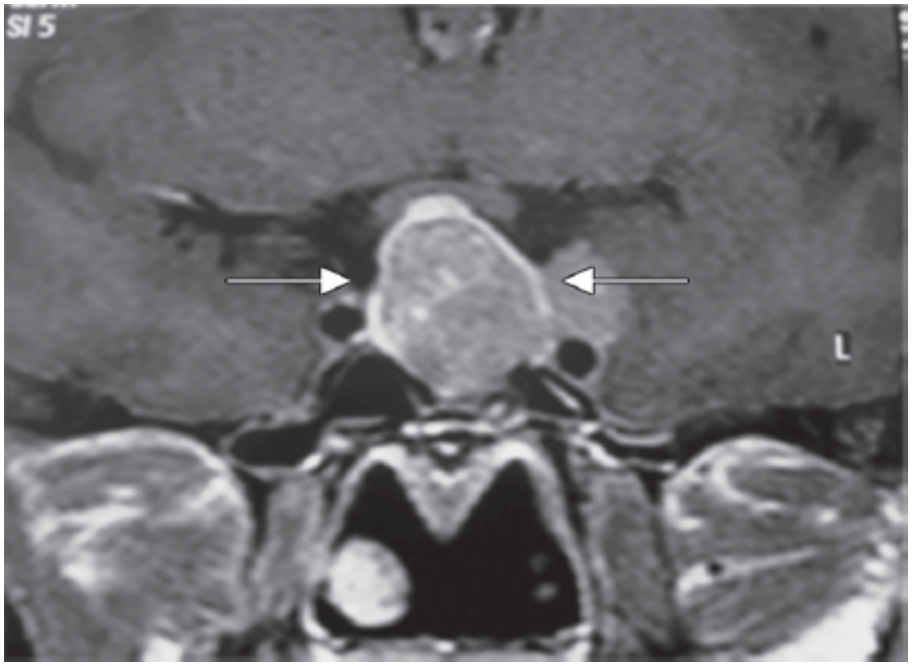


Figura 1.11 Macroadenoma de 2,5 × 2,0 cm (s*etas*), inicialmente diagnosticado como macroprolactinoma (prolactina [PRL] = 280 ng/mℓ). Após a precipitação do soro com polietilenoglicol (PEG), a PRL caiu para 27,1 ng/mℓ (recuperação < 10%). Diagnóstico final: adenoma clinicamente não funcionante e macroprolactinemia.

■ *Prolactinomas*

Em pacientes com prolactinomas, geralmente os níveis circulantes de PRL acompanham o tamanho do tumor.[1,3,7,17] Os microprolactinomas (diâmetro < 10 mm) geralmente apresentam níveis de PRL entre 100 e 200 ng/mℓ. No entanto, até 25% deles podem ser < 100 ng/mℓ e, ocasionalmente, acima de 500 ng/mℓ.[6,7,25] Os macroprolactinomas (diâmetro ≥ 10 mm) são tipicamente associados a valores de PRL > 250 ng/mℓ, podendo alcançar 20.000 ng/mℓ ou mais.[7,16,25] Na grande maioria dos pacientes com prolactinomas gigantes (diâmetro máximo > 4 cm), os níveis de PRL excederão 1.000 ng/mℓ.[1,6,7,17]

Na série de Pinzone et al.,[93] entre 96 homens com prolactinomas, os níveis de PRL variaram de 16 a 385 mg/ℓ (média de 99) em pacientes com microadenoma e 387 a 67.900 mg/ℓ (média de 1.415) naqueles com macroadenoma.

É também importante ressaltar que macroadenomas volumosos podem cursar com níveis de PRL < 200 a 250 ng/mℓ ou, até mesmo, valores normais, em virtude do chamado *efeito gancho*.[1,6,7,94] Esse artefato se caracteriza por níveis falsamente baixos de PRL quando se empregam imunoensaios contendo dois sítios, sejam eles imunorradiométricos (IRMA), por quimioluminescência ou enzima-imunoensaios.[94,95] Nesses ensaios, são utilizados dois anticorpos que formam "complexos sanduíches" com o antígeno (no caso, a PRL), o anticorpo de fase sólida (captura) e o de fase líquida (sinalizador) (Figura 1.12). Quando há níveis muito elevados de PRL, após a ligação da PRL ao anticorpo de captura, o excesso de PRL impede a ligação do segundo anticorpo, o sinalizador, não havendo a formação dos referidos "complexos sanduíches" (Figura 1.13).[95]

Quadro 1.6 Níveis de prolactina (ng/mℓ) de acordo com a etiologia da hiperprolactinemia no Estudo Multicêntrico Brasileiro sobre Hiperprolactinemia.

Etiologia	No (%)	Média de prolactina (variação)
Macroprolactinomas	250 (20,2)	1.422,9 ± 3.134,7 (108 a 21.200)
Microprolactinomas	444 (36)	165,6 ± 255,1 (32 a 525)
Idiopática	45 (3,6)	163,9 ± 81,8 (46 a 328)
Macroprolactinemia	115 (9,3)	119,5 ± 112,9 (32,5 a 404)
Induzida por medicamentos	180 (14,6)	105,1 ± 73,2 (28 a 380)
Acromegalia	40 (3,2)	99,3 ± 57,4 (28 a 275)
ACNF	82 (6,6)	80,9 ± 54,5 (28 a 490)
Hipotireoidismo primário	78 (6,3)	74,6 ± 42,4 (30 a 253)

ACNF: adenoma clinicamente não funcionante. Adaptado de Vilar et al., 2008.[25]

O efeito gancho pode ser "desmascarado" por uma nova dosagem da PRL após diluição do soro a 1:100, quando se observa um aumento alarmante do valor do hormônio (Figura 1.14).[1,7,95]Em um caso notável, a PRL inicial era normal e chegou a 89.700 µg/ℓ após diluições seriadas do soro![96]

Com os ensaios mais modernos, o efeito gancho apenas ocorre na presença de níveis de PRL muito elevados (p. ex., > 10.000 ng/mℓ), apenas observado em casos de tumores volumosos.[7] Assim, ele deve apenas ser considerado em casos de tumores grandes (p. ex., ≥ 3 cm) e níveis de PRL ≤ 250 ng/mℓ, visto que valores mais elevados não ocorreriam em pacientes com ACNF sem macroprolactinemia associada.[3,7]

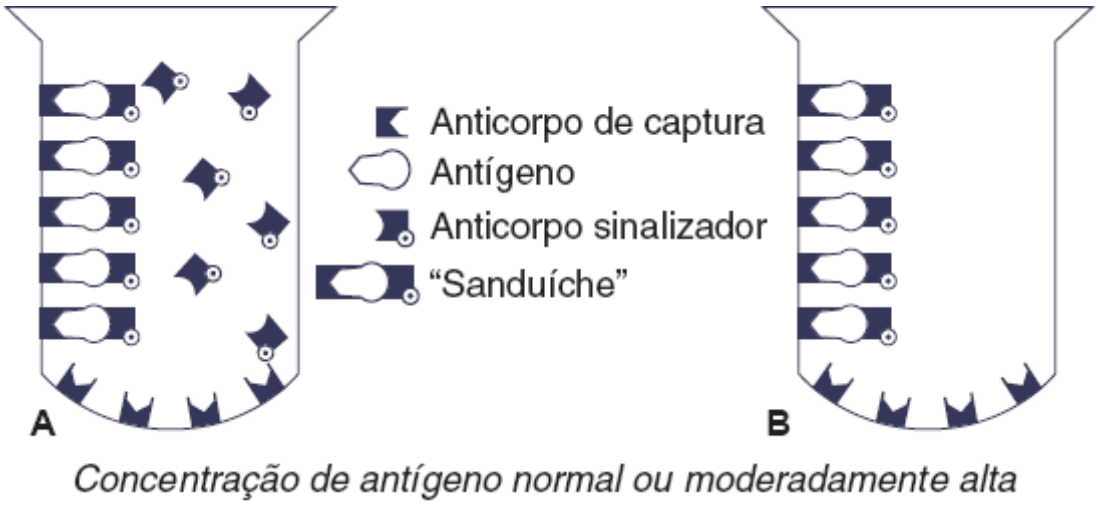


Figura 1.12 Representação esquemática de um imunoensaio de dois sítios. **A.** Ambos os anticorpos de captura e sinalizadores se ligam a locais específicos do antígeno, formando um "sanduíche" e deixando um excesso não ligado de

anticorpos de sinalizadores. **B.** A fase líquida é liberada, deixando apenas "complexos sanduíches". A quantidade de anticorpo sinalizador é proporcional à concentração do antígeno. (Adaptada de Frieze et al., 2002.)[95]

Figura 1.13 Representação esquemática do efeito gancho. **A.** A concentração extremamente alta de antígeno satura ambos os anticorpos de captura e sinalizadores, impedindo a formação do "sanduíche". **B.** Quando a fase líquida é liberada, a maior parte do antígeno é perdida com o anticorpo sinalizador; por isso, a concentração do antígeno (no caso, a prolactina) é medida como baixa. (Adaptada de Frieze et al., 2002.)[95]

Hiperprolactinemia leve a moderada pode também ser encontrada em pacientes com tumores que apresentam grandes áreas císticas (Figura 1.15).[1,6,7,16] Nessa situação, apesar do grande volume do adenoma, há reduzido número de células lactotróficas produtoras de PRL.[16]Portanto, excluída a possibilidade de efeito gancho e tumores císticos, um valor de PRL < 100 ng/mℓ em um paciente portador de um macroadenoma hipofisário praticamente exclui um macroprolactinoma e é altamente sugestivo de um ACNF.[1,6,7]

■ *Adenoma clinicamente não funcionante e outras massas selares*

ACNF e outras massas selares (adenomas secretores de GH, ACTH ou TSH; craniofaringiomas; disgerminomas; hipofisite; metástase) são tipicamente associados com elevação de PRL leve a moderada (geralmente < 100 ng/mℓ).[6,7,16,25] Os níveis máximos de PRL encontrados em pacientes com ACNF ainda são motivo de debate, e valores tão altos quanto 490 ng/mℓ foram relatados em algumas séries, porém nem todos os pacientes foram submetidos à avaliação por imuno-histoquímica.[1,25] Por outro lado, em uma grande série de casos histologicamente confirmados (n = 226), a PRL sérica variou de 0,8 a 167 µg/ℓ, e valores > 100 µg/ℓ foram encontrados em apenas três casos (1,3%).[97] Da mesma maneira, entre 64 pacientes com diagnóstico imuno-histoquímico de ACNF, os níveis de PRL variaram de 33 a 250 ng/mℓ (< 100 ng/mℓ em 81%).[1] Assim, valores de PRL > 250 ng/mℓ são altamente sugestivos de prolactinomas e possivelmente excluem ACNF e outras massas selares na etiologia da hiperprolactinemia, em pacientes sem macroprolactinemia associada (ver Figura 1.10).[1,7,97]Pacientes com macroadenomas cossecretores de PRL e GH podem raramente apresentar níveis de PRL tão altos quanto 5.200 ng/mℓ ou mais.[98]

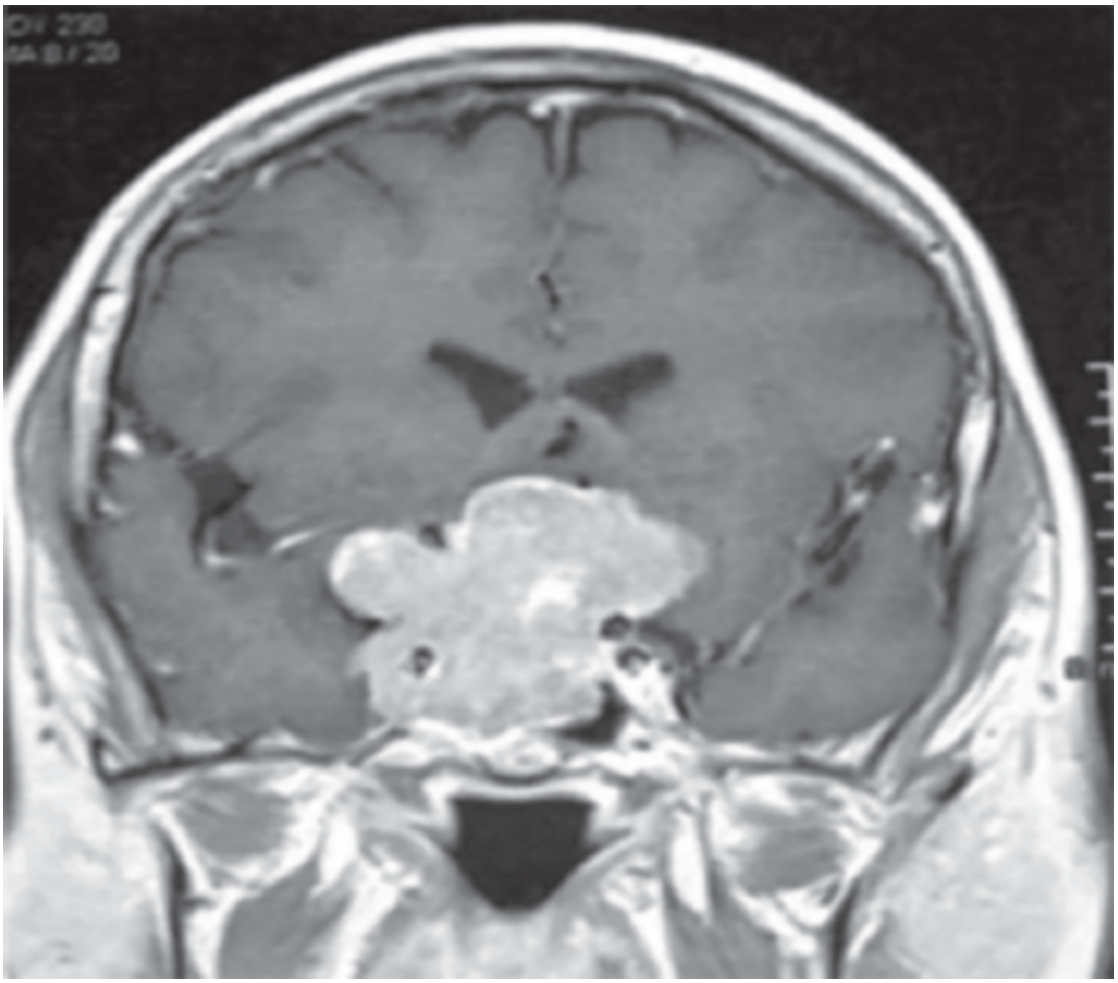


Figura 1.14 Prolactinoma gigante invasivo com nível sérico de prolactina (PRL) falsamente baixo (92 ng/mℓ) devido ao efeito gancho. Os níveis de PRL aumentaram para 21.200 ng/mℓ após a diluição da amostra de soro de 1:100.

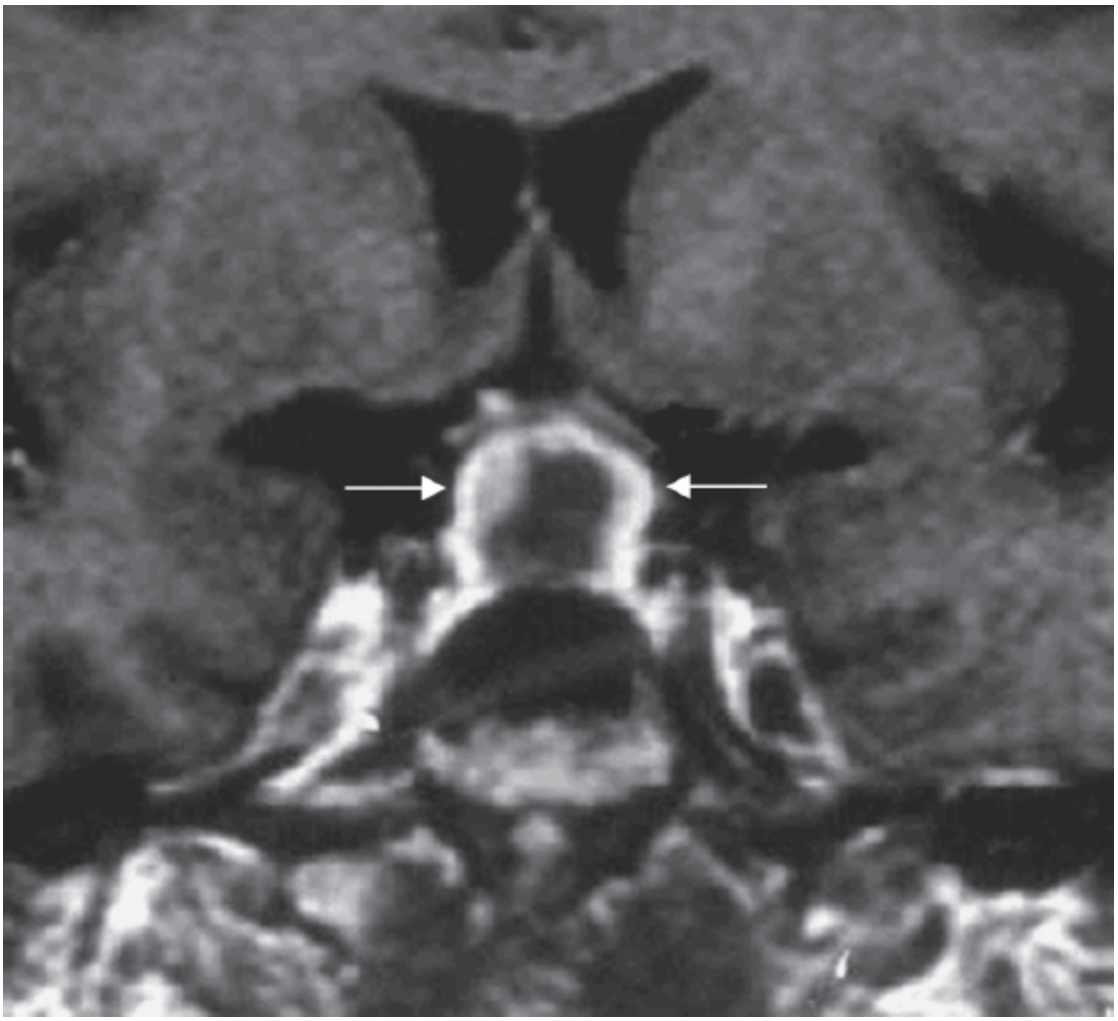


Figura 1.15 Um grande macroprolactinoma cístico (*setas*) com prolactina (PRL) de 88 ng/m ℓ. O tratamento com cabergolina não propiciou normalização da PRL.

■ *Doenças sistêmicas*

Em pacientes com doenças sistêmicas, endócrinas ou não endócrinas, os níveis de PRL são geralmente < 100 ng/m ℓ.[6,7,25] Contudo, hiperprolactinemia acentuada (níveis de PRL tão altos quanto 2.000 ng/m ℓ) já foi relatada em pacientes com insuficiência renal crônica em uso de medicamentos que aumentam os níveis de PRL.[99] Entre 78 pacientes com hipotireoidismo avaliados no Estudo Multicêntrico Brasileiro sobre Hiperprolactinemia (EMBP), os níveis de PRL variaram de 30 a 253 ng/mℓ (média, 74,6 ± 42,4; < 100 ng/mℓ em 87%).[25]

■ *Hiperprolactinemia induzida por medicamentos*

A hiperprolactinemia induzida por medicamentos geralmente apresenta aumentos leves nos níveis de PRL (25 a 100 ng/mℓ), embora exista alta possibilidade de variação. Entre 180 casos descritos no EMBP, os níveis de PRL variaram de 28 a 380 ng/mℓ (< 100 ng/mℓ em 64%; ≥ 250 ng/mℓ em 5%).[25] Níveis de PRL ≥ 250 ng/mℓ foram mais frequentemente relatados com antipsicóticos clássicos e risperidona, alcançando, em diferentes séries, valores tão altos quanto 380 ng/m ℓ.[3,7,20,21] Surpreendentemente, níveis de PRL muito elevados (712 e 720 ng/m ℓ) foram recentemente relatados em uma jovem com um microadenoma hipofisário em uso de domperidona há 3 meses. Com a descontinuação da medicação, os níveis de PRL caíram para a faixa normal.[100]

■ *Macroprolactinemia*

Na maioria dos pacientes com macroprolactinemia, os níveis de PRL são < 100 ng/m ℓ.[4,7] Em um estudo francês, eles variaram de 20 a 663 μg/ℓ (< 100 mg/ℓ em cerca de 90% dos casos).[72]Em uma série mais recente com 120 pacientes, os níveis de PRL variaram de 32,5 a 523 ng/mℓ (< 100 ng/mℓ em 75%).[79] Três pacientes apresentaram PRL > 500 ng/mℓ, mas todos tinham concomitantemente hiperprolactinemia monomérica.[79]

Na maioria dos estudos, verificou-se que os níveis de PRL são mais baixos em pacientes com macroprolactinemia do que naqueles com hiperprolactinemia monomérica, mas houve uma grande sobreposição entre os grupos.[66,67,72,79]

O Quadro 1.7 apresenta um resumo do comportamento dos níveis de PRL nas diversas etiologias de hiperprolactinemia.

■ *Secreção ectópica de PRL*

Nos raríssimos casos de tumores não hipofisários secretores de PRL, os níveis de PRL se mostraram em geral < 250 ng/mℓ.[85] Contudo, em um caso notável de tumor ovariano maligno medindo cerca de 18 cm em seu maior diâmetro, a PRL inicial foi de 24.642 mUI/ℓ (1.162 ng/mℓ), normalizando após a retirada cirúrgica da lesão![101]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A causa da hiperprolactinemia, muitas vezes, representa um grande desafio para os clínicos. Uma avaliação diagnóstica adequada é essencial para a definição do melhor tratamento.[1,3]Atualmente, macroprolactinemia é a terceira causa mais comum de hiperprolactinemia não fisiológica, e sua triagem de rotina deve ser considerada para todos os pacientes assintomáticos e para aqueles com sintomas sem uma causa óbvia de elevação da PRL, particularmente com níveis de PRL até 500 ng/mℓ.[1,7,79]

Quadro 1.7 Níveis de prolactina (PRL) em pacientes com hiperprolactinemia de diferentes etiologias.

Etiologia	Níveis de PRL (ng/mℓ) habituais	Comentários
Microprolactinomas	100 a 250	PRL < 100 ng/mℓ em até 25% dos casos; PRL > 250 ng/mℓ em cerca de 10% dos casos; raramente, > 500 ng/mℓ
Macroprolactinomas	200 a 1.000	PRL < 100 ng/mℓ apenas nos casos de macroprolactinomas císticos ou devido ao efeito gancho; PRL > 1.000 ng/mℓ é frequentemente encontrada em pacientes com prolactinomas gigantes (> 4 cm); valores > 100.000 ng/mℓ já foram relatados
ACNF	25 a 100	PRL entre 100 e 250 ng/mℓ em até 20% dos casos; não há relatos de PRL > 250 ng/mℓ em pacientes com diagnóstico imuno-histoquímico confirmado de ACNF sem macroprolactinemia
Induzida por medicamentos	25 a 100	PRL entre 100 e 250 ng/mℓ em cerca de 30% dos casos; PRL > 250 ng/mℓ em cerca de 5% dos casos (particularmente com antipsicóticos ou procinéticos); PRL > 500 ng/mℓ é muito raro
Hipotireoidismo primário	25 a 100	PRL entre 100 e 250 ng/mℓ em até 15% dos casos; PRL entre 250 e 300 ng/mℓ em 1 a 2% dos casos
Macroprolactinemia	25 a 100	PRL > 250 ng/mℓ em 5% dos casos; PRL > 500 ng/mℓ é extremamente rara e geralmente restrita a pacientes com hiperprolactinemia monomérica associada

ACNF: adenoma hipofisário clinicamente não funcionante. Adaptado de Vilar et al., 2019.[7]

Um algoritmo proposto para avaliação da hiperprolactinemia é ilustrado na Figura 1.16. Antes de solicitar pesquisa de macroprolactina e RM da hipófise, devem-se excluir causas fisiológicas (p. ex., gravidez, lactação etc.), lesões traumáticas ou irritativas da parede torácica (p. ex., queimaduras, cirurgias recentes, *piercing* de mamilo etc.), hiperprolactinemia farmacológica e doenças sistêmicas (p. ex., hipotireoidismo primário, insuficiência renal e cirrose hepática). Os níveis de PRL são muito úteis na diferenciação entre macroprolactinomas não císticos e macroadenomas hipofisários clinicamente não funcionantes. No entanto, eles têm baixa especificidade para distinguir macroprolactinomas de macroprolactinemia e

hiperprolactinemia farmacológica em pacientes com níveis de PRL de até 500 ng/mℓ. Descartar o efeito gancho é mandatório em todos os pacientes com grandes tumores hipofisários (≥ 3 cm) associados a níveis de PRL na faixa normal ou levemente elevados (≤ 250 ng/mℓ).[1,3,7] Em pacientes com um macroadenoma hipofisário e pesquisa de macroprolactina negativa, níveis de PRL > 250 ng/mℓ praticamente confirmam o diagnóstico de macroprolactinoma.[1,7,97]

Resumo

A definição da etiologia da hiperprolactinemia muitas vezes representa um grande desafio e, antes do tratamento, é fundamental um diagnóstico preciso. Os níveis de prolactina (PRL) são úteis na presunção diagnóstica. De fato, valores > 250 ng/mℓ são altamente sugestivos de prolactinomas, enquanto nas demais situações a PRL geralmente está abaixo de 100 ng/mℓ. No entanto, exceções a essas regras não são raras. De fato, até 25% dos pacientes com microprolactinomas podem apresentar-se com níveis de PRL < 100 ng/mℓ, e valores > 300 ng/mℓ são ocasionalmente vistos na hiperprolactinemia induzida por fármacos (sobretudo, antipsicóticos e antieméticos). Adicionalmente, deve-se atentar às condições que podem levar a valores falsamente baixos em pacientes com macroprolactinomas, particularmente tumores císticos e o chamado efeito gancho. Outro desafio importante é a macroprolactinemia, um achado comum que precisa ser identificado, visto que representa a terceira causa mais frequente de hiperprolactinemia e não requer tratamento. Os médicos devem também estar cientes de que incidentalomas hipofisários são encontrados em pelo menos 10% da população adulta. Portanto, a presença de um microadenoma à ressonância magnética não garante necessariamente a existência de um microprolactinoma. Finalmente, em qualquer paciente em idade fértil com amenorreia e elevação de PRL, deve-se descartar gravidez, mesmo que a paciente veementemente negue tal possibilidade.

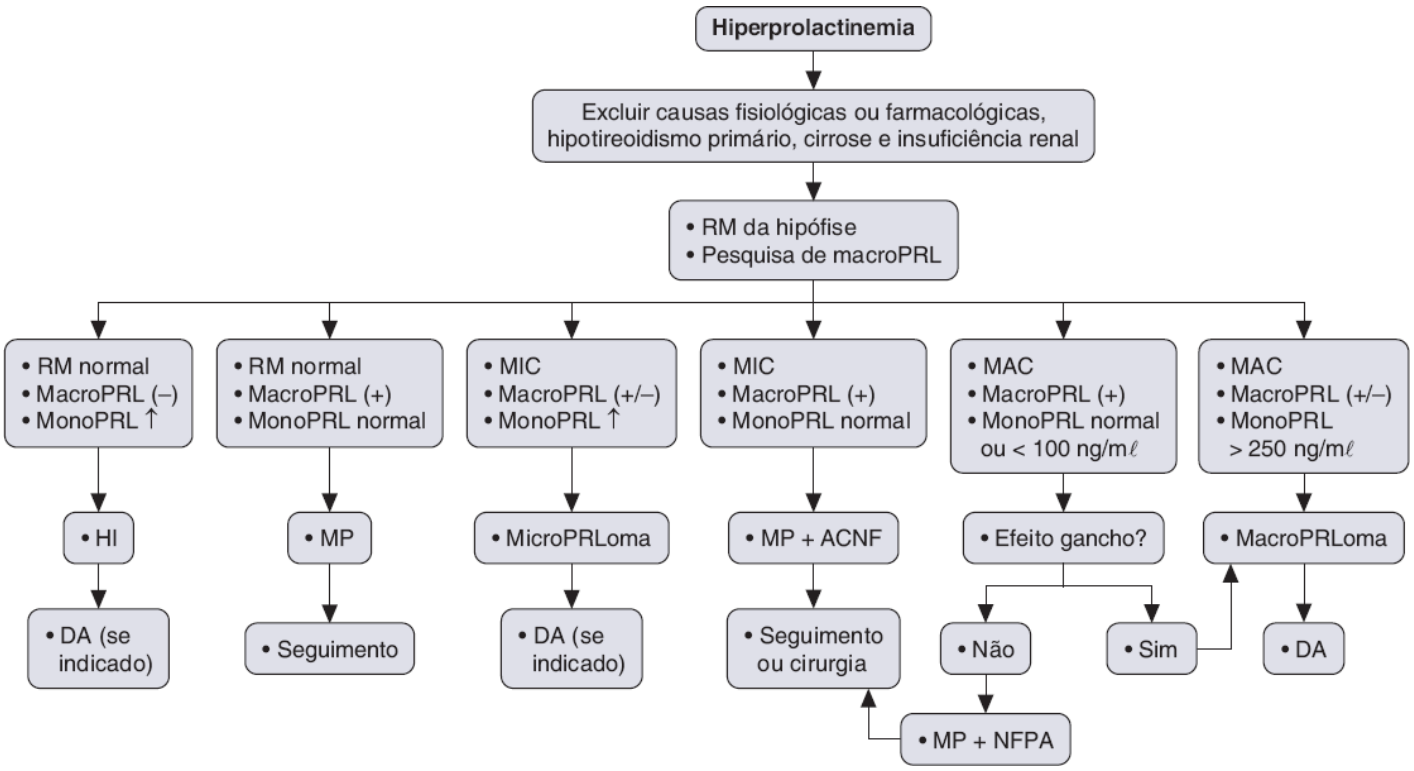


Figura 1.16 Avaliação da hiperprolactinemia. RM: ressonância magnética; macroPRL: macroprolactina; monoPRL: prolactina monomérica; HI: hiperprolactinemia idiopática; DA: agonista dopaminérgico; MP: macroprolactinemia; MIC: microadenoma; microPRLoma: microprolactinoma; macroPRLoma: macroprolactinoma; ACNF: adenoma clinicamente não funcionante; MAC: macroadenoma; ↑ : alta; –: negativa; +: positiva; +/–: positiva ou negativa. (Adaptada de Vilar et al., 2019).[7]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:236-63.

2. Glezer A, Bronstein MD. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2211-6.
3. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med. 2019; 8:2203.
4. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary. 2005; 8:3-6.
5. Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M et al. Prolactin determination in impotence. Presse Med. 1989; 18:11-67.
6. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:9-22.
7. Vilar L, Vilar CF, Lyra R et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. Neuroendocrinology. 2019; 109:7-19.
8. Kars M, Souverein PC, Herings RM et al. Estimated age-and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2729-34.
9. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000; 80:1523-631.
10. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. J. Endocrinol. 2015; 226:T101-T122.
11. Low M. Neuroendocrinology. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. (Ed.). William's Textbook of Endocrinology, 12th ed., Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2011. pp. 155-262.
12. Javorsky BR, Aron DC, Findling JW et al. Hypothalamus and pituitary gland. In: Shoback D, Gardner DG (editors). Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10th edition. Philadelphia:McGraw-Hill. 2018.pp. 69-120.
13. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T et al. Prolactin–not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. J. Physiol. Pharm. 2012; 63:435-43.
14. Kasum M, Orešković S, Čehić E et al. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017; 56:719-24.
15. Glezer A, Soares CR, Vieira JG et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1048-55.
16. Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. pp. 333-57.
17. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:273-88.
18. Cavaco B, Leite V, Santos MA et al. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:2342-6.
19. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Ther Clin Risk Manag. 2007; 3:929-51.
20. Molitch ME. Drugs and prolactin. Pituitary. 2008; 11:209-18.
21. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. Mayo Clin Proc. 2005; 80:1050-7.
22. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. Psychoneuroendocrinology. 2003; 28(Suppl 2):55-68.
23. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL et al. Risperidone-associated hyperprolactinemia. Endocr Pract. 2000; 6:425-9.
24. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. Psychosomatics. 2014; 55:29-36.
25. Vilar L, Freitas MC, Naves LA et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 2008; 31:436-44.
26. Peuskens J, Pani L, Detraux J et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs. 2014; 28:421-53.
27. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2013; 8:e70179.
28. Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management. CNS Drugs. 2010; 24:563-74.
29. Trenque T, Herlem E, Auriche P et al. Serotonin reuptake inhibitors and hyperprolactinaemia: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. Drug Saf. 2011; 34:1161-6.
30. Reeves KW, Okereke OI, Qian J et al. Antidepressant use and circulating prolactin levels. Cancer Causes Control. 2016; 27:853-61.
31. Papakostas GI, Miller KK, Petersen T et al. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine. J Clin Psychiatry. 2006; 67:952-7.
32. Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD et al. Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: systematic review of a neglected issue in clinical practice. Eur Neuropsychopharmacol. 2015; 25:1045-59.
33. Whiteman PD, Peck AW, Fowle AS et al. Failure of bupropion to affect prolactin or growth hormone in man. J Clin Psychiatry. 1983; 44:209-10.
34. Bonuccelli U, Murialdo G, Martino E et al. Effects of carbamazepine on prolactin secretion in normal subjects and in epileptic subjects. Clin Neuropharmacol. 1985 8:165-74.
35. Price LH, Charney DS, Heninger GR. Effects of trazodone treatment on serotonergic function in depressed patients. Psychiatry Res. 1988; 24:165-75.
36. Jones RB, Luscombe DK, Groom GV. Plasma prolactin concentrations in normal subjects and depressive patients following oral clomipramine. Postgrad Med J. 1977; 53(Suppl 4):166-71.
37. Mahasuar R, Majhi P, Ravan JR. Euprolactinemic galactorrhea associated with use of imipramine and escitalopram in a postmenopausal woman. Gen Hosp Psychiatry. 2010; 32:341.
38. Pratheesh PJ, Praharaj SK, Srivastava A. Euprolactinemic gynecomastia and galactorrhea with risperidone-fluvoxamine combination. Psychopharmacol Bull. 2011; 44:70-3.

39. Fujino T, Kato H, Yamashita S et al. Effects of domperidone on serum prolactin levels in human beings. Endocrinol Jpn. 1980; 27:521-5.
40. Kauppila A, Leinonen P, V HIko R et al. Metoclopramide-induced hyperprolactinemia impairs ovarian follicle maturation and corpus luteum function in women. J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54:955-60.
41. Kelley SR, Kamal TJ, Molitch ME. Mechanism of verapamil calcium channel blockade induced hyperprolactinemia. Am J Physiol. 1996; 270:E96-100.
42. Arze RS, Ramos JM, Rashid HU et al. Amenorrhoea, galactorrhoea, and hyperprolactinaemia induced by methyldopa. Br Med J (Clin Res Ed). 1981; 283:194.
43. Grattan DR, Steyn FJ, Kokay IC et al. Pregnancy-induced adaptation in the neuroendocrine control of prolactin secretion. J Neuroendocrinol. 2008; 20:497-507.
44. Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK et al. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. Obstet Gynecol. 1985; 65:506-10.
45. Reyniak JV, Wenof M, Aubert JM et al. Incidence of hyperprolactinemia during oral contraceptive therapy. Obstet Gynecol. 1980; 55:8-11.
46. Davis JR, Selby C, Jeffcoate WJ. Oral contraceptive agents do not affect serum prolactin in normal women. Clin Endocrinol (Oxf). 1984; 20:427-34.
47. Jung-Hoffmann C, Heidt F, Kuhl H. Effect of two oral contraceptives containing 30 micrograms ethinylestradiol and 75 micrograms gestodene or 150 micrograms desogestrel upon various hormonal parameters. Contraception. 1988; 38:593-603.
48. Castelo-Branco C, Martínez de Osaba MJ, Fortuny A et al. Circulating hormone levels in menopausal women receiving different hormone replacement therapy regimens. A comparison. J Reprod Med. 1995; 40:556-60.
49. Foth D, Römer T. Prolactin serum levels in postmenopausal women receiving long-term hormone replacement therapy. Gynecol Obstet Invest. 1997; 44:124-6.
50. Schlegel W, Petersdorf LI, Junker R et al. The effects of six months of treatment with a low-dose of conjugated oestrogens in menopausal women. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 51:643-51.
51. Grigg J, Worsley R, Thew C et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. Psychopharmacology (Berl). 2017; 234:3279-97.
52. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. Front Neuroendocrinol. 2017; 45:25-34.
53. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF et al. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. Ann Endocrinol (Paris). 2007; 68:98-105.
54. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F et al. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. Endocr J. 2010; 57:1011-5.
55. Honbo KS, van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. Am J Med. 1978; 64:782-7.
56. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. Am J Med. 1985; 79:271-6.
57. Robin G, Catteau-Jonard S, Young J et al. Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality? Gynecol Obstet Fertil. 2011; 39:141-5.
58. Filho RB, Domingues L, Naves L et al. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. Gynecol Endocrinol. 2007; 23:267-72.
59. Szosland K, Pawlowicz P, Lewiński A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCOS). Neuro Endocrinol Lett. 2015; 36:53-8.
60. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK et al. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. Nephron. 2002; 92:735-7.
61. Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. Am Fam Physician. 2012; 85:1073-80.
62. Morgan MY, Jakobovits AW, Gore MB et al. Serum prolactin in liver disease and its relationship to gynaecomastia. Gut. 1978; 19:170-4.
63. Nardoni A, Marchetti E, Geatti O et al. Prolactin in chronic alcoholic liver diseases with and without gynecomastia. Minerva Med. 1985; 76:37-42.
64. Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ et al. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. N Engl J Med. 2013; 369:2012-20.
65. Kobayashi T, Usui H, Tanaka H et al. Variant prolactin receptor in agalactia and hyperprolactinemia. N Engl J Med. 2018; 379:2230-6.
66. Donadio F, Barbieri A, Angioni R et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. Eur J Clin Invest. 2007; 37:552-7.
67. Isik S, Berker D, Tutuncu YA et al. Clinical and radiological findings in macroprolactinemia. Endocrine. 2012; 41:327-33.
68. Modest GA, Fangman JJ. Nipple piercing and hyperprolactinemia. N Engl J Med. 2002; 347:1626-7.
69. Marino A, Patel T, Whitten E et al. Persistent hyperprolactinemia following mammoplasty: a rare association. Tenn Med. 2009; 102:47-8.
70. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 1987; 16:731-53.
71. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC Jr et al. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57:327-31.
72. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:581-8.
73. Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC et al. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 59:339-46.
74. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:3927-32.
75. Theunissen C, De Schepper J, Schiettecatte J et al. Macroprolactinemia: clinical significance and characterization of the condition. Acta Clin Belg. 2005; 60:190-7.
76. Bağdatoğlu C, Bağdatoğlu OT, Muslu N et al. The importance of macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients. Turk Neurosurg. 2008; 18:23-7.

77. Parlant-Pinet L, Harthé C, Roucher F et al. Macroprolactinaemia: a biological diagnostic strategy from the study of 222 patients. Eur J Endocrinol. 2015; 172:687-95.
78. Vilar L, Moura E, Canadas V et al. Prevalence of macroprolactinemia among 115 patients with hyperprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:86-91.
79. Vilar L, Vilar C, Albuquerque L et al. Clinical and MRI findings among 120 patients with macroproprolactinemia: results from a retrospective study. Endocr Abstr. 2018; 56:867.
80. Vilar L, Naves LA, Freitas MC et al. Clinical and laboratory features greatly overlap in patients with macroprolactinemia or monomeric hyperprolactinemia. Minerva Endocrinol. 2007; 32:79-86.
81. Elenkova A, Genov N, Abadzhieva Z et al. Macroprolactinemia in patients with prolactinomas: prevalence and clinical significance. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013; 121:201-5.
82. Guay AT, Sabharwal P, Varma S et al. Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:2512-4.
83. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN et al. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:5410-5.
84. Vieira JG, Tachibana TT, Ferrer CM et al. Hyperprolactinemia: new assay more specific for the monomeric form does not eliminate screening for macroprolactin with polyethylene glycol precipitation. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54:856-7.
85. Sachdev S, Reyes MC, Snyder PJ. Ectopic prolactin secretion from a uterine leiomyoma. J Endocr Soc. 2020; 4:bvaa035.
86. Paparodis R, Dunaif A. Hirsute woman: challenges in evaluation and management. Endocr Pract. 2011; 17:807-18.
87. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48:547-53.
88. Vilar L, Vilar CF, Lyra R et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary. 2017; 20:22-32.
89. Glezer A, Paraiba DB, Bronstein MD. Rare sellar lesions. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:195-211.
90. Molitch ME. Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am. 2012; 23:543-53.
91. Atchison JA, Lee PA, Albright AL. Reversible suprasellar pituitary mass secondary to hypothyroidism. JAMA. 1989; 262:3175-7.
92. Olukoga AO, Dornan TL, Kane JW. Three cases of macroprolactinaemia. J R Soc Med. 1999; 92:342-4.
93. Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC et al. Primary medical therapy of micro-and macroprolactinomas in men. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3053-7.
94. Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. J Neurooncol. 2006; 79:41-3.
95. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. Endocr Practice. 2002; 8:296-303.
96. Schöfl C, Schöfl-Siegert B, Karstens JH et al. Falsely low serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinoma. Pituitary. 2002; 5:261-5.
97. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need redefinition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65:524-9.
98. Vilar L, Czepielewski MA, Naves LA et al. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. Endocr Pract. 2007; 13:396-402.
99. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 1985; 6:245-9.
100. Vilar L, Vilar CF. Very high prolactin levels associated to domperidone therapy. Endocr Abstr. 2018; 56:885.
101. Gururaj S, Nisal K, Davies Q et al. Ectopic prolactin secretion secondary to an ovarian tumour. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2013; 2013:130016.

2

Tratamento dos Prolactinomas

Renata S. Auriemma • Rosario Pivonello • Annamaria Colao

INTRODUÇÃO

Os prolactinomas são tumores das células lactotróficas e constituem os tumores hipofisários mais comuns, respondendo por aproximadamente 40% dos casos. Representam também a principal causa patológica de hiperprolactinemia patológica, embora várias outras causas devam ser excluídas no diagnóstico diferencial (Quadro 2.1).[1-3]

O diagnóstico dos prolactinomas habitualmente baseia-se nos achados dos exames de imagem, de preferência a ressonância magnética (RM), e nos níveis séricos de prolactina (PRL).[3,4] O tratamento de escolha dos prolactinomas são os agonistas dopaminérgicos, enquanto a cirurgia transesfenoidal, isoladamente ou associada à radioterapia, é limitada a pacientes pouco responsivos ou intolerantes aos agonistas dopaminérgicos.[1]

Quadro 2.1 Causas de hiperprolactinemia.

Fisiológicas

- Lactação, gravidez, sono, estresse, coito, atividade física

Patológicas

- Doenças hipotalâmicas
  - Doenças infiltrativas (sarcoidose, tuberculose, histiocitose), cisto da bolsa de Rathke, tumores (craniofaringioma, germinoma, metástases, meningioma etc.)
- Doenças hipofisárias
  - Prolactinoma, acromegalia, hipofisites, adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF), doenças infiltrativas ou infecciosas, hiperprolactinemia idiopática, cirurgia, radioterapia, traumatismo, hastite, secção ou compressão da haste hipofisária, síndrome da sela vazia etc.
- Tratamento dos tumores da região selar (cirurgia, radioterapia)
- Doenças sistêmicas/outras causas
  - Lesões da parede torácica (cirurgia, queimaduras, herpes-zóster etc.), insuficiência renal crônica, cirrose hepática, macroprolactinemia, epilepsia/convulsões, síndrome dos ovários policísticos (?), estimulação de mama e mamilo, hipotireoidismo primário, doença de Addison
- Macroprolactinemia

Fármacos

- Anestésicos, anticonvulsivantes, antidepressivos (amoxapina, imipramina, amitriptilina etc.), anti-histamínicos H_2(ranitidina, cimetidina), anti-hipertensivos (α-metildopa, reserpina, verapamil), procinéticos (metoclopramida, bromoprida, domperidona), estrógenos, neurolépticos/antipsicóticos, opiáceos, drogas ilícitas (maconha, cocaína etc.)

Na prática clínica, os microprolactinomas são mais frequentes que os macroprolactinomas e ocorrem com maior frequência no sexo feminino. Nos homens, os sintomas mais importantes são diminuição da libido e/ou disfunção erétil, ambas subestimadas pela maioria dos pacientes. Consequentemente, a idade média no diagnóstico é 10 anos atrasada nos homens em relação às mulheres,[1-4] o que provavelmente justificaria a maior incidência de macroprolactinomas com defeitos no campo visual e hipopituitarismo ao diagnóstico em comparação com as mulheres.[3]

Neste capítulo, são resumidos a epidemiologia, a apresentação clínica, o diagnóstico e o tratamento dos prolactinomas.

EPIDEMIOLOGIA

Nos adultos, os prolactinomas têm uma prevalência estimada de 60 a 100 por milhão de habitantes.[3,5] Em 2006, Daly et al.[6] encontraram uma prevalência muito maior de tumores hipofisários em 71.365 habitantes em três distritos diferentes da Bélgica, com uma prevalência de 1:1.064. Particularmente, os prolactinomas foram relatados como responsáveis por 73,3% de todos os adenomas da hipófise, com maior prevalência em mulheres (78,2%).[6] Mais recentemente, foi relatado que prolactinomas representam 40 a 66% dos tumores hipofisários em um estudo de revisão, incluindo diferentes séries de pacientes,[7] com taxas de incidência padronizadas para adenomas hipofisários variando de 4 a 7,39.[7] Entre 20 e 50 anos de idade, a proporção entre homens e mulheres é estimada em 10:1; enquanto, após a quinta década de vida, a frequência de prolactinomas é semelhante em ambos os sexos.[7-10]

Na idade pediátrica e em adolescentes, os prolactinomas são raros, mas representam cerca de metade de todos os adenomas hipofisários, os quais constituem menos de 2% dos tumores intracranianos.[11,12] Além disso, os prolactinomas são o tipo de tumor de hipófise mais frequente em pacientes com neoplasia múltipla tipo 1 (MEN-1) e demonstraram ser mais agressivos que os prolactinomas esporádicos.[13,14] No entanto, em estudo retrospectivo multicêntrico mais recente,[15] observou-se que prolactinomas em pacientes com MEN-1 respondem bem ao tratamento medicamentoso e que os microadenomas crescem apenas ocasionalmente e após muitos anos sem consequências clínicas.[15]

ASPECTOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas dos prolactinomas estão resumidas no Quadro 2.2. Elas estão relacionadas aos efeitos diretos da hiperprolactinemia (hipogonadismo hipogonadotrófico e galactorreia) e aos efeitos de massa determinados pelos macroprolactinomas (sobretudo, cefaleia e distúrbios visuais). Ganho de peso também pode ocorrer, por mecanismo ainda não bem definido.[1-4]

Existem, contudo, diferenças na apresentação clínica entre mulheres e homens, pois a síndrome clássica de amenorreia-galactorreia em mulheres geralmente motiva uma consulta médica, enquanto, nos homens, sintomas mais leves de disfunção erétil e/ou diminuição da libido tendem ser mais frequentemente subestimados ou não valorizados.[1,4] No entanto, também foi hipotetizada uma patogênese diferente em homens e mulheres, uma vez que prolactinomas de rápido crescimento com marcadores de proliferação celular aumentados foram relatados com mais frequência em homens.[17] Em uma série previamente relatada de 219 pacientes recrutados ao diagnóstico, foi encontrada uma diferença na apresentação clínica entre homens e mulheres, pois os homens geralmente eram admitidos por sintomas de compressão do tumor, enquanto as mulheres, por sintomas de disfunção gonadal e galactorreia.[8]Infertilidade e ganho de peso foram mais frequentes em mulheres do que em homens.[8]

Ainda é motivo de debate se os prolactinomas são mais agressivos nos homens do que nas mulheres. O aumento do tamanho do tumor em alguns homens também pode ser devido a erros de diagnóstico, pois a disfunção sexual precoce é mais difícil em homens, levando a um atraso no diagnóstico. De fato, em homens, o diagnóstico de hiperprolactinemia é realizado em uma idade bastante mais avançada em comparação com as mulheres. Em três estudos independentes,[16,18,19] a idade média do diagnóstico em homens foi relatada em 40 anos ou mais. Além disso, nos homens, a hiperprolactinemia induz disfunção erétil e espermatogênese anormal,[20] e a restauração dos níveis normais de andrógenos pela administração de testosterona por si só não é suficiente para corrigir a disfunção sexual e seminal, sendo necessária a obtenção de normoprolactinemia.[20] Uma possível explicação seria a inibição da enzima 5α-redutase, que converte a testosterona em di-

hidrotestosterona.[20] Os dados de análise do sêmen em homens com prolactinomas demonstraram baixa contagem de espermatozoides com oligoestenospermia, motilidade reduzida e progressão rápida com morfologia anormal e diminuição da viabilidade.[20] A disfunção erétil grave tem sido relatada como um marcador precoce da hiperprolactinemia,[21] que exibe um efeito central na função erétil, independentemente do hipogonadismo.[22] O registro noturno de tumescência peniana documentou um baixo número de ereções, o que se normaliza após a supressão dos níveis de PRL pela cabergolina.[23]

Quadro 2.2 Manifestações clínicas da hiperprolactinemia.

Ambos os sexos
• Cefaleia, defeitos no campo visual, diminuição da libido, ganho de peso, infertilidade, galactorreia, osteoporose
Mulheres
• Oligo-amenorreia, secura vaginal, dispareunia, irritabilidade, depressão
Homens
• Disfunção erétil, ginecomastia

Adaptado de Schlechte, 2003;[2] Colao et al., 2003;[8] Walsh e Pullan, 1997.[16]

Pacientes com hiperprolactinemia têm uma composição corporal alterada, com aumento da massa gorda e massa magra reduzida.[24,25] Esse último achado em pacientes com hiperprolactinemia também está alinhado com a conhecida incidência de osteoporose e osteopenia, principalmente devido ao hipogonadismo secundário.[26,27] Em pacientes com hiperprolactinemia, a qualidade de vida é prejudicada.[28]

DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico dos prolactinomas, é mandatório o estudo neurorradiológico com tomografia computadorizada (TC) ou, de preferência, RM, que deve ser analisado juntamente com os níveis de PRL.[29] Aproximadamente 80% dos prolactinomas são microadenomas (diâmetro < 1 cm), mas, entre homens, predominam os macroadenomas (diâmetro ≥ 1 cm) (Figura 2.1).[1,4]Apenas excepcionalmente, os microprolactinomas, após serem diagnosticados, progridem para macroprolactinomas.[3,4] Raramente, esses tumores alcançam grandes proporções, caracterizando os chamados *prolactinomas gigantes* (Figura 2.2) quando seu diâmetro máximo é > 4 cm.[30] Estima-se que representem 1 a 5% dos prolactinomas.[30]

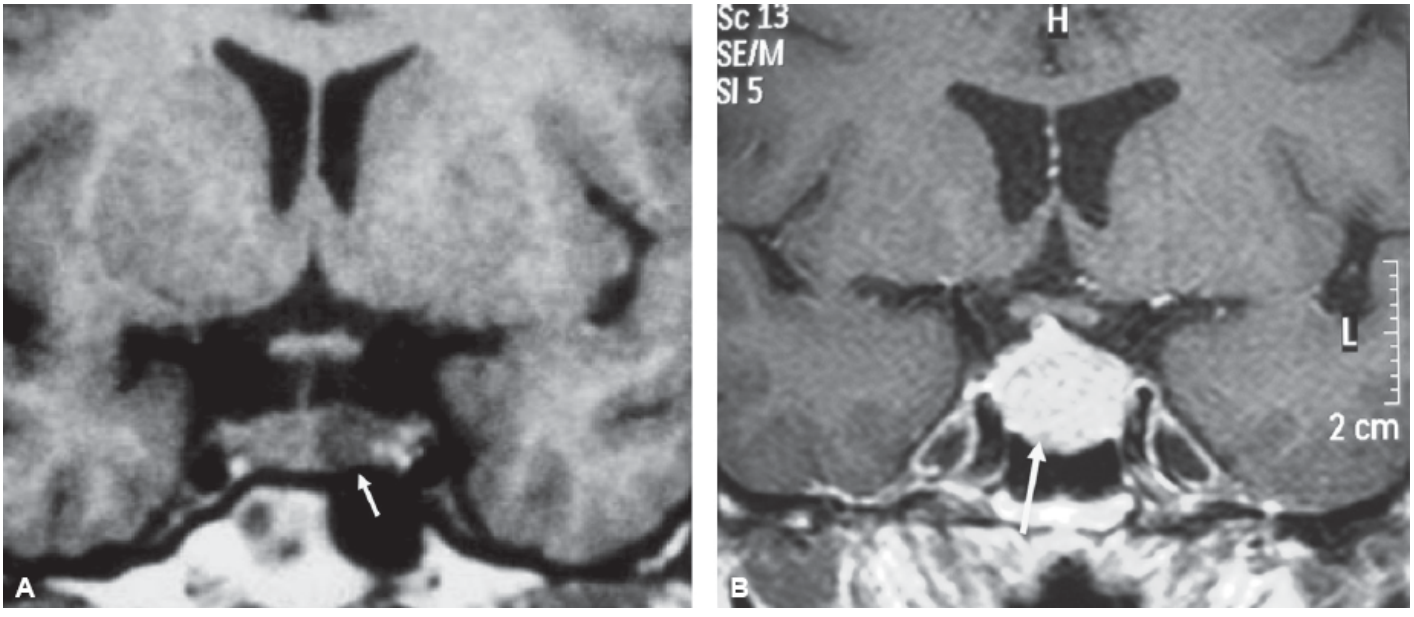


Figura 2.1 Microprolactinomas (**A**) e macroprolactinomas (**B**) (*setas*) predominam no sexo feminino e no masculino, respectivamente. Apenas excepcionalmente os microprolactinomas progridem para macroprolactinomas.

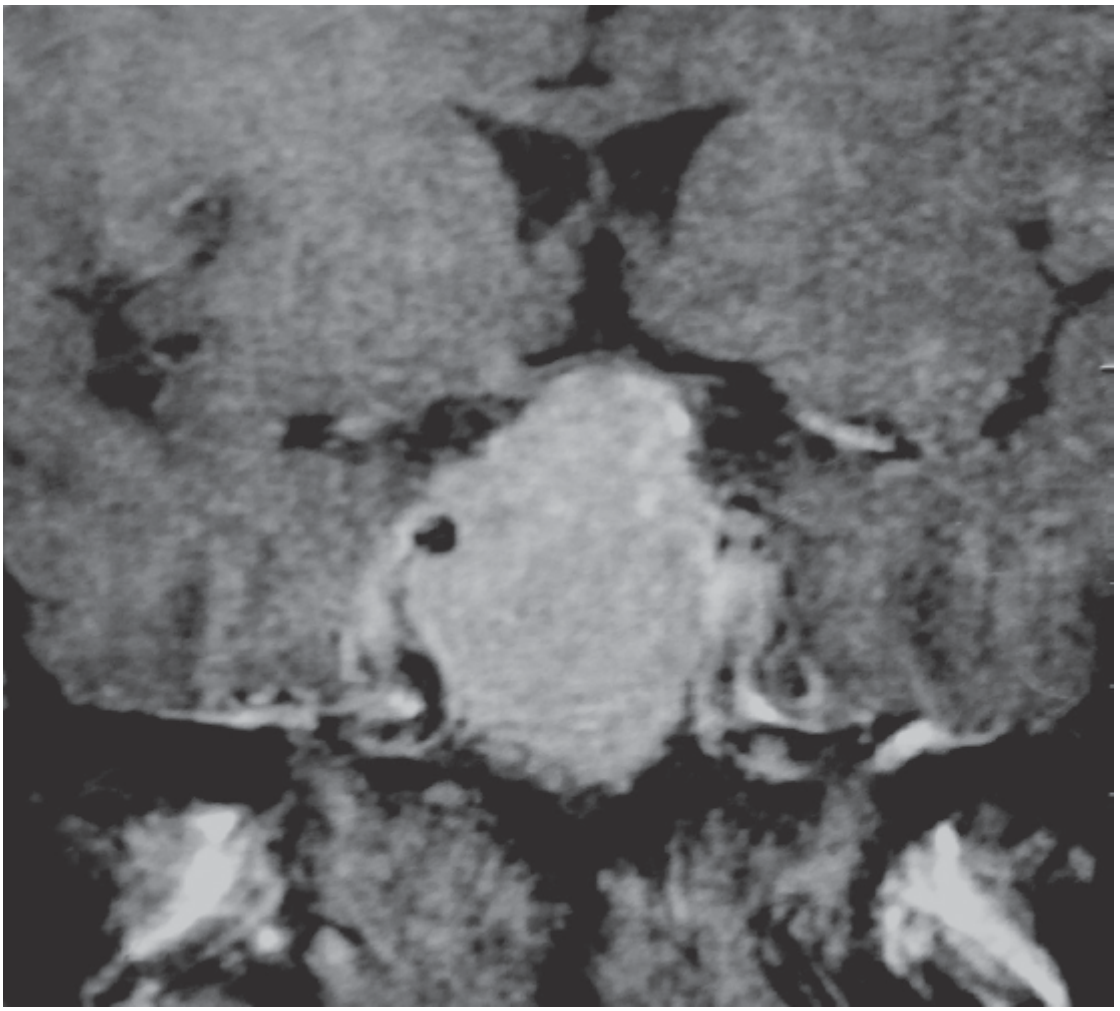


Figura 2.2 Prolactinoma gigante (4,4 cm), com extensão infra, para e suprasselar (corte coronal, em T1). A prolactina inicial foi de 190 ng/mℓ, elevando-se para 15.400 ng/mℓ após a diluição do soro a 1:100, caracterizando o *efeito gancho*.

Em geral, existe uma boa correlação entre os níveis de PRL e o tamanho dos prolactinomas.[31-34] Nos pacientes com microprolactinomas, os níveis de PRL em geral situam-se entre 100 e 250 μg/ℓ (ng/mℓ) mas, não raramente, eles são < 100 μg/ℓ e, eventualmente, podem exceder 500 μg/ℓ (Figura 2.3).[32] Em contrapartida, em casos de macroprolactinomas, os valores de PRL em geral excedem 250 μg/ℓ e frequentemente superam 1.000 μg/ℓ, podendo ocasionalmente atingir 100.000 μg/ℓ ou mais, em casos de prolactinomas gigantes.[30,33-35]Contudo, macroprolactinomas císticos tendem a se apresentar com valores de PRL não muito elevados e a responder pior aos agonistas dopaminérgicos, em virtude da redução do número de lactotrofos tumorais (Figura 2.4).[2,4,33]

Níveis de PRL falsamente baixos, ocasionalmente dentro da variação normal, podem ser vistos em casos de volumosos macroprolactinomas e acentuada hiperprolactinemia, quando se utilizam determinados tipos de ensaios imunorradiométricos.[33-36] Esse artefato pode ser desmascarado quando se dosa a PRL após diluições seriadas do soro, caracterizando o chamado *efeito gancho* (ver Figura 2.2).[33,36] Em um caso notável de prolactinoma gigante, a PRL inicial e a PRL após diluições do soro foram, respectivamente, 31 e 280.000 μg/ℓ.[36] Com os ensaios mais modernos, o efeito gancho somente é observado quando as concentrações de PRL são muito elevadas (p. ex., > 10.000 μg/ℓ).[33,34] Portanto, ele somente deve ser suspeitado em pacientes com adenoma hipofisário com ≥ 3 cm e elevação discreta da PRL.[34,37]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uma anamnese cuidadosa deve inicialmente ser realizada para incluir ou excluir possíveis causas fisiológicas, farmacológicas e patológicas da hiperprolactinemia. A gravidez deve ser considerada em todas as mulheres na pré-menopausa com hiperprolactinemia, e é recomendável um teste laboratorial confirmatório.[30,33,37]

Os níveis de PRL podem ser úteis na definição da etiologia da hiperprolactinemia.[31,32]Doenças sistêmicas (p. ex., hipotireoidismo primário, insuficiência renal crônica, cirrose hepática etc.), pseudoprolactinomas (tumores que elevam a PRL por compressão da haste hipofisária), macroprolactinemia e medicações geralmente determinam elevações discretas da PRL, com valores < 100 μg/ℓ.[31-34]

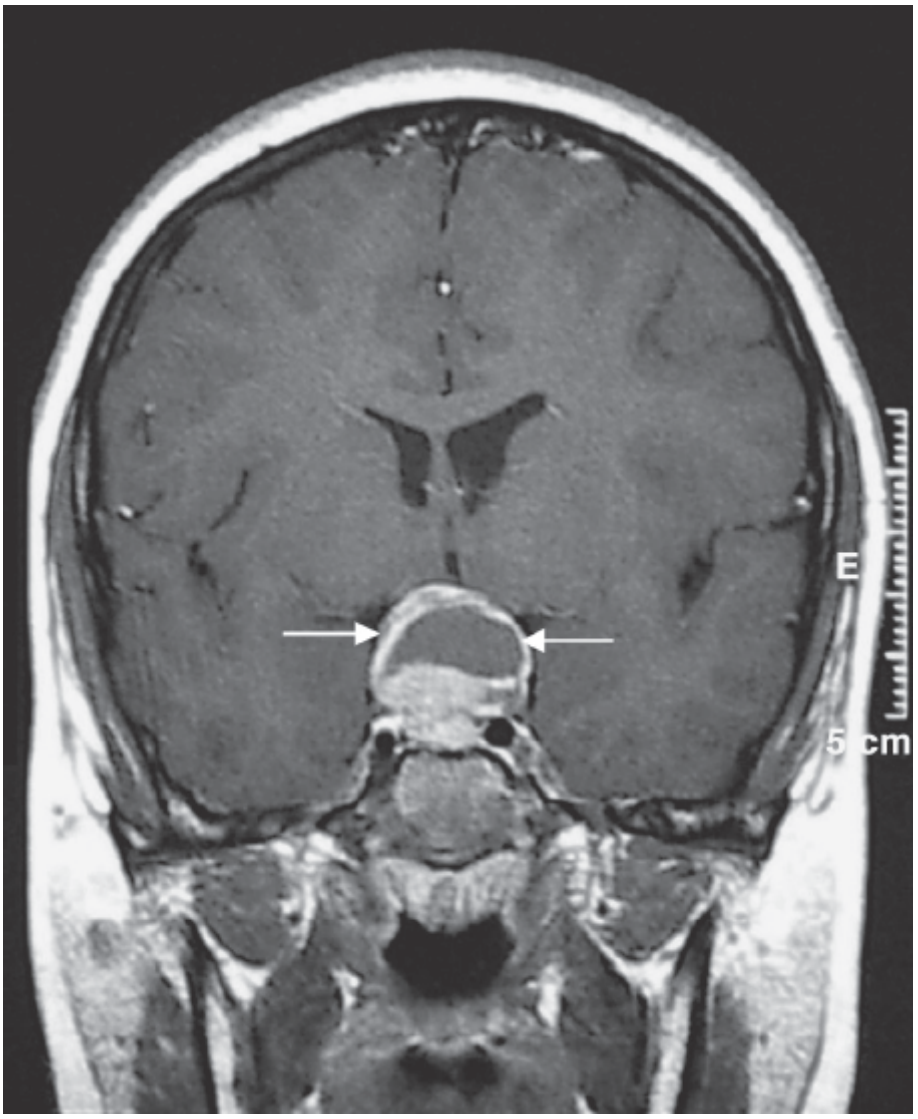


Figura 2.3 Macroprolactinoma com extensão selar e importante componente cístico (*setas*), com prolactina (PRL) inicial de 181 ng/mℓ. Após 6 meses de tratamento com cabergolina (3 mg/semana), o tamanho do tumor reduziu-se apenas em 30%, e a PRL mantinha-se ainda elevada (110 ng/mℓ).

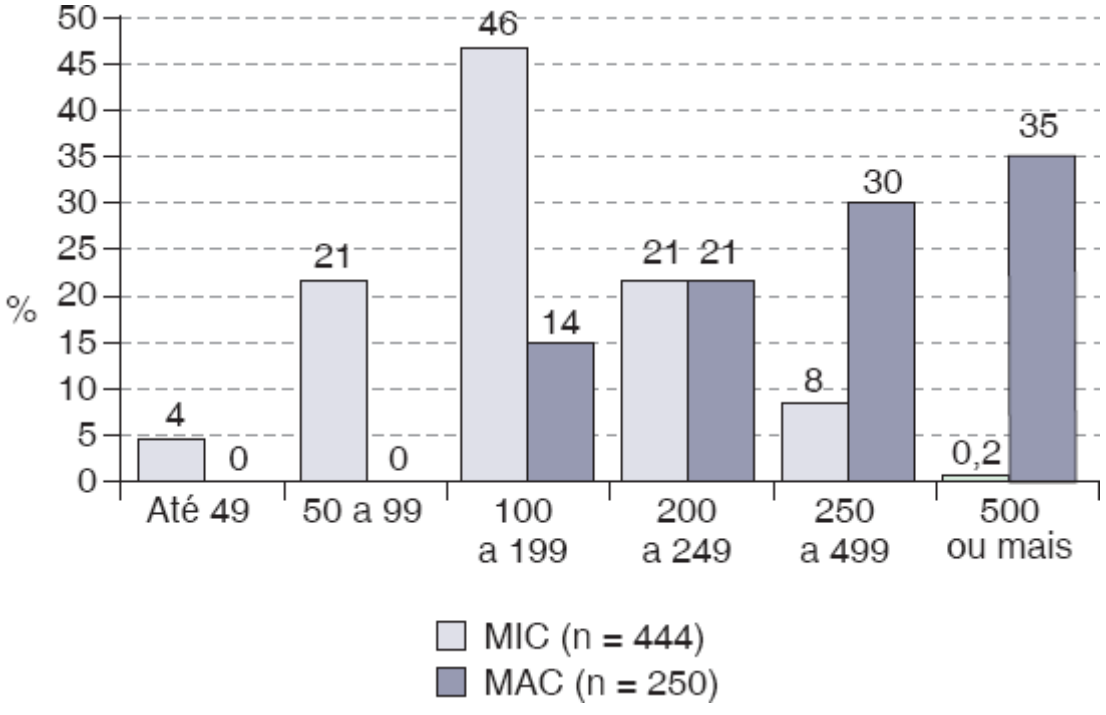


Figura 2.4 Distribuição percentual dos pacientes com microprolactinomas (n = 444) ou macroprolactinomas (n = 250) em um estudo multicêntrico brasileiro de acordo com os níveis de prolactina (ng/mℓ). (Adaptada de Vilar et al., 2008.)[35]

O principal diagnóstico diferencial dos macroprolactinomas são os adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF), principais representantes dos pseudoprolactinomas, cujo tratamento, quando indicado, é cirúrgico.[31-35] Em pacientes com ACNF, a prolactinemia habitualmente fica abaixo de 100 µg/ℓ em cerca de 80% dos vezes e, nos casos confirmados por imuno-histoquímica, o máximo valor encontrado foi 250 µg/ℓ.[35,38] Assim, a indicação maior da pesquisa do efeito gancho seriam pacientes com tumores volumosos e níveis de PRL ≤ 250 µg/ℓ, visando à distinção entre prolactinomas e ACNF.[31,34]

Embora 85% da PRL circulante seja monomérica (23,5 kDa), o soro também contém um dímero ligado covalentemente, "*big* PRL" e uma forma polimérica muito maior (150 kDa), denominada "*big big* PRL" ou macroprolactina (MP).[34,39] O termo macroprolactinemia tem sido utilizado para denominar a condição em que mais de 60% da PRL circulante é representada pela MP.[39-41] Na maioria das vezes, a MP resulta de um complexo antígeno-anticorpo composto por PRL monomérica e imunoglobulina G (IgG),[39] o que lhe confere alto peso molecular e, consequentemente, baixas bioatividade e biodisponibilidade.[41] Por isso, os pacientes acometidos tipicamente são assintomáticos.[33,42] Contudo, sintomas de hipogonadismo ou amenorreia podem ocorrer, supostamente, pela concomitância com outras doenças (p. ex., síndrome dos ovários policísticos, prolactinomas, ACNF, galactorreia idiopática etc.).[31,34,39-42] Cerca de 70 a 80% dos pacientes com macroprolactinemia se apresentam com valores de PRL < 100 µg/ℓ.[31,34,42] Contudo, níveis > 250 µg/ℓ, mas < 500 µg/ℓ, podem ocasionalmente ser encontrados.[31,34,42] Assim, a concomitância de MP e ACNF pode simular o diagnóstico de um prolactinoma.[31,34] O diagnóstico correto de MP é obtido pela dosagem de PRL após a precipitação do soro com polietilenoglicol.[39]

Níveis de PRL > 500 µg/ℓ praticamente confirmam o diagnóstico de macroprolactinoma.[31,33,34] No entanto, podem excepcionalmente ser vistos em pacientes com microprolactinomas[35] ou insuficiência renal crônica,[37] bem como naqueles em uso de medicações que elevem a PRL.[31,34]

TRATAMENTO

As opções terapêuticas disponíveis atualmente para prolactinomas incluem cirurgia, radioterapia e terapia com agonistas dopaminérgicos (DA). Desde meados dos anos 1980, com o desenvolvimento dos DA, a cirurgia e a radioterapia foram substituídas progressivamente pela farmacoterapia.[1,43] Um algoritmo terapêutico é mostrado na Figura 2.5.

Os objetivos terapêuticos dos prolactinomas incluem:

- Controle da secreção hormonal excessiva e suas consequências clínicas (particularmente, infertilidade, disfunção sexual e osteoporose)
- Remoção de tumores e alívio de qualquer distúrbio na visão e na função do nervo craniano
- Preservação da função hipofisária residual
- Se possível, prevenção de recorrência ou progressão da doença.[1,3,43-45]

Diferentemente dos macroprolactinomas, microprolactinomas não tratados não tendem a apresentar crescimento significativo. Assim, pacientes assintomáticos não têm indicação absoluta de tratamento. Este deve ser considerado na presença de uma das seguintes queixas: amenorreia, disfunção sexual, galactorreia incômoda, infertilidade, disfunção erétil e osteoporose prematura.[1,33,43] Mulheres com microprolactinomas e amenorreia que não pretendam engravidar podem ser medicadas com um contraceptivo oral combinado, em vez do DA.[33] Não há, contudo, estudos comparando as duas abordagens.[33] Em contraste, pacientes com macroprolactinomas, a menos que haja contraindicações específicas, devem sempre ser tratados, sendo a escolha inicial os DA, mesmo se houver sintomas decorrentes de compressão tumoral sobre o quiasma óptico.[1,33,43]

Cirurgia

As indicações para neurocirurgia em prolactinomas estão resumidas no Quadro 2.3.[45] Para microprolactinomas e a maioria dos macroprolactinomas, a abordagem transesfenoidal representa a técnica de escolha.[1] Por outro lado, a craniotomia deve ser reservada para tumores inacessíveis por via transesfenoidal, e atualmente é indicada em casos extremamente raros. Além disso, em pacientes com prolactinomas gigantes e invasivos, a cirurgia dificilmente pode ser curativa, independentemente da técnica cirúrgica empregada ou da experiência do neurocirurgião. Nesses casos, o objetivo da cirurgia é a retirada parcial (*debulking*) do tumor para melhorar os sintomas relacionados com efeitos de massa.[1]

Os dados combinados de 50 séries mostraram remissão cirúrgica inicial, definida como normalização dos níveis de PRL 1 a 12 semanas após a cirurgia, em 74,7% dos microadenomas e 33,9% dos macroadenomas.[1] A análise dos

resultados cirúrgicos de 13 séries publicadas, incluindo pelo menos 100 pacientes, mostrou que o controle dos níveis de PRL deve ser alcançado em aproximadamente 73% dos 1.211 microprolactinomas e 38% dos 1.480 macroprolactinomas.[43] Esses dados estão alinhados com uma revisão recente sobre cirurgia em microprolactinomas, relatando normoprolactinemia pós-operatória alcançada em 71 a 100% dos casos.[46] Verificou-se que o tamanho do tumor pré-cirúrgico e os níveis basais de PRL são fortes preditores de sucesso cirúrgico, e a chance de cura na cirurgia diminuiu em pacientes com PRL basal > 200 mg/ℓ, mesmo quando estratificados pelo tamanho do tumor.[46]

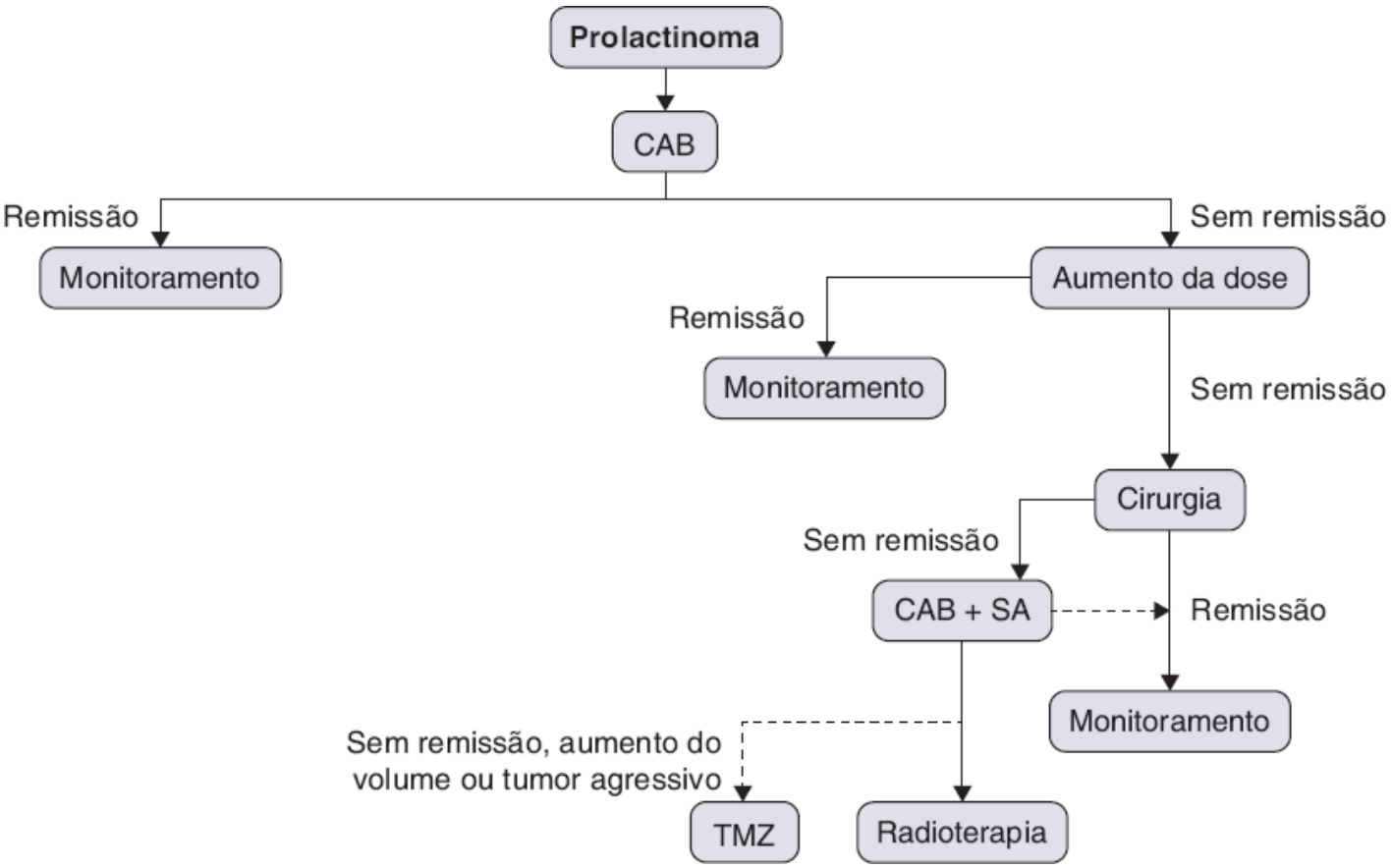


Figura 2.5 Algoritmo proposto pelos autores para o tratamento dos prolactinomas. CAB: cabergolina; SA: análogo da somatostatina; TMZ: temozolomida.

Quadro 2.3 Indicações para cirurgia em prolactinomas.

- Aumento do tamanho do tumor, a despeito do tratamento medicamentoso adequado
- Apoplexia hipofisária
- Intolerância aos agonistas dopaminérgicos
- Resistência aos agonistas dopaminérgicos
- Compressão persistente do quiasma óptico
- Fístula liquórica (rinoliquorreia) durante a administração dos agonistas dopaminérgicos
- Contraindicações aos agonistas dopaminérgicos

As taxas de recorrência são altamente variáveis entre as séries neurocirúrgicas, variando de 0 a 50%,[1,47] chegando a 18,2% para microprolactinomas e 22,8% para macroprolactinomas.[1]No entanto, é necessário levar em consideração vários fatores confundidores, como tempo de seguimento pós-operatório, abandono do seguimento e definições precisas de cura e recorrência. Dessa forma, é possível que séries cirúrgicas com seguimento relativamente curto tendam a subestimar a verdadeira taxa de recorrência, pois a recorrência da hiperprolactinemia em alguns tumores pode demorar um tempo prolongado.[1,43,48,49]

Radioterapia

O uso da radioterapia em prolactinomas é limitado. A principal indicação é essencialmente a resistência ao DA, com resposta insuficiente ou contraindicação ao agonista dopaminérgico e à cirurgia, bem como uma tendência comprovada de crescimento do tumor. A normalização da PRL é pouco frequente, com uma taxa de normalização geral de 15 a 50%, que pode ser melhorada (40 a 100%) quando a terapia com DA é adicionada.[50] A dose marginal de radiação e o uso de DA podem influenciar o resultado do tratamento.[51] Uma alta dose única de radiação é mais eficaz na morte celular do que a mesma dose administrada em várias frações, mas também é mais tóxica para o tecido circunjacente normal. Portanto, o uso de radiação é limitado ou frequentemente atrasado devido a preocupações com possíveis complicações tardias envolvendo a hipófise, o aparelho óptico ou o parênquima cerebral.[52] O hipopituitarismo induzido por radiação é a consequência crônica mais frequente da radioterapia e tem sido associado ao aumento da morbimortalidade.[53,54] O hipopituitarismo pode resultar em um comprometimento progressivo da função da hipófise; portanto, recomenda-se fortemente um monitoramento adequado ao longo da vida e um tratamento de reposição ideal, a fim de retardar e/ou evitar complicações graves sistêmicas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Mais de 50% dos pacientes que recebem radioterapia hipofisária desenvolverão pelo menos uma deficiência de hormônio da hipófise anterior na década seguinte.[55,56] Além disso, embora o hipopituitarismo induzido pela radiação tenda a surgir nos primeiros 5 anos após o tratamento, novas deficiências podem se apresentar até 20 anos depois.[55,56]Particularmente, com a radioterapia fracionada convencional, a velocidade de início do hipopituitarismo está relacionada com doses totais e fracionadas da radioterapia,[54] enquanto a taxa de hipopituitarismo induzido por radiação aumenta a partir do momento da irradiação.

Complicações adicionais da radioterapia incluem acidentes vasculares cerebrais (AVC), tumores cerebrais secundários e lesão do nervo óptico. Verificou-se que a incidência de AVC aumenta desde o momento da irradiação, de 4% em 5 anos para 11% em 10 anos e 21% em 20 anos.[57] Demonstrou-se que o risco cumulativo de segundos tumores cerebrais varia de 2% com 10 anos, a 2,4% com 20 anos e 8,5% com 30 anos,[58] enquanto a taxa de neuropatia óptica induzida por radiação foi estimada em 0,8% em 10 anos.[59] Foi demonstrado que a necrose induzida por radiação do tecido cerebral adjacente ocorre em aproximadamente 0,2 a 0,8% dos casos.[1]

Terapia com agonistas dopaminérgicos

Desde os anos 1980, a terapia com DA tem sido indicada como tratamento de primeira linha, tanto de microprolactinomas quanto de macroprolactinomas.[44,60] Bromocriptina (BCR) e cabergolina (CAB) são os mais utilizados em todo o mundo, mas a preferência recai sobre a CAB, devido à sua maior eficácia em reduzir os níveis de PRL e em induzir redução tumoral. Ademais, ela é mais bem tolerada.[33,43] Devido ao maior número de relatos na literatura, quando se decide empregar um agonista dopaminérgico em gestantes, a escolha ainda recai sobre BCR, mas CAB tem se mostrado igualmente segura.[33,43,45] Em alguns países, quinagolida, um agonista dopaminérgico não derivado do *ergot*, também está disponível (Quadro 2.4).[4,43-45]

A exemplo da dopamina, os DA atuam nos receptores dopaminérgicos D_2, encontrados na membrana dos lactotrofos normais e tumorais, inibindo a adenilatociclase, com consequente redução da síntese e da secreção de PRL. Adicionalmente, os DA induzem apoptose dos lactotrofos tumorais, o que justifica a redução do tamanho do tumor habitualmente vista durante o tratamento.[43,44,61]

■ *Bromocriptina*

A BCR tem propriedades de agonista do receptor D_2 e antagonista do D_1, com uma meia-vida de eliminação relativamente curta. Portanto, geralmente é tomada 2 ou 3 vezes/dia, embora 1 vez/dia possa ser eficaz em alguns pacientes.

Posologia. Em geral, as doses terapêuticas estão na faixa de 2,5 a 15 mg/dia (mediana, 7,5 mg), mas doses de 20 a 30 mg/dia podem ser necessárias em até 30% dos pacientes.[1,35,44]

Eficácia. Em pacientes com microprolactinomas e macroprolactinomas, BCR normaliza os níveis de PRL, restaura a função gonadal e reduz a massa tumoral em quase 80 a 90% e 70% dos casos, respectivamente.[1,43-45,61] Na maioria dos macroprolactinomas, a cefaleia e os defeitos do campo visual melhoram dramaticamente poucos dias após a primeira administração de BCR, com a função gonadal e sexual melhorando mesmo antes da normalização completa dos níveis séricos de PRL. A normalização da PRL com BCR também está associada a um aumento na densidade óssea e à melhora da qualidade do sêmen.[23,43,61,62]

Quadro 2.4 Agonistas dopaminérgicos.

Fármaco	Nome comercial	Dose usual
Cabergolina	Dostinex®, Cabertrix®	0,5 a 1 mg, 1 a 2 vezes/semana
Bromocriptina	Parlodel®	2,5 mg, 2 a 3 vezes/dia
Quinagolida*	Norprolac®	75 a 225 µg, 1 vez/dia

*Agonista dopaminérgico não *ergot* disponível em vários países europeus e no Canadá.

■ *Cabergolina*

CAB é o DA mais amplamente utilizado para tratamento dos prolactinomas, sendo seletivo para o receptor D_2. Está disponível em comprimidos de 0,5 mg. CAB apresenta uma duração de ação de até 21 dias após uma dose única oral de 0,3 a 1 mg.[61] Assim, apresenta a grande vantagem de poder ser administrada apenas 1 a 2 vezes/semana (ou, ocasionalmente, a cada 15 dias), enquanto BCR requer uma a três tomadas diárias.[1,33,44,61]

Posologia. Recomenda-se iniciar o tratamento com 0,25 a 0,5 mg, 1 vez/semana, com reajustes semanais da dose, até se alcançar 1 mg semanal (em duas tomadas). Esse esquema é suficiente para normalizar os níveis de PRL em muitos pacientes. Não raramente, a dose pode ser reduzida para 0,25 a 0,5 mg/semana, sobretudo em casos de microprolactinomas (MIC), uma vez que o controle da hiperprolactinemia tenha sido alcançado.[1,33,43,61] Para alguns pacientes, a administração quinzenal da CAB pode ser satisfatória, especialmente nos portadores de MIC.[33,41,62] Entre 455 pacientes, a dose média eficaz foi de 1 mg/semana (variação de 0,5 a 3 mg/semana) para macroprolactinomas (MAC) e 0,5 mg/semana (variação de 0,25 a 1 mg/semana) para MIC e hiperprolactinemia idiopática.[63,64]

A dose máxima da CAB recomendada em bula é de 2 mg/semana,[44] que possibilita normalização da PRL em cerca de 80% dos casos.[44,65-67] Com o uso de doses de até 3,5 mg/semana, esse percentual já atinge 90% ou mais,[66] mas alguns pacientes podem se beneficiar de doses maiores. De fato, em um estudo japonês,[65] doses semanais de até 12 mg foram necessárias para normalizar a PRL. Foi também relatado um caso em que níveis de PRL < 100 µg/ℓ apenas foram obtidos com a dose de 21 mg/semana.[67] A preocupação maior com o uso de doses elevadas de CAB é a possibilidade de ocorrência de anormalidades valvares cardíacas (ver adiante).[43,45]

Eficácia. A exemplo da BCR, a eficácia da CAB é menor em casos de MAC.[61] Entre 455 pacientes com hiperprolactinemia patológica tratados com CAB, normalização dos níveis da PRL aconteceu em 92% dos MIC e em 77% dos MAC, com eficácia global de 86% (Quadro 2.5).[64] Dados de várias séries mostram que o uso da CAB possibilitou a normalização da PRL em 81 a 96% dos pacientes com MIC e em 61 a 83% daqueles com MAC.[1,33,44,61,64] Resultou, também, em redução significativa do tamanho de 38 a 92% dos MAC, com desaparecimento da imagem tumoral à RM em 26 a 61% (Figuras 2.6 e 2.7).[1,34,61,68] Redução tumoral foi também obtida com 60% dos pacientes tratados anteriormente com outro DA,[34,69] sugerindo, assim, que, mesmo em pacientes que respondem à BCR, algum efeito adicional pode ser obtido quando os pacientes são trocados para CAB. A redução das dimensões do tumor e seu completo desaparecimento foram mais evidentes em pacientes sem tratamento prévio (Figuras 2.8 e 2.9).[69] Além disso, quanto mais acentuada mostrou-se a supressão dos níveis de PRL, maior foi a redução tumoral.[69] Entretanto, eventualmente, pode haver uma desconexão entre a resposta hormonal e a resposta tumoral.[33,61,69]

Quadro 2.5 Eficácia e tolerabilidade da cabergolina em 455 casos de hiperprolactinemia patológica.*

Efeito	Frequência
Normalização da prolactina	–
• Microprolactinomas	92
• Macroprolactinomas	77
• Tumores resistentes à bromocriptina	70
• Pacientes intolerantes à bromocriptina	84

Redução tumoral significativa	67
Efeitos colaterais	13
Intolerância	4

*Macroprolactinomas (42%), microprolactinomas (41%), hiperprolactinemia idiopática (16%) e sela vazia (1%). Adaptado de Verhelst et al., 1999.[62]

O tratamento com CAB mostrou-se também eficaz e seguro em crianças e adolescentes.[1,61]A resposta à CAB tende a ser menor em prolactinomas gigantes, mas respostas dramáticas podem ser eventualmente observadas (Figura 2.10), mesmo em tumores > 6 cm.[70]

Evidências recentes também documentaram um efeito benéfico da CAB na melhora dos parâmetros metabólicos em pacientes com prolactinomas, principalmente aqueles relacionados ao perfil da insulina.[71] Tal achado sugere o uso da CAB para melhorar o perfil metabólico e reduzir a prevalência da síndrome metabólica em pacientes com prolactinomas, possivelmente atuando como modulador direto da disfunção do tecido adiposo e da secreção de insulina.[71]

■ *Cabergolina versus bromocriptina*

A responsividade à CAB é maior que a BCR, tanto nos macroprolactinomas quanto nos microprolactinomas, bem como na hiperprolactinemia não tumoral.[43-45,64] Em diversos estudos, quando comparada à BCR, a CAB apresentou maior eficácia em normalizar a PRL e induzir redução tumoral, possivelmente devido à maior afinidade pelo receptor D_2 e à melhor tolerabilidade, o que facilita a adesão ao tratamento (Quadro 2.6).[43-45,61,64] Em estudo duplo-cego, randomizado, envolvendo 459 mulheres com amenorreia hiperprolactinêmica, normalização da PRL, ciclos ovulatórios ou gravidez e taxa de abandono da terapia por intolerância foram, respectivamente, de 59, 72 e 3% com a CAB e de 33, 52 e 12% com a BCR.[72] Além de confirmar a superioridade da CAB, esse estudo mostra que algumas pacientes podem voltar a apresentar ciclos ovulatórios mesmo sem a normalização da PRL.

CAB tem se mostrado muito útil nos casos de *resistência* à BCR e a outros agonistas dopaminérgicos, com normalização da PRL em cerca de 50% dos casos (Figura 2.11).[1,33,35,44,69]Além disso, nos casos de *intolerância* à BCR, a terapia com CAB levou à normalização da prolactinemia em 84 a 100% dos pacientes, com redução tumoral significativa em até dois terços dos casos, em diferentes séries[1,34,44,61,64,69]

Em um estudo multicêntrico brasileiro,[34] normalização da PRL ocorreu em 87% dos pacientes sem tratamento prévio, em 84% dos intolerantes à BCR e em 55% daqueles com tumores resistentes à BCR. No mesmo estudo, somente 67% dos pacientes tratados com BCR lograram normalização da PRL ($p < 0,001$). Além disso, as frequências de redução tumoral > 50% (80% *versus* 59%) ou completo desaparecimento tumoral (57% *versus* 34%) foram significativamente maiores com CAB do que com BCR nos pacientes sem tratamento prévio (ver Quadro 2.6). Finalmente, com BCR, foi significativamente mais elevada a frequência de efeitos colaterais (21% *versus* 43%), intolerância (15% *versus* 8%) e resistência tumoral (19% *versus* 10%) (Figura 2.12).[34]

■ *Efeitos adversos*

Os efeitos adversos dos agonistas dopaminérgicos podem ser agrupados em três categorias: gastrintestinal, cardiovascular e neurológica (Quadro 2.7).[1,44] Em geral, os sintomas ocorrem após a dose inicial e com o aumento da dose, mas podem ser minimizados com a introdução de todos os medicamentos em baixa dosagem na hora de dormir, pela administração com alimentos e pelo aumento gradual da dose[1,44] Os efeitos gastrintestinais mais comuns incluem náuseas (cerca de 30%) e vômitos (cerca de 20%). Até 12% dos pacientes apresentam tolerância reduzida às doses terapêuticas de BCR.[1,44] Em aproximadamente 25% dos pacientes tratados com BCR, hipotensão postural se desenvolve após o início do tratamento e pode resultar em tontura e até síncope. Até 30% dos pacientes que recebem altas doses de BCR (30 a 75 mg/dia) sofrem de uma síndrome do vasospasmo digital indolor, causando branqueamento das extremidades em resposta ao frio.[1] Os efeitos adversos neurológicos mais frequentes são cefaleia e sonolência. Os efeitos adversos psiquiátricos não são assíduos nas doses necessárias para controlar o excesso de PRL, mas pode ocorrer mania em pacientes na fase pós-parto.[1]Sinais e sintomas de psicose, ou exacerbação de psicose preexistente, têm sido associados ao uso de BCR. Reações psicóticas foram descritas em 8 de 600 (1,3%) pacientes tratados com BCR.[73] Remissão completa dos sintomas, que incluiu alucinações auditivas, ideias delirantes e alterações de humor, ocorreu após a redução da dose ou descontinuação

do fármaco.[73]Ultimamente, entre pacientes tratados com DA (sobretudo com CAB), tem havido relatos de distúrbios do controle de impulsos, manifestos por um comportamento impulsivo para compras e/ou jogos, hipersexualidade e, menos frequentemente, transtornos alimentares.[34,74] Raramente, rinorreia e infiltrados pulmonares, fibrose, derrames pleurais, espessamento pleural e fibrose retroperitoneal têm sido descritos.[1]

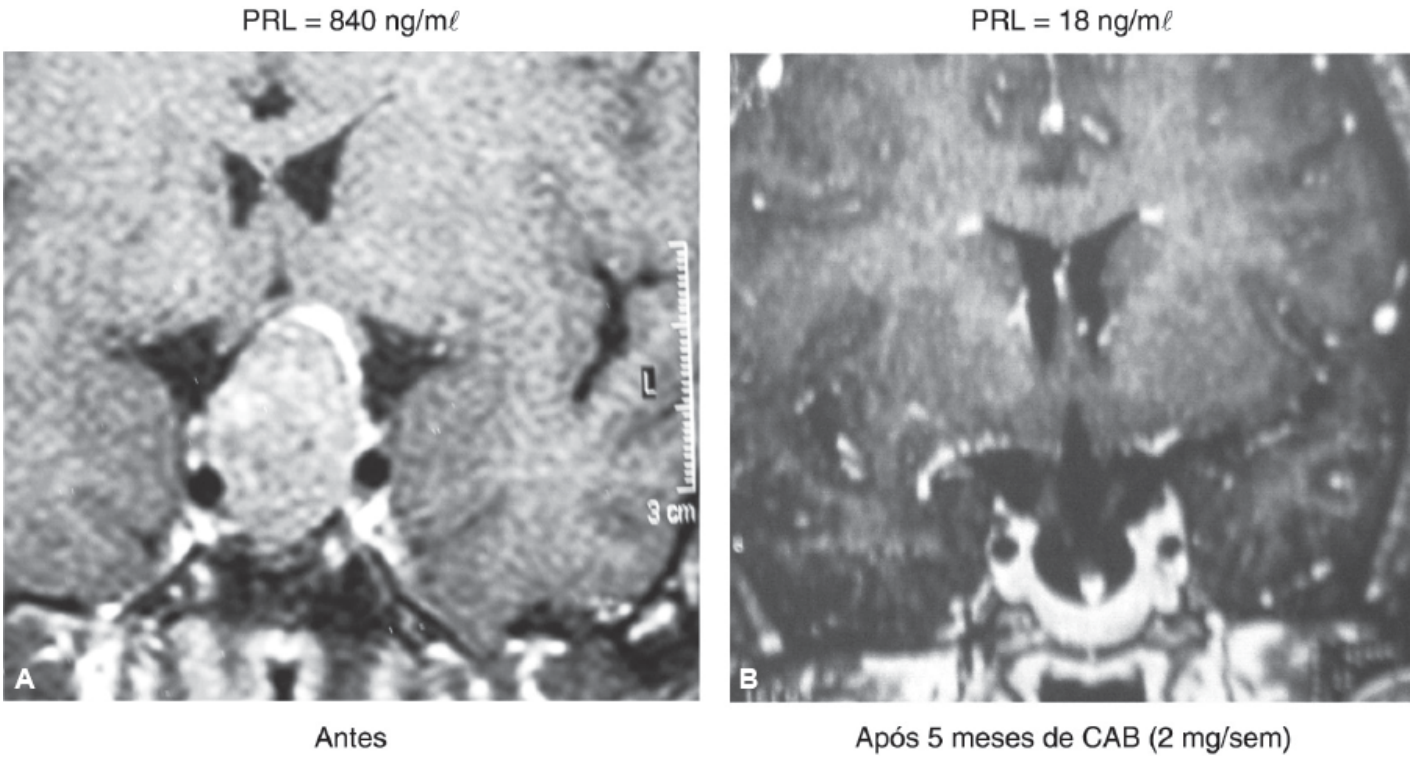


Figura 2.6 Os agonistas dopaminérgicos são o tratamento de escolha para os prolactinomas, mesmo quando existir compressão quiasmática. Neste caso, observa-se a imagem de um volumoso macroprolactinoma, antes (**A**) e depois de 5 meses (**B**) do uso da cabergolina (CAB) (2 mg/semana), com completo desaparecimento do tumor e surgimento de imagem de sela vazia.

Figura 2.7 Efeito do tratamento com cabergolina (2,5 mg/semana) sobre o volume do tumor em paciente com macroprolactinoma. Ao diagnóstico (**A**), o tumor era claramente invasivo e comprimia o quiasma. Um ano de terapia induziu diminuição do tumor > 50% (**B**). Após 5 anos de tratamento, a ressonância magnética mostrou o desaparecimento completo do tumor (**C**).

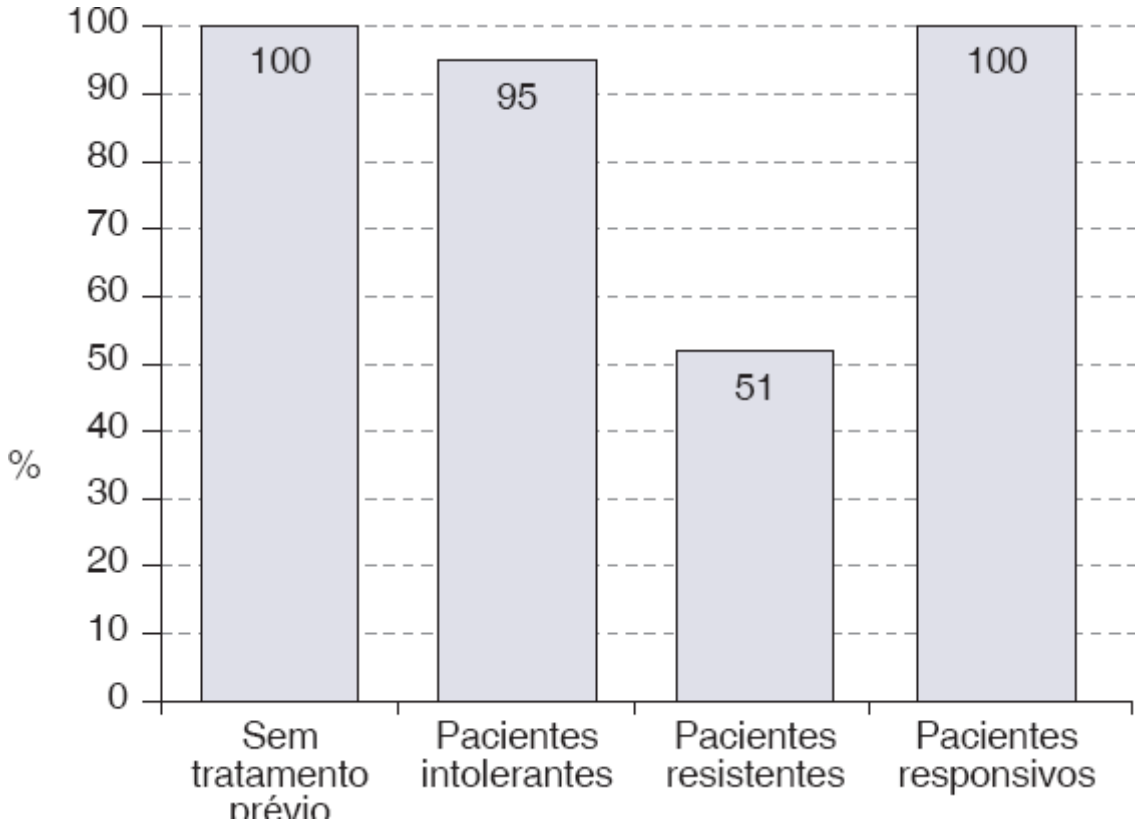


Figura 2.8 Eficácia da cabergolina na normalização da prolactina em 110 macroprolactinomas, de acordo com as características dos pacientes: sem tratamento prévio, e resistentes, intolerantes ou responsivos a outros agonistas dopaminérgicos. (Adaptada de Colao et al., 2000.)[69]

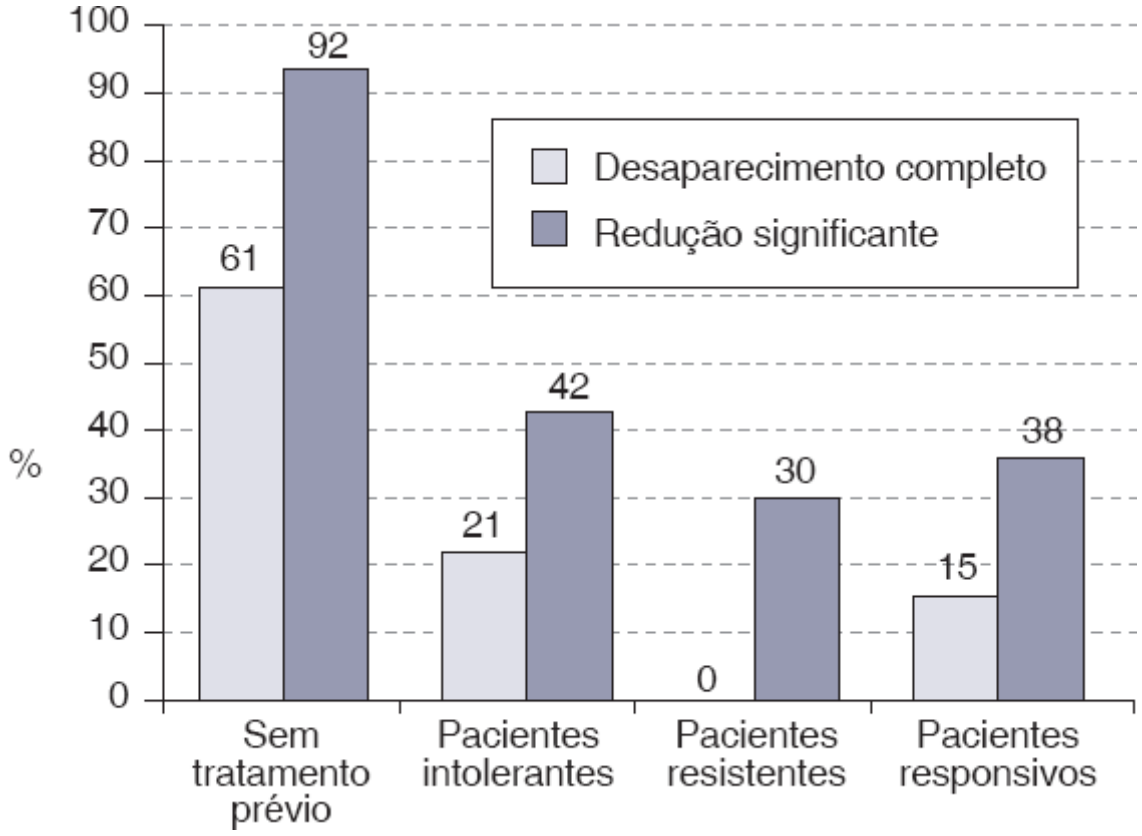


Figura 2.9 Eficácia da cabergolina na redução tumoral em 110 macroprolactinomas, de acordo com as características dos pacientes: sem tratamento prévio, e resistentes, intolerantes ou responsivos a outros agonistas dopaminérgicos. (Adaptada de Colao et al., 2000.)[69]

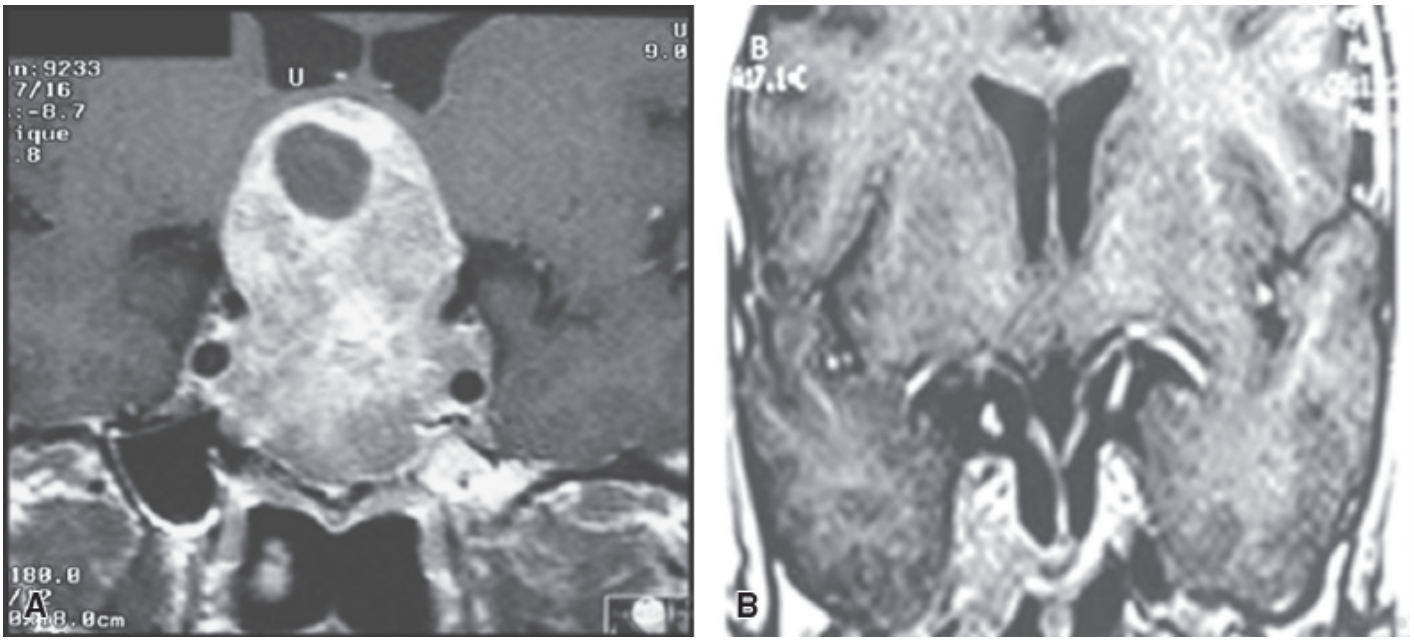


Figura 2.10 Prolactinoma gigante (5,2 cm; prolactina de 12.700 ng/mℓ) ao diagnóstico (**A**) e após 7 meses de tratamento com cabergolina (4 mg/semana) (**B**), com desaparecimento completo do tumor e normalização da prolactina. (Cortesia do Dr. Lucio Vilar.)

Quadro 2.6 Comparação de eficácia da cabergolina (CAB) e da bromocriptina (BCR) em estudo multicêntrico brasileiro, em pacientes com macroprolactinomas.

Desfecho	CAB (n = 154)	BCR (n = 128)	Valor do p
% de normalização da prolactina	78	59	0,042
% de redução do tumor > 50%	80	59	0,048
% de desaparecimento completo do tumor	57	34	0,034

Adaptado de Vilar et al., 2008.[35]

Nos últimos anos, a segurança do tratamento com DA tem sido questionada[33,34,43,45] após estudos em pacientes com doença de Parkinson terem evidenciado risco aumentado de regurgitação valvar durante o tratamento com CAB ou pergolida.[75,76] CAB tem uma alta afinidade pelo receptor 2B da 5-hidroxitriptamina (HTR_{2B}) expresso em abundância nas valvas cardíacas, e a ativação desse receptor pode levar a mitogênese e proliferação de fibroblastos. Em um total de mais de 1.600 pacientes tratados cronicamente com CAB para prolactinoma,[77-90] não há clareza clínica quanto à associação entre o uso de CAB no tratamento de hiperprolactinemia e valvopatia cardíaca. Contudo, dois estudos mostraram maior prevalência de insuficiência tricúspide moderada nos pacientes quando comparados aos controles.[78,87] No geral, estudos que investigaram valvopatia cardíaca em pacientes com prolactinomas tratados cronicamente com CAB relataram uma taxa média de valvopatia cardíaca clinicamente relevante (*i. e.*, valvopatia moderada a grave, graus 3 e 4) de aproximadamente 4%.[90] Verificou-se que a prevalência de insuficiência aórtica leve varia de 2 a 3,9%,[90] não sendo significativamente superior à descrita na população geral.[91,92]

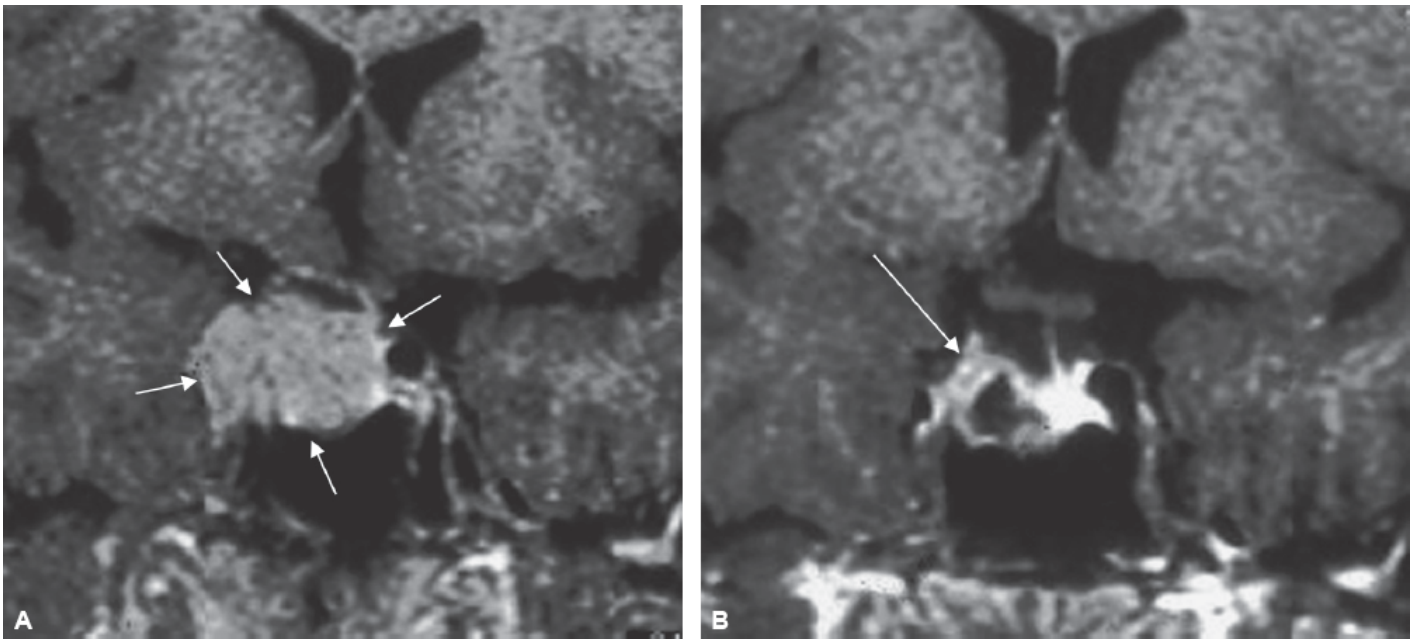


Figura 2.11 A. Macroprolactinoma resistente à bromocriptina. **B.** A terapia com cabergolina (2 mg/semana) resultou em normalização da prolactina e, após 6 meses, redução tumoral de 75%.

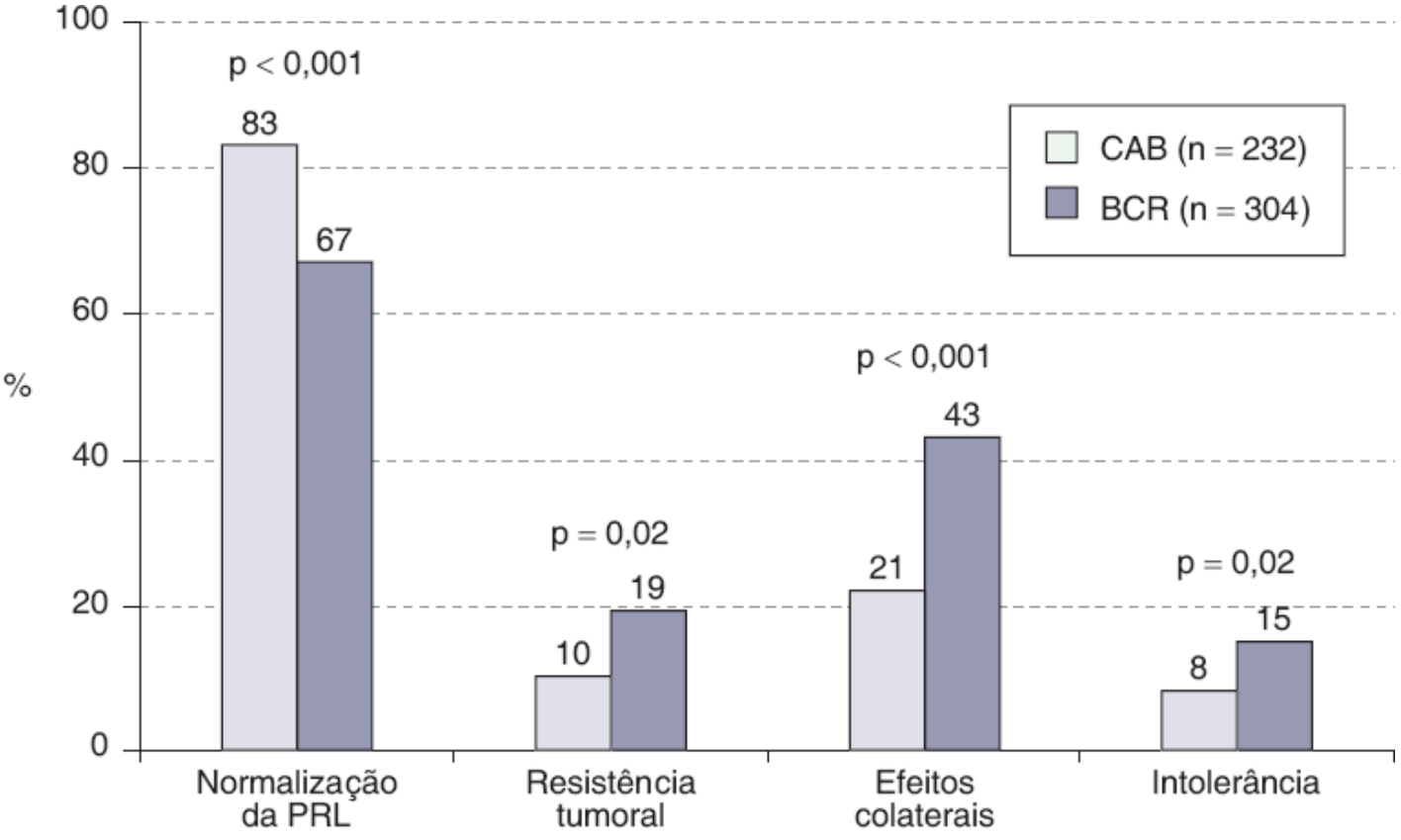


Figura 2.12 Comparação da eficácia (redução da prolactina) e da tolerabilidade de cabergolina (CAB) e bromocriptina (BCR) em estudo multicêntrico brasileiro. (Adaptada de Vilar et al., 2008.)[35]

Quadro 2.7 Efeitos colaterais dos agonistas dopaminérgicos.

Comuns

- Congestão nasal, tonturas, cefaleia, fadiga, hipotensão postural, espasmo digital induzido pelo frio
- Náuseas/vômito, constipação intestinal, dor abdominal

Raros

- Depressão, psicose, alucinações auditivas, transtornos de controle dos impulsos
- Rinoliquorreia, herniação do quiasma óptico
- Valvopatia cardíaca

Muito raros

- Fibrose pulmonar, derrames pleurais, espessamento pleural, fibrose retroperitoneal

Adaptado de Schlechte, 2003;[2] Cunnah e Besser, 1991;[4] Vilar et al., 2008;[35] Auriemma et al., 2016.[61]

Portanto, em pacientes que necessitam de doses muito altas de CAB por períodos prolongados, o ecocardiograma pode ser necessário para avaliar anormalidades valvares, enquanto os pacientes que recebem doses típicas de CAB (1 a 2 mg/semana) provavelmente podem não precisar de triagem ecocardiográfica. Uma revisão sistemática[93] questionou as recomendações atuais para a realização anual de ecocardiograma de rotina em todos os pacientes em tratamento com CAB para prolactinomas e propôs que a ecocardiografia fosse reservada para aqueles pacientes com sopro audível, aqueles tratados por mais de 5 anos em dose superior a 3 mg/semana, ou aqueles que mantêm o tratamento com CAB após os 50 anos.[93]

■ *Retirada dos agonistas dopaminérgicos*

Embora seja bem sabido que os prolactinomas respondem muito bem aos DA, a duração ideal do tratamento ainda não está definida.[1,33,43] A maioria dos pacientes vai necessitar de terapia a longo prazo mas, em pelo menos 30% daqueles tratados com CAB, é possível a suspensão sem que isso implique retorno da hiperprolactinemia.[61,94,95] Resta definir a época ideal para interrupção e quais pacientes mais se beneficiarão dessa abordagem. O racional para a suspensão do tratamento seria a prevenção de suas potenciais complicações tardias (p. ex., lesões valvares cardíacas) e a redução dos custos para os pacientes ou para os sistemas públicos de saúde.[1,33,34,43,45]

Nas últimas quatro décadas, diversos estudos têm avaliado a viabilidade da interrupção do DA em pacientes com prolactinomas.[1,43,94-106] Embora os dados cumulativos, oriundos sobretudo de estudos retrospectivos, sejam muito escassos e discordantes para tirar conclusões definitivas, relatou-se que a taxa de remissão após a retirada de BCR varia de 0 a 44%.[1,43] Em 2002, um estudo brasileiro mostrou uma taxa de remissão de 20,6% após a descontinuação de BCR.[96] Em 2003, um marcante estudo prospectivo conduzido por Colao et al.[97] mostrou que a estimativa de Kaplan-Meier da taxa de recorrência de hiperprolactinemia após 5 anos de retirada da CAB foi de apenas 24% em pacientes com hiperprolactinemia não tumoral, 32,6% em pacientes com microprolactinomas e 43,3% em pacientes com macroprolactinomas.[98] Não foi encontrada evidência do tumor na RM em nenhum paciente; apenas 10 mulheres (22,2%) e sete homens (38,9%) com hiperprolactinemia recorrente desenvolveram disfunção gonadal.[97]Os níveis basais de PRL, o nadir de PRL, a supressão percentual de PRL, o diâmetro do tumor após CAB, a duração do tratamento e a dose do fármaco foram todos maiores antes da retirada do tratamento em pacientes que desenvolveram recorrência de hiperprolactinemia em comparação com aqueles que obtiveram controle persistente.[97] Os melhores preditores de recorrência de hiperprolactinemia foram o ponto de corte do nadir de PRL de 5,4 μg/ℓ e o diâmetro máximo residual do tumor com tamanho superior a 3,1 mm.[98] Pacientes que atingiram nadir de PRL < 5,4 μg/ℓ e diâmetro máximo do tumor ≤ 3,1 mm na retirada da CAB tiveram uma estimativa Kaplan-Meier significativamente menor de recorrência de hiperprolactinemia (20%) em 24 a 96 meses após a suspensão da medicação.[98]

As elevadas taxas de sucesso desse estudo foram atribuídas a critérios de seleção mais rígidos para a retirada da CAB, incluindo um período prolongado de normoprolactinemia durante o tratamento e a necessidade de prévia redução significativa do tamanho do tumor (> 50%).[94] Desde então, vários estudos avaliaram as taxas de recorrência de hiperprolactinemia após a retirada dos DA, proporcionando resultados variados que mostraram maior chance de remissão em pacientes que tinham MIC (em vez de MAC), faziam uso de CAB (em vez de BCR), apresentavam níveis baixos de PRL, haviam cursado com redução tumoral > 50% e recebido tratamento por mais de 24 meses.[94] Contudo, em metanálise de 12 estudos em que se avaliou retirada da CAB, a duração do tratamento não interferiu na taxa de recorrência,[107]diferentemente do observado em metanálise mais recente, com 34 estudos, detalhada adiante.[96]

Em três estudos recentes, as taxas de recorrência após a retirada do CAB variaram de 27 a 54%.[104-106] Entre 74 pacientes (19 MAC e 55 MIC) tratados com CAB por ≥ 3 anos, recidivas ocorreram dentro de 12 meses em 34 (45,9%),

independentemente da duração anterior da terapia CAB (até 3 anos, 3 a 5 anos ou > 5 anos) ou tamanho inicial do adenoma.[104] Na série de Dogansen et al.,[105] a taxa de remissão geral foi de 46% (65% em casos de MIC e 36% em indivíduos com MAC). Uma taxa de remissão mais alta foi observada em pacientes tratados com CAB *versus* BCR, tanto para MIC (86% *vs*. 56%) como para MAC (45% *vs*. 27%), respectivamente.[105] Mais recentemente, a descontinuação do tratamento foi avaliada em 11 pacientes com macroprolactinomas tratados com CAB por pelo menos 5 anos.[106] As recorrências de hiperprolactinemia foram observadas em três (27%) pacientes pós-retirada em um tempo médio de três (variação; 2,9 a 11,2) meses, indicando que uma alta porcentagem (73%) manteve a remissão por pelo menos 12 meses após a cessação de CAB.[106]

Um recente metanálise de 34 artigos revelou maiores taxas de remissão nas seguintes situações:

- Tratamento com CAB *versus* BCR (41,2% *vs.* 22,4%)
- MIC tratado com CAB *versus* BCR (40,8% *vs*. 25,9%)
- MAC tratado com CAB *versus* BCR (33,5% *vs*. 15,1%)
- Hiperprolactinemia idiopática tratada com CAB *versus* BCR (73,2% *vs.* 23,4%)
- Prévia redução tumoral > 50% (49,4%)
- Dose de CAB ≤ 0,5 mg/semana *versus* > 0,5 mg/semana (51,5% *vs.* 21,5%)
- Duração do tratamento com CAB > 24 meses *versus* ≤ 24 meses (48,7% *vs.* 24,8%).[96]

Também se observaram maiores taxas de persistente normoprolactinemia em estudos publicados após o ano 2000 (43,1% *versus* 20,3%), o que provavelmente refletiria a melhor seleção dos pacientes e a inclusão de critérios mais rígidos para a retirada do DA.[96]

O acompanhamento após a retirada do DA variou em diferentes estudos. Em geral, os pacientes têm sido observados por 1 a 5 anos após a interrupção do tratamento. A maioria dos pacientes apresenta recidiva da hiperprolactinemia no primeiro ano,[94-106] durante o qual o paciente deve ser submetido a um monitoramento mais rigoroso dos níveis de PRL (p. ex., a cada 3 meses).[33,35,94] Em praticamente todos os estudos, todas as recorrências foram observadas dentro de 24 meses da interrupção do fármaco.[1,43,95,105,106] Convém ressaltar que, nos casos de recorrência da hiperprolactinemia, o risco de crescimento tumoral é muito baixo (< 10%), mas hipogonadismo pode surgir em até 28% dos casos.[1,33,43,94,105]

As diretrizes da Endocrine Society publicadas em 2011 recomendam que os pacientes que tiverem atingido normoprolactinemia por pelo menos 2 anos e que não tenham remanescente tumoral visível à RM podem ser candidatos a uma retirada gradual do DA.[33]

Dois estudos independentes investigaram o resultado de uma segunda tentativa de retirada de CAB em pacientes com recorrência de hiperprolactinemia após a primeira retirada, recebendo terapia adicional com CAB por pelo menos 2 anos.[108,109] Os resultados desses estudos demonstraram que a segunda tentativa de interrupção da CAB após 2 anos adicionais de terapia pode ser bem-sucedida em aproximadamente 30% dos pacientes.[108,109] O monitoramento rigoroso do nível de PRL é obrigatório, especialmente no primeiro ano após a retirada, quando a maioria das recorrências é detectada.[108,109]

Existem poucos estudos que mostram que algumas pacientes podem normalizar espontaneamente as concentrações séricas de PRL após a gravidez. Na série de Auriemma et al.,[110] a gravidez associou-se à normalização da PRL em 68% das pacientes. Além disso, a amamentação não aumentou a taxa de recorrência da hiperprolactinemia.[110] Assim, a retirada do DA foi sugerida após a gravidez para avaliar a possibilidade de remissão da hiperprolactinemia.[110,111] Prévias cirurgia ou radioterapia hipofisárias também favorecem níveis de PRL persistentes normais após a retirada do DA,[1,35,43] a exemplo da menopausa (devido ao hipoestrogenismo).[112] No entanto, no estudo de Colao et al.,[97,98] a taxa de recorrência de hiperprolactinemia foi semelhante entre pacientes na pré-menopausa e na pós-menopausa.

Em resumo, após 2 anos de tratamento, a retirada da CAB deve ser fortemente considerada em todos os pacientes com prévio MIC ou MAC sem tumor visível à RM ou abrigando pequenos remanescentes tumorais, na presença de níveis de PRL < 10 ng/mℓ sob o uso de CAB em dose ≤ 0,5 mg/semana. Uma segunda tentativa de retirada pode ser realizada após a falha inicial nos pacientes adicionalmente tratados por ao menos 2 anos com CAB.

■ *Resistência aos agonistas dopaminérgicos*

Os prolactinomas geralmente exibem graus variados de resposta aos DA, variando de resposta completa à resistência total.[1,43] Dessa forma, a resposta varia também de acordo com o tipo de DA selecionado, e alguns pacientes podem apresentar resposta parcial com um fármaco e resposta completa com outro. Diferentes definições de resistência aos DA

têm sido utilizadas na literatura, incluindo falha na normalização dos níveis de PRL, falha em reduzir os níveis de PRL o suficiente para obter a ovulação, falha em induzir uma redução de 50% da hiperprolactinemia e/ou falha em reduzir o tamanho do tumor.[1,33] Além disso, diferentes pontos de corte quanto à dose dos DA têm sido propostos para caracterizar os indivíduos como resistentes a esses fármacos.[35]

Diferentes estratégias têm sido propostas para o tratamento dos prolactinomas resistentes, discutidas em mais detalhes no Capítulo 3, *Manejo dos Prolactinomas Resistentes*. Entre elas, incluem-se trocar BCR por CAB, aumentar a dose da CAB enquanto for necessário e bem tolerado, cirurgia e radioterapia.[33,35,43,113] Tipicamente, os prolactinomas resistentes respondem mal aos análogos de somatostatina de primeira geração (octreotide e lanreotide).[1,43,113]Recentemente, tem havido relatos favoráveis com o pasireotide, um análogo somatostatínico de segunda geração, com afinidade por todos os subtipos de receptores de somatostatina (SSTR), exceto o SSTR4.[114,115] Temozolomida, um agente alquilante oral, tem se mostrado útil em pacientes com tumores agressivos ou malignos (ver adiante).[116,117]

Manejo dos prolactinomas agressivos e malignos

A maioria dos tumores da hipófise consiste em lesões não invasivas, benignas e de crescimento lento,[1,61] mas algumas podem exigir acompanhamento cuidadoso: a invasão local é relatada em até 40% dos adenomas da hipófise tratados cirurgicamente,[118,119] a resistência ao tratamento medicamentoso ou à recorrência que leva à terapia multimodal não é incomum,[1,43]e o tempo entre a cirurgia e a recorrência pode ser curto devido a uma alta taxa de proliferação. Tais tumores podem corresponder aos chamados adenomas atípicos, definidos pela classificação da Organização Mundial da Saúde em 2004,[120] caracterizados principalmente por crescimento invasivo, índice mitótico elevado, índice de marcação Ki-67 > 3% e reatividade nuclear extensa para p53.[119] Mais recentemente, uma nova terminologia, ou seja, tumores neuroendócrinos da hipófise, ou PitNET, foi proposta para destacar a complexa heterogeneidade desses tumores em termos de comportamento biológico e curso clínico.[120]Atualmente, tumores hipofisários agressivos são definidos como tumores radiologicamente invasivos com taxa de crescimento rápido incomum ou crescimento clinicamente relevante, apesar da terapia médica ideal, levando a recorrências múltiplas e resistentes a tratamentos convencionais, incluindo radioterapia.[116]

Os carcinomas, responsáveis por menos de 1% de todos os tumores da hipófise, são definidos com base na ocorrência de metástases a distância.[118,119]

Os tumores mais agressivos são hormonalmente ativos, e, sobretudo, secretam PRL e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).[120,121] O prognóstico é ruim, uma vez que tumores agressivos e carcinomas geralmente recorrem após excisão cirúrgica radical, com uma escassa capacidade de resposta à radioterapia ou à quimioterapia.[119-121] Evidências crescentes documentam o uso bem-sucedido da temozolomida, um agente quimioterápico alquilante, no tratamento de tumores e carcinomas hipofisários agressivos,[1,116-119,122] com maior eficácia (até 60%) relatada em tumores agressivos secretores de PRL e ACTH.[117,122] Particularmente, na série de Whitelaw et al.,[117] 15 dos 20 macroprolactinomas resistentes à CAB responderam à temozolomida. Por outro lado, na série de Raverot et al.,[122] a temozolomida se mostrou pouco eficaz em três pacientes com prolactinomas, com metástases em dois pacientes e o tamanho do tumor e os níveis de PRL aumentando em um paciente. No entanto, a temozolomida teve efeito benéfico notável em um paciente com desaparecimento das metástases, redução de 60% no tamanho do tumor e normalização prolongada e sustentada da PRL.[122] Mais recentemente, a capacidade de resposta à temozolomida, definida como uma diminuição de 30% no maior diâmetro do tumor e uma redução de 50% nos níveis hormonais basais, foi relatada em aproximadamente 54% dos pacientes com prolactinomas agressivos em um estudo francês multicêntrico.[123] A eficácia da temozolomida foi considerada dependente da expressão da proteína de reparo do DNA O6-metilguanina-DNA-metiltranferase (MGMT).[117-119,122] No entanto, o valor preditivo positivo da pesquisa de MGMT mostrou-se inconsistente, principalmente devido à falta de um valor de corte evidente.[124] A complexidade na classificação de um tumor e o uso de diferentes anticorpos e métodos de preservação de tecidos nos estudos levam a dificuldades em comparar seus resultados e tornam essa proteína um preditor subótimo de resposta à temozolomida.[122,123] A temozolomida é geralmente bem tolerada. A toxicidade mais comum e limitante da dose é a mielossupressão, com trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorrendo em 7 a 17% nos estudos e neutropenia raramente.[117-119,122,123] Os efeitos colaterais não hematológicos são geralmente leves a moderados e incluem principalmente náuseas/vômito (34%) e fadiga (20%), enquanto cefaleia, anorexia, diarreia e erupção cutânea são menos comumente relatados.[117,119,122,123] Casos raros de pneumonite, síndrome de Stevens-Johnson e perda auditiva também foram descritos.[117-119,122,123]Considerando a toxicidade da temozolomida, seu uso é geralmente considerado após falha de outras formas de tratamento.[122,123] Infelizmente, vários desses prolactinomas muito agressivos escapam dos efeitos supressores da temozolomida após 0,5 a 2,5 anos.[113,117-119]

Manejo dos prolactinomas após a menopausa

Mulheres com microprolactinomas durante a menopausa têm uma chance relevante de normalizar seus níveis de PRL. Na série de Karunakaran et al.,[112] 45% das mulheres alcançaram e mantiveram a normalização espontânea da PRL após a menopausa fora da terapia, em comparação com 24% das avaliadas após a gravidez e 7% dos controles.[125] Isso sugere que a menopausa é uma indicação para reavaliar a necessidade de continuar o tratamento para microprolactinomas.[125-127] A vigilância do aumento do tamanho do tumor hipofisário deve continuar periodicamente. Por outro lado, mulheres com macroadenomas na menopausa devem ser tratadas para impedir o crescimento do tumor.[124] Também seria razoável tratar a hiperprolactinemia em mulheres na pós-menopausa caso a elevação da PRL contribua significativamente para acne, hirsutismo ou galactorreia.[125-127] Além disso, a melhora da homeostase da glicose e da síndrome metabólica induzida pela terapia com DA, principalmente CAB, pode ser ainda mais relevante em mulheres no período pós-menopausa, quando a perda de peso e a melhora da sensibilidade à insulina podem contribuir para reduzir o risco cardiovascular.[71] Portanto, o tratamento com CAB pode ser mantido em mulheres na menopausa, independentemente do *status* da PRL, a fim de manter a ação benéfica do DA no perfil metabólico.[71]

Manejo dos prolactinomas durante a gravidez

De acordo com as últimas diretrizes da Endocrine Society,[33] as mulheres com prolactinomas devem ser instruídas a suspender o DA logo que a gravidez for confirmada. Em pacientes selecionadas com macroadenomas que engravidam enquanto em uso de DA ou que não tiveram terapia anterior, pode ser prudente manter a medicação durante toda a gravidez, especialmente se o tumor for invasivo ou estiver contíguo ao quiasma.[33,128] Existe o risco de crescimento sintomático do tumor durante a gravidez, sendo esse risco maior com macro do que com microadenomas (23% *versus* 5%).[129] Caso ele ocorra, sugere-se a introdução da BCR, pela maior experiência com seu uso em gestantes; no entanto, se ela for ineficaz ou mal tolerada, pode-se usar a CAB.[33,128] Cirurgia transesfenoidal pode ser considerada no segundo trimestre da gestação nos raros casos não responsivos aos agonistas dopaminérgicos.[130] O risco de crescimento é mínimo em mulheres previamente submetidas a cirurgia ou radioterapia hipofisárias, bem como naquelas tratadas com DA por pelo menos 12 meses antes da gravidez.[130] Em grande revisão da literatura, verificou-se que o risco de complicações obstétricas e complicações materno-fetais não diferiu significativamente entre as mulheres que engravidaram com ou sem o uso de DA.[129] Contudo, em recente estudo multicêntrico brasileiro retrospectivo, a taxa de abortos espontâneos revelou-se maior em mulheres que mantiveram a CAB após a confirmação da gravidez (38% *versus* 7,5%).[131]

Em algumas pacientes, os níveis de PRL e os tamanhos do tumor no pós-parto são reduzidos em comparação com os valores antes da gravidez.[128] Particularmente, em uma série de 91 pacientes com hiperprolactinemia, observamos que, após a gravidez, a CAB foi permanentemente descontinuada em 66% das pacientes com microadenomas, em 70% daquelas com macroadenomas e em 100% daquelas com hiperprolactinemia não tumoral.[111] A amamentação não favorece o crescimento do tumor e deve ser estimulada.[111] Os DA inibem a lactação e, portanto, não podem ser administrados durante o período em que a amamentação for desejada.[128]

Resumo

A hiperprolactinemia é o distúrbio neuroendócrino mais frequente na prática clínica, e os prolactinomas são os tumores hipofisários secretores de hormônios mais comuns, representando aproximadamente 40% de todas as neoplasias hipofisárias. A terapia com agonistas dopaminérgicos é o tratamento de escolha dos prolactinomas, particularmente a cabergolina, mesmo quando houver compressão do quiasma óptico ou prolactinomas gigantes (> 4 cm). Diferentemente dos microprolactinomas, macroprolactinomas devem sempre ser tratados, devido à propensão a apresentarem crescimento. Indicações de tratamento para microprolactinomas incluem amenorreia, disfunção sexual, galactorreia incômoda, infertilidade, disfunção erétil e osteoporose prematura. Temozolomida, um agente oral alquilante, é eficaz para prolactinomas agressivos não responsivos às outras formas de tratamento. No futuro, a disponibilidade de novos medicamentos com um perfil mais amplo de receptores poderá melhorar ainda mais a probabilidade de controlar clinicamente todos os pacientes com hiperprolactinemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G et al. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006; 27:485-534.
2. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. N Engl J Med. 2003; 349:2035-41.

3. Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. Lancet. 1998; 352:1455-61.
4. Cunnah D, Besser M. Management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1991; 34: 231-5.
5. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary. 2006; 8:3-6.
6. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:4769-75.
7. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. Neuroendocrinology. 2019; 109:20-27.
8. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P et al. Gender differences in the prevalence, clinicalfeatures and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol. 2003; 148:325-31.
9. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 41:359-64.
10. Kars M, Souverein PC, Herings RM et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2729-34.
11. Colao A. Pituitary tumors in childhood. In: New MI [ed] Endotext.org, 2004.
12. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. Endocr Dev. 2010; 17:146-59.
13. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V et al. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type1: clinical features and inheritance pattern. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:1841-5.
14. Vergès B, Boureille F, Goudet P et al. Pituitary disease in MEN type 1 [MEN1]: data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:457-65.
15. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: Results From the Dutch MEN1 Study Group (DMSG). J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3288-96.
16. Walsh JP, Pullan PT. Hyperprolactinaemia in males: a heterogeneous disorder. Austral New Zeal J Medicine. 1997; 27:385-90.
17. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:2102-7.
18. Berezin M, Shimon I, Hadani M. Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma). J Endocrinol Invest. 1995; 18:436-41.
19. Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC et al. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3053-7.
20. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A et al. Hyperprolactinemia in men. Clinical and biochemical features and response to treatment. Endocrine. 2003; 20:75-82.
21. Johri AM, Heaton JP, Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia. Intern J Impotence Res. 2001; 13:176-82.
22. Rehman J, Christ G, Alyskewycz M et al. Experimental hyperprolactinemia in a rat model: alteration in centrally mediated neuroerectile mechanism. Intern J Impotence Res. 2000; 12:23-32.
23. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyper-prolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:621-5.
24. Naliato EC, Violante AH, Caldas D et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67:845-52.
25. Naliato EC, Violante AH, Gaccione M et al. Body fat in men with prolactinoma. J Endocrinol Invest. 2008; 31:985-90.
26. Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. Braz J Med Biol Res. 1993; 26:933-41.
27. Colao A, Di Somma C, Loche S et al. Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. Clin Endocrinol (Oxf). 2000; 52:319-27.
28. Kars M, van der Klaauw AA, Onstein CS et al. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. Eur J Endocrinol. 2007; 157:133-9.
29. Cesar de ONE, Dutra VAH, Caldas D et al. Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists. Pituitary. 2008; 11:247-54.
30. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65:265-73.
31. Vilar L, Vilar CF, Lyra R et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. Neuroendocrinology. 2019; 109:7-19.
32. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:67-99.
33. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:273-88.
34. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:236-63.
35. Vilar L, Freitas MC, Naves LA et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 2008; 31:436-44.
36. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. J Endocrinol Invest. 1998; 21:184-8.
37. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med. 2019; 8:2203.
38. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C et al. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. Acta Biomed. 2019; 90:149-57.
39. Kasum M, Orešković S, Čehić E et al. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017; 56:719-24.

40. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:581-8.
41. Glezer A, Soares CR, Vieira JG et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sen-sitive bioassay. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1048-55.
42. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:9-22.
43. Colao A. The prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:575-96.
44. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. Pituitary. 2002; 5:55-65.
45. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. N Engl J Med. 2010; 362:1219-26.
46. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N et al. Surgery for prolactinomas: a better choice? Pituitary. 2020; 23:45-51.
47. Serri O, Rasio E, Beauregard H et al. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. N Engl J Med. 1983; 309:280-3.
48. Ciccarelli E, Ghigo E, MiolaC et al. Long-term follow-up of 'cured' prolactinoma patients after successful adenomectomy. Clin Endocrinol (Oxf). 1990; 32:583-92.
49. Thomson JA, Gray CE, Teasdale GM. Relapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up. Neurosurgery. 2002; 50:36-9. discussion 39-40.
50. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1992-2003.
51. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. Journal of Neurosurgery. 2000; 93(Suppl 3):14-8.
52. Elhateer H, Muanza T, Roberge D et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of pituitary macroadenomas. Curr Oncol. 2008; 15:286-92.
53. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet. 2001; 357:425-31.
54. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. 2010; 31:301-42.
55. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T et al. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 30:557-65.
56. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. Clin Endocrinol (Oxf). 1989; 31:363-73.
57. Brada M, Burchell L, Ashley S et al. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 45:693-8.
58. Minniti G, Traish D, Ashley S et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 800-4.
59. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. In: Radiother Oncol. 2009; 597-601.
60. Auriemma RS, Pirchio R, De Alcubierre D et al. Dopamine agonists: from the 1970 s to today. Neuroendocrinology. 2019; 109:34-41.
61. Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello R et al. The safety of treatments for prolactinomas. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15:503-12.
62. Verhelst J, Abs R, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:2518-22.
63. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonisttherapy in hyperprolactinemic males. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:807-13.
64. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. Eur J Endocrinol. 1998; 138:286-93.
65. Ono M, Miki N, Kawamata T et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 93:4721-7.
66. Delgrange E, Daems T, Verhelst J et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. Eur J Endocrinol. 2009; 160:747-52.
67. Gillam MP, Middler S, Freed DJ et al. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:4447-51.
68. Colao A, Pivonello R, Di Somma C et al. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. Rev Endocr Metab Dis. 2009; 10:111-23.
69. Colao A, Di Sarno A, Landi ML et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naïve patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2247-52.
70. Moraes AB, Silva CM, Vieira Neto L et al. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 79:447-56.
71. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R et al. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. Expert Rev Endocrinol Metab. 2018; 13:99-106.
72. Webster J, Piscitelli G, Polli A et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med. 1994; 331:904-9.
73. Turner TH, Cookson JC, Wass JA et al. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. BMJ. 1984; 289:1101-3.
74. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Management of endocrine disease. Impulse control disorders in patients with hyperpolactinemia treated with dopamine agonists: how much should we worry? Eur J Endocrinol. 2018; 179:R287-96.
75. Schade R, Andersohn F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med. 2007; 356:29-38.

76. Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2007; 356:39-46.
77. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA et al. UK Dopamine Agonist Valvulopathy Group. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:90-6.
78. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:3777-8.
79. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia. Int J Clin Pract. 2008; 62:1864-9.
80. Kars M, Delgado V, Holman ER et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation, but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:3348-56.
81. Devin JK, Lakhani VT, Byrd 3rd BF et al. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. Endocr Pract. 2008; 14:672-7.
82. Nachtigall L, Valassi E, Lo J et al. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:53-8.
83. Herring N, Szmigielski C, Becher H et al. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70:104-8.
84. Vallette S, Serri K, Rivera J et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. Pituitary. 2009; 12:153-7.
85. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2012, 77:99-105.
86. Halperin I, Aller J, Varela C et al. No clinically significant valvular regurgitation in long-term cabergoline treatment for prolactinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77: 275-80.
87. Elenkova A, Shabani R, Kalinov K et al. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. Eur J Endocrinol. 2012; 167:17-25.
88. Córdoba-Soriano JG, Lamas-Oliveira C, Hidalgo-Olivares VM et al. Valvular heart disease in hyperprolactinemic patients treated with low doses of cabergoline. Rev Esp Cardiol. 2013; 66:410-2.
89. Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y et al. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. Eur J Endocrinol. 2013; 169:359-66.
90. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J et al. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:523-38.
91. Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L et al. Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:89-97.
92. Singh JP, Evans JC, Levy D et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspidal, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1999; 83:897-902.
93. Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3:906-13.
94. Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? Pituitary. 2020; 23:38-44.
95. Xia MY, Lou XH, Lin SJ et al. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2018; 59:50-61.
96. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR et al. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:3578-82.
97. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. N Engl J Med. 2003; 349:2023-33.
98. Colao A, Di Sarno A, Guerra E et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67:426-33.
99. Biswas M, Smith J, Jadon D et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63:26-31.
100. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2428-36.
101. Huda MS, Athauda NB, Teh MM et al. Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:507-11.
102. Barber TM, Kenkre J, Garnett C et al. Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75:819-24.
103. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos AS et al. Long term follow-up of patients with prolactinomas and outcome of dopamine agonist withdrawal: a single center experience. Pituitary. 2012; 15:25-9.
104. Sala E, Bellaviti Buttoni P, Malchiodi E et al. Recurrence of hyperprolactinemia following dopamine agonist withdrawal and possible predictive factors of recurrence in prolactinomas. J Endocrinol Invest. 2016; 39:1377-82.
105. Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Tanrikulu S et al. Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? Pituitary. 2016; 19:303-10.
106. Watanabe S, Akutsu H, Takano S et al. Long-term results of cabergoline therapy for macroprolactinomas and analysis of factors associated with remission after withdrawal. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 86:207-13.

Hu J, Zheng X, Zhang W et al. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and
107. meta-analysis. Pituitary. 2015; 18:745-51.
108. Kwancharoen R, Auriemma RS, Yenokyan G et al. Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. Pituitary. 2014; 17:451-6.
109. Vilar L, Albuquerque JL, Gadelha PS et al. Second attempt of cabergoline withdrawal in patients with prolactinomas after a failed first attempt: is it worthwhile? Front Endocrinol (Lausanne). 2015; 6:11.
110. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:372-9.
111. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and tumor outcomes in women with prolactinoma. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2017; 125:642-8.
112. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 54:295-300.
113. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. J Neurooncol. 2014; 117:421-8.
114. Coopmans EC, van Meyel SWF, Pieterman KJ et al. Excellent response to pasireotide therapy in an aggressive and dopamine-resistant prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2019; 181:K21-7.
115. Lasolle H, Vasiljevic A, Borson-Chazot F et al. Pasireotide: A potential therapeutic alternative for resistant prolactinoma. Ann Endocrinol (Paris). 2019; 80:84-8.
116. Ortiz LD, Syro LV, Scheithauer BW et al. Temozolomide in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. Clinics (Sao Paulo). 2012; 67(Suppl 1):119-23.
117. Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW et al. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:877-86.
118. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. Eur J Clin Invest. 2011; 41:1133-48.
119. Colao A, Grasso LF, Pivonello R et al. Therapy of aggressive pituitary tumors. Expert Opin Pharmacother. 2011; 12:1561-70.
120. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. Endocr Relat Cancer. 2017; 24:C5-8.
121. Buchfelder M. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies. Pituitary. 2009; 12:256-60.
122. Raverot G, Burman P, McCormack A et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018; 178:G1-24.
123. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4592-9.
124. Maïza JC, Caron P. Pituitary carcinomas and aggressive adenomas: an overview and new therapeutic options. Ann Endocrinol (Paris). 2009; 70(Suppl 1):S12-9.
125. Faje AT, Klibanski A. The treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women with prolactin-secreting microadenomas: cons. Endocrine. 2015; 48:79-82.
126. Pekić S, Medic Stojanoska M, Popovic V. Hyperprolactinemia/prolactinomas in the postmenopausal period: challenges in diagnosis and management. Neuroendocrinology. 2019; 109:28-33.
127. Greenman Y. Prolactinomas and menopause: any changes in management? Pituitary. 2020; 23:58-6.
128. Pivonello R, De Martino MC, Auriemma RS et al. Pituitary tumors and pregnancy: the interplay between a pathologic condition and a physiologic status. J Endocrinol Invest. 2014; 37:99-112.
129. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2015; 172:R205-13.
130. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas: how to handle prior to and during pregnancy? Minerva Endocrinol. 2018; 43:423-9.
131. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. Pituitary. 2020; 23:120-8.

3

Manejo dos Prolactinomas Resistentes

Mark E. Molitch • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

Agonistas dopaminérgicos (DA) são o tratamento inicial de escolha para a maioria dos pacientes com prolactinomas, uma vez que a capacidade desses fármacos em normalizar os níveis de prolactina (PRL) e reduzir o tamanho do tumor é consideravelmente maior do que a da cirurgia transesfenoidal.[1,2] No entanto, alguns pacientes não toleram os DA em doses necessárias para normalizar os níveis de PRL, enquanto outros são resistentes a sua ação.[1-4]

Atualmente, dispõe-se de dois DA para o tratamento dos prolactinomas: cabergolina (CAB) e bromocriptina (BCR).[1,2] CAB é considerada a opção de escolha, por ser mais eficaz e mais bem tolerada.[1,3]

DEFINIÇÃO DE RESISTÊNCIA AOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Embora uma variedade de definições para resistência aos DA tenha sido proposta nas últimas três décadas (Quadro 3.1),[3-10] nenhuma delas é plenamente satisfatória. Costuma-se defini-la como a incapacidade para se atingirem níveis normais de PRL e de se conseguir redução de pelo menos 50% no tamanho do tumor com o uso de doses convencionais máximas da medicação (7,5 mg/dia de BCR ou 2 mg/semana de CAB).[4,7] Essa definição foi referendada pelas diretrizes da Endocrine Society de 2011.[2] Recentemente, foi proposta por Maiter uma nova definição que inclui a falha em conseguir normoprolactinemia e redução de pelo menos 30% no tamanho do tumor.[9] De acordo com esses critérios, cerca de 10% dos prolactinomas seriam resistentes à CAB e até 30%, à BCR.[9] Com nossos critérios, falha em normalizar os níveis de PRL é observada em cerca de 25% dos pacientes tratados com BCR e em 10 a 15% daqueles medicados com CAB.[4] Insucesso em se obter redução tumoral ≥ 50% é visto em cerca de um terço dos pacientes em uso de BCR e em 10 a 15% daqueles tratados com CAB.[4]

Vale a pena mencionar que, a despeito do critério adotado, a resistência tende a ser superada, na maioria dos casos, com aumentos escalonados da dose da medicação, particularmente com a CAB.[4,10,11]

A maioria dos pacientes que normalizam os níveis de PRL com DA têm redução substancial do tamanho do tumor, mas nem todos o fazem (Figura 3.1).[4] Por outro lado, alguns indivíduos podem ter uma excelente redução tumoral sem normalização dos níveis de PRL.[4]Nessa situação, a possibilidade de macroprolactinemia deve ser considerada.[4] Assim, pode haver discordâncias em relação às respostas. Da mesma maneira, já foram descritos pacientes em que a normalização da PRL apenas ocorreu após vários meses de tratamento, sem que a dose da medicação tivesse sido ajustada ao longo desse período.[8]

Os pacientes que respondem inicialmente a um DA podem, raramente, tornar-se resistentes com o tempo.[4,11-14] Geralmente, isso ocorre devido à não adesão ao tratamento,[4,12] mas outra causa seria a reposição de esteroides gonadais em ambos os sexos.[4] Forte expressão de marcadores angiogênicos à imuno-histoquímica foi relatada em um caso.[13] Excepcionalmente, a resistência tardia resulta de transformação maligna do prolactinoma.[4,15]

Resistência aos DA, por vezes, pode ocorrer com o início da reposição de estrógenos ou testosterona.[4] Os estrógenos podem aumentar a transcrição do gene de PRL,[16] estimular a atividade mitótica[17] e diminuir o efeito inibidor de dopamina na transcrição do gene de PRL, pela diminuição do número de receptores D2 na membrana celular dos lactotrofos.[18,19] Além disso, o estrogênio pode bloquear a apoptose dos lactotrofos tumorais.[20]

Quadro 3.1 Definições propostas por diversos autores para a resistência aos agonistas dopaminérgicos (DA) ao longo das últimas 3 décadas.

- Ausência de normalização da PRL
- Não normalização da PRL com doses de bromocriptina, 15 a 30 mg/dia, por pelo menos 3 meses5
- Não normalização da PRL após o uso de doses máximas toleradas dos DA10
- Não normalização da PRL com doses de CAB de 3,0 mg/semana6
- Não normalização da PRL com doses de CAB de 3,5 mg/semana8
- Não normalização da PRL + redução tumoral < 30%9
- Não normalização da PRL + redução tumoral < 50% com doses convencionais máximas de CAB (2 mg/semana) ou bromocriptina (7,5 mg/dia)[4,7]

PRL: prolactina; CAB: cabergolina.

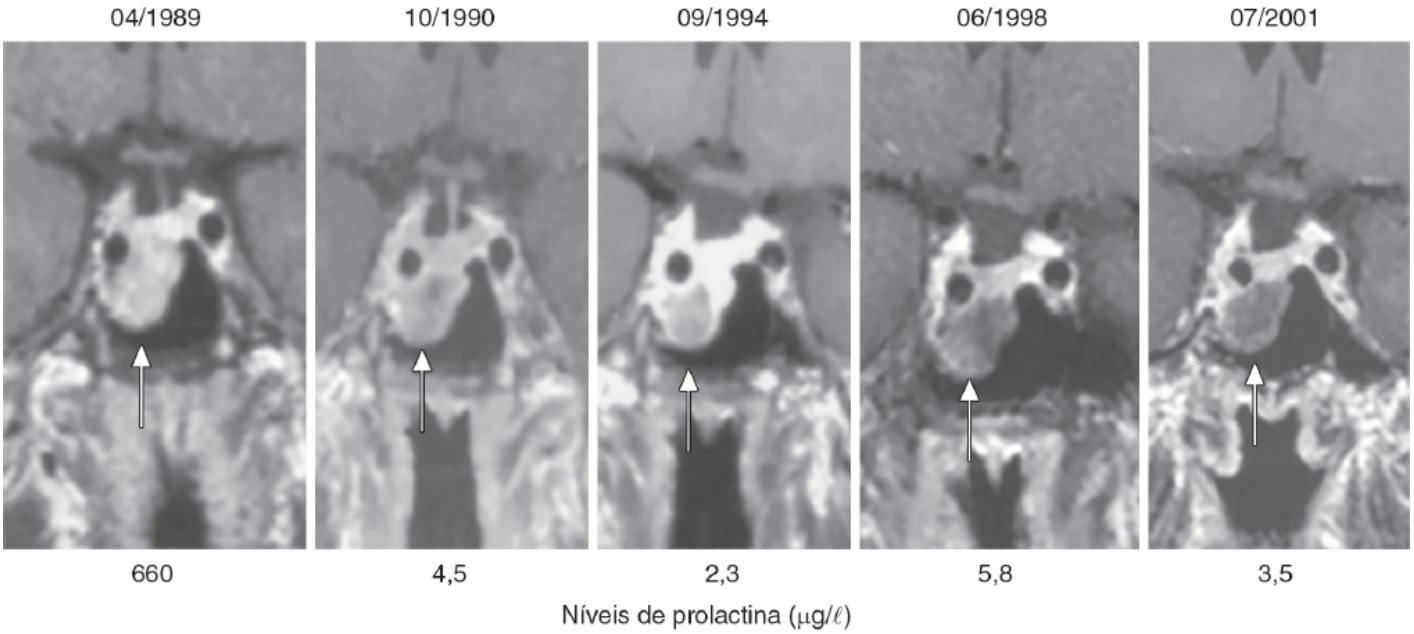


Figura 3.1 A maioria dos pacientes que normalizam os níveis de prolactina com o uso de agonistas dopaminérgicos têm redução substancial do tamanho do tumor. Acima, um exemplo de discordância terapêutica em que houve excelente resposta da prolactina à bromocriptina, não acompanhada de modificação tumoral (*setas*). (Adaptada de Molitch, 2014.)[4]

Em homens, a testosterona administrada como reposição pode ser aromatizada em estradiol e, em seguida, provocar uma diminuição na sensibilidade ao DA.[4] Em um caso, injeções de testosterona causaram aumento acentuado nos níveis de estradiol e de PRL, mas a administração de um andrógeno não aromatizável, danazol, não resultou em tais mudanças.[21] Em outro caso, aumento nos níveis de PRL, associado com a administração de testosterona, foi bloqueado quando anastrozol, um inibidor de aromatase, foi adicionado para bloquear a conversão periférica em estrogênio.[22]

Resistência quanto à normalização dos níveis de PRL

Resistência aos DA é relativamente comum.[4] Em compilações de várias séries, entre um total de 1.022 pacientes usando BCR, verificou-se que 24% não foram capazes de alcançar níveis normais de PRL, o mesmo ocorrendo em 14% de 1.103 pacientes tratados com CAB.[4,7]

Nos dois grandes estudos, prospectivos e randomizados, comparando BCR com CAB, níveis normais de PRL foram alcançados com BCR em 65%[23] e 48%,[24] ao passo que, para CAB, níveis normais de PRL foram obtidos em 92%[23] e 93%[24] das mulheres tratadas, respectivamente. Em estudos posteriores, verificou-se que CAB foi eficaz em normalizar os níveis de PRL, em doses de até 2 mg/semana, em 78,7% de 150 pacientes japoneses[25] e em 83% de 122 pacientes em estudo belga.[8]

Resistência quanto à indução de redução tumoral ≥ 50%

Não há séries prospectivas e randomizadas comparando CAB e BCR no que diz respeito ao tamanho do tumor. No entanto, em dois estudos comparáveis de pacientes com macroadenomas, o tamanho do tumor diminuiu no mínimo pela metade em 64% e 96% dos pacientes tratados com BCR[26] e CAB,[27] respectivamente (Quadro 3.2). Da mesma maneira, em estudo multicêntrico brasileiro entre pacientes com macroprolactinomas, redução tumoral > 50% ocorreu em 58% e 80% dos pacientes tratados com BCR e CAB, respectivamente.[28]

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

A resistência aos DA parece ser, em grande parte, resultante de uma diminuição no número dos locais de ligação D2 sobre a membrana dos lactotrofos,[5,29] com um consequente menor efeito inibitório sobre a atividade da adenilciclase dentro dessas células,[5,29] e não de qualquer mudança na afinidade para o receptor D2.[4,5] Outras diferenças encontradas nos adenomas resistentes são: expressão diminuída do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do receptor D2,[4,30] níveis mais baixos da isoforma curta do receptor D2 em relação à isoforma longa,[29]diminuição da expressão de Gαi2 (que se acopla ao receptor D2 para regular negativamente a adenilciclase),[4] perfis alterados de expressão de microRNA[4] e aumento da prevalência do polimorfismo D2 *Nco*I T+ do receptor D2.[4]

Mais recentemente, outros possíveis mecanismos de resistência ou recorrência dos prolactinomas foram relatados, como:

- Variantes da sequência de alguns genes, incluindo a proteína salivar rica em prolina PRB3[31] e a proteína dedo de zinco PRDM2 de interação com o retinoblastoma[32]
- Alterações na via de sinalização do fator de crescimento transformante beta (TGF-β)/Smad.[33]

Na maioria dos estudos, gênero masculino e existência de tumores invasivos foram fatores de risco independentes.[9] Tumores císticos e prolactinomas gigantes (> 4 cm) também implicam menor probabilidade de resposta terapêutica adequada.[9] Risco aumentado de resistência aos DA foi igualmente descrito em pacientes cujo prolactinoma faz parte da neoplasia endócrina múltipla tipo 1,[34,35] bem como naqueles com adenoma hipofisário familiar isolado que abrigam mutações no gene da proteína de interação do receptor aril-hidrocarboneto.[36]

Quadro 3.2 Comparação da eficácia de bromocriptina e cabergolina em reduzir os níveis de prolactina (PRL) e o tamanho tumoral em pacientes com macroprolactinomas.

	Bromocriptina[23]	Cabergolina[24]
Número de indivíduos	27	26
PRL basal média (µg/ℓ)	2.260	1.013
Normalização da PRL	66%	100%
Percentual de pacientes com redução tumoral > 50%	64%	96%
Época de avaliação	12 meses	24 meses

Adaptado de Molitch et al., 1985;[25] Colao et al., 2000.[26]

TRATAMENTO

As abordagens terapêuticas para pacientes resistentes aos DA incluem:

- Mudança para outro DA
- Aumento do DA para além das doses convencionais, se o paciente continuar a responder (escalonamento da dose)
- Ressecção cirúrgica total (quando possível) ou parcial do tumor (cirurgia de *debulking*)
- Radioterapia
- Outros medicamentos.[1,4,9,37]

Troca de agonista dopaminérgico

A maior parte dos dados disponíveis sobre a troca de DA referem-se à substituição da BCR pela CAB. Como discutido anteriormente, a CAB é mais bem tolerada que a BCR e muito mais eficaz na normalização dos níveis de PRL e na redução do tamanho tumoral.[37-39] Nos casos de resistência à BCR, a normalização da PRL foi relatada em 51 a 96% após a troca para CAB.[4,6,9,24,27] As razões da maior eficácia da CAB ainda não estão definidas, mas acredita-se que isso se deva à maior afinidade da CAB pelos sítios de ligação da dopamina, a um tempo mais longo de ocupação do receptor D2, e a uma eliminação mais lenta a partir da hipófise.[37,38] Resposta à BCR em pacientes resistentes à CAB é bem mais rara, e há apenas dois casos relatados na literatura (Figura 3.2).[4,40]

Escalonamento da dose do agonista dopaminérgico

Cerca de 80 a 85% dos pacientes que respondem aos DA o fazem rapidamente e com doses baixas.[4,8,9] No entanto, em cerca de 15% dos casos, há uma redução gradual nos níveis de PRL com cada aumento de dose.[7]

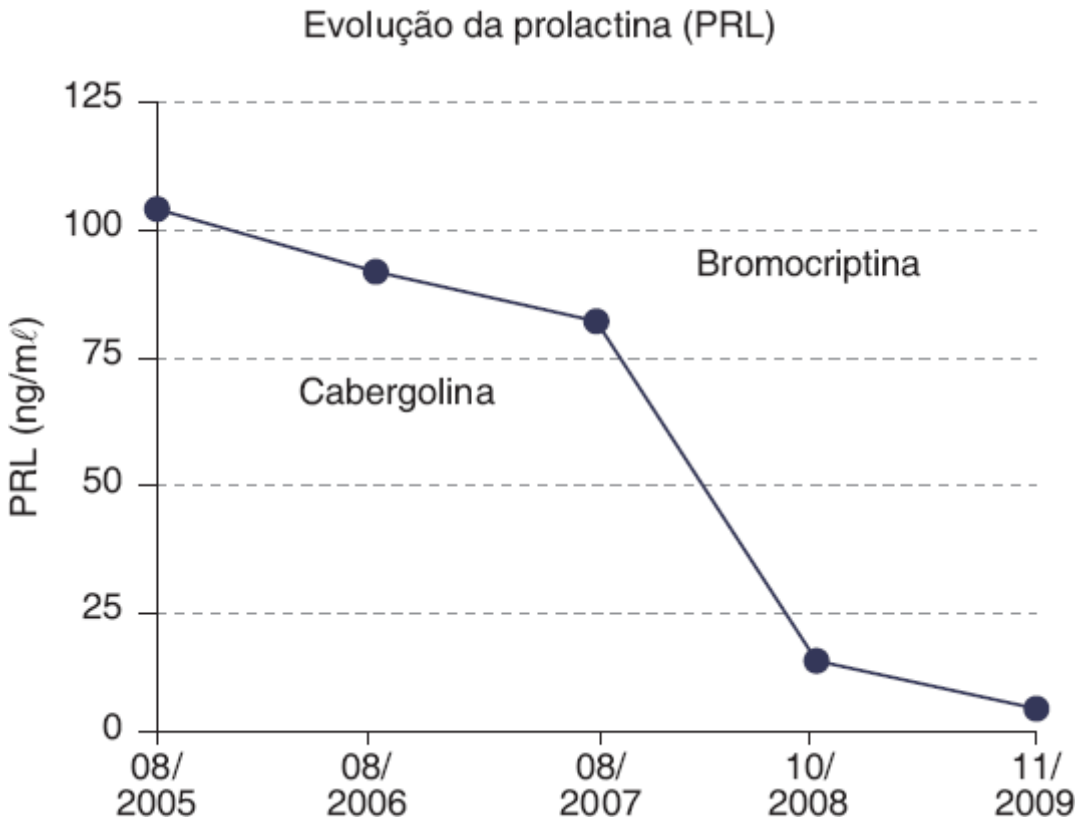


Figura 3.2 Efeito da troca da cabergolina (CAB) pela bromocriptina (BCR) em paciente resistente à CAB, resultando em normalização da prolactina (PRL). Tal resposta é vista excepcionalmente. (Adaptada de Iyer e Molitch, 2011.)[40]

Resistência verdadeira ou total aos DA é rara;[4,9,11,24,37] já a resistência parcial pode frequentemente ser superada ao aumentar-se a dose da CAB gradativamente até a máxima tolerável. Em um estudo com 150 pacientes não tratados previamente (28 homens, 57 macroadenomas), Ono et al.[24] relataram normalização da PRL em todos, exceto um, com doses semanais de CAB de até 12 mg. De modo geral, normalização da PRL ocorreu em 79% com 2 mg/semana, em 84% com 3 mg/semana, em 98% com 9 mg/semana e em 99,3% com 12 mg/semana.[24] Um de nossos pacientes necessitou de até 3 mg/dia de CAB para obter os níveis de PRL < 100 µg/ℓ (Figura 3.3).[21] Em contrapartida, em dois estudos,[39,41] nenhum paciente se beneficiou de doses de CAB > 7 mg/semana em termos de normalização da PRL. Vilar et al.[28]avaliaram uma coorte de 160 pacientes com prolactinomas, dos quais 25 se mostraram refratários à dose de 3 mg/semana. O escalonamento da dose da CAB até 9 mg/semana propiciou normalização da PRL em 18 desses pacientes (72%), assim distribuídos: quatro com 4 mg/semana, sete com 5 mg/semana, cinco com 6 mg/semana e dois com 7 mg/semana (Figura 3.4). Sete pacientes não alcançaram normalização da PRL, a despeito do uso de doses tão altas quanto 9 mg/semana por 6 meses (Figura 3.5).[11] Em contraste com esses achados, no citado estudo belga,[8] doses semanais de CAB > 3,5 mg não se mostraram efetivas.[8]

Em geral, altas doses de CAB são muito bem toleradas, tal como demonstrado em estudos nos quais se usou esse fármaco para tratar a doença de Parkinson.[42] No entanto, essas doses maiores, quando administradas a pacientes com a

doença de Parkinson, têm sido associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de anormalidades valvares cardíacas,[43,44] porque a CAB tem a capacidade de estimular receptores 2B de serotonina (5-HT2B) que estão presentes em valvas cardíacas.[45] A ativação desses receptores resulta na ativação de diversas vias mitogênicas, causando, por fim, esse distúrbio valvar.[44] No entanto, nas doses comumente empregadas para o tratamento dos prolactinomas, regurgitação valvar clinicamente significativa não tem sido observada.[45] Tal achado tampouco foi relatado nos dois estudos em que doses de CAB de até 9 mg/semama[28] e 12 mg/semana foram utilizadas.[24] A BCR é apenas um agonista parcial dos receptores 5-HT2B; porém, a exemplo da CAB, esteve associada à regurgitação mínima da valva tricúspide em um estudo brasileiro.[46] Contudo, é importante ressaltar que essa anormalidade é frequente na população geral.[47]

Portanto, desde que os efeitos adversos não se desenvolvam, o escalonamento da dose parece ser uma opção terapêutica válida, mas os pacientes devem ser monitorados periodicamente no tocante ao desenvolvimento de valvopatia.[9] Também é aconselhável tentar uma redução da dose após se obter a normalização da PRL, uma vez que essa estratégia pode manter um bom controle hormonal na maioria dos casos.[48]

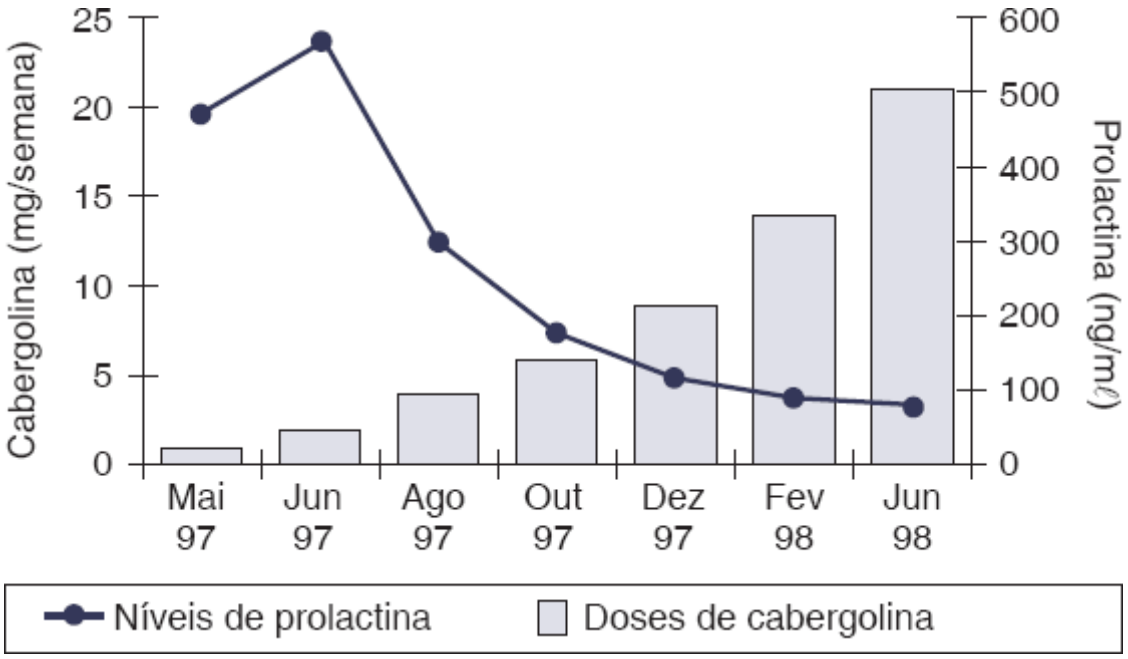


Figura 3.3 Decréscimo gradual nos níveis de prolactina, correspondendo a aumentos graduais na dose de cabergolina em um paciente com macroprolactinoma. (Adaptada de Molitch, 2005.)[7]

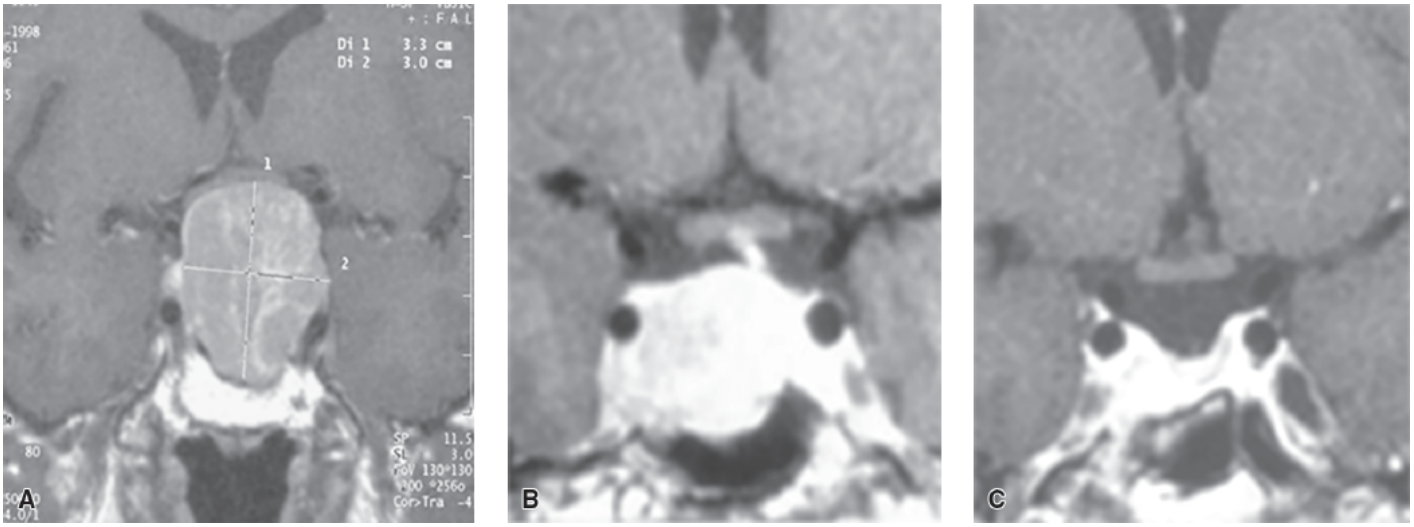


Figura 3.4 Evolução de paciente resistente à cabergolina (CAB) que respondeu favoravelmente ao uso de doses elevadas. **A.** Após 3 meses com CAB 3 mg/semana, a prolactina (PRL) caiu de 2.800 para 1.910 ng/mℓ e houve redução tumoral de 20%. **B.** Após 3 meses com CAB 5 mg/semana, a PRL foi de 870 ng/mℓ. **C.** Após 5 meses com CAB 7 mg/semana, a PRL ficou em 27,8 ng/mℓ (normal, 1,8 a 29,2). (Adaptada de Vilar et al., 2018.)[28]

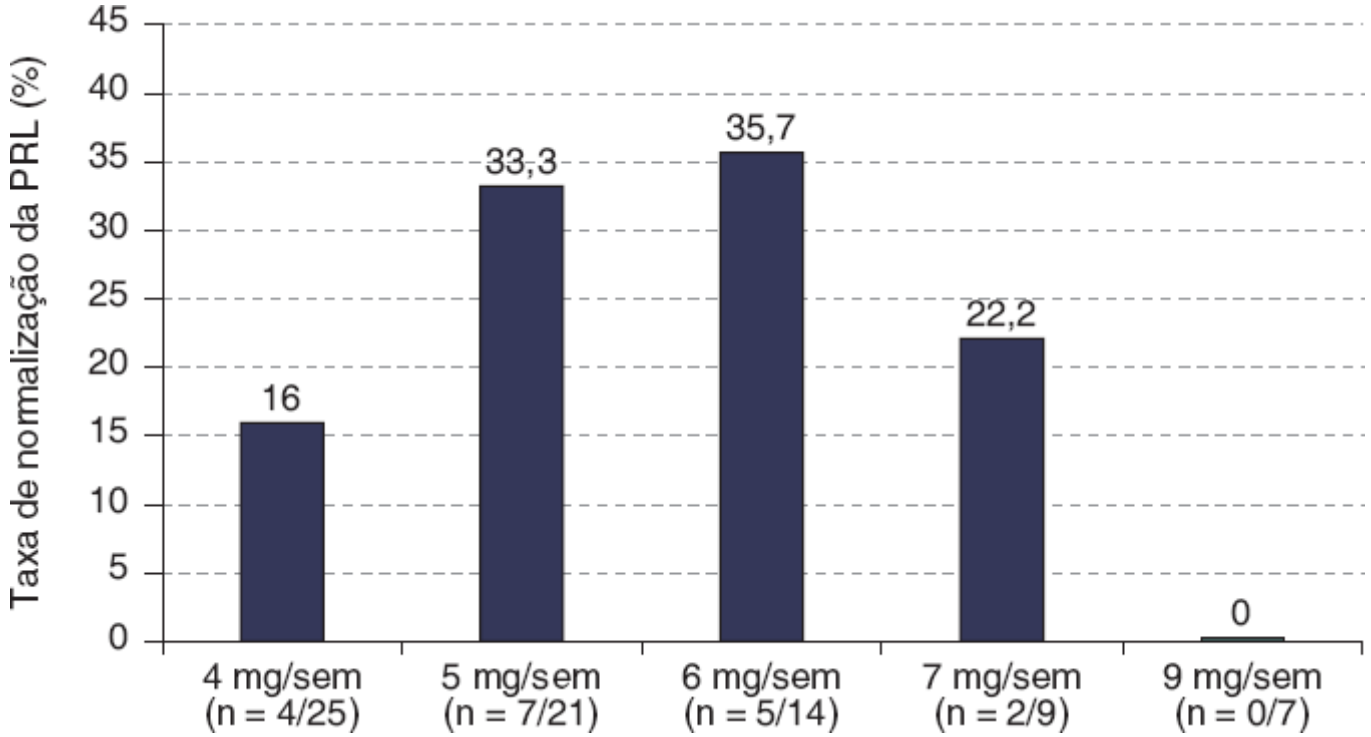


Figura 3.5 Vinte e cinco pacientes refratários à dose semanal de 3 mg de cabergolina tiveram a dose da medicação aumentada até 9 mg/semana, se necessário e bem tolerado. Com um todo, 18 pacientes (72%) alcançaram normalização da prolactina (PRL), com doses entre 4 e 7 mg/semana. Sete pacientes não alcançaram níveis normais de PRL, a despeito do uso de doses de até 9 mg/semana. (Adaptada de Vilar et al., 2018.)[28]

Com doses de CAB de até 2 mg/semana, não parece haver qualquer aumento do risco de anormalidades valvares cardíacas.[45-47] No entanto, ainda é incerto a partir de que dose esses efeitos valvares se tornam significativos. Desse modo, considera-se prudente avaliar todos os pacientes recebendo doses > 2 mg/semana com um ecocardiograma anual. Como alterações valvares triviais são comumente encontradas na população saudável,[47] é razoável realizar o primeiro ecocardiograma no início de uma dose > 2 mg/semana, de modo que ecocardiogramas futuros possam ser usados para avaliar surgimento ou modificação de anormalidades prévias.

Transtornos psiquiátricos como compulsões (jogo patológico, hipersexualidade, compras compulsivas) foram recentemente descritos com a CAB e outros agonistas dopaminérgicos;[49]porém, ainda não se sabe se doses mais elevadas de CAB criam um risco aumentado. Os pacientes devem, contudo, ser alertados sobre esse risco.

Cirurgia

Em casos de resistência aos DA, os pacientes podem sempre se submeter a cirurgia transesfenoidal se seu tumor for potencialmente ressecável e um neurocirurgião experiente estiver disponível.[1,2] Entre 61 indivíduos resistentes a BCR ou CAB, operados em um centro de referência norte-americano, 22 (36%) tiveram sua PRL normalizada.[50] De modo similar, na série de Primeau et al.[51] com 26 pacientes resistentes a DA, a normalização pós-cirúrgica da PRL ocorreu em 42% sem medicação e em 27% com medicação. Já no Estudo Multicêntrico Europeu, 56 pacientes resistentes à CAB foram submetidos a cirurgia transesfenoidal, mas a taxa de normalização pós-operatória de PRL foi de apenas 7,8% sem medicação e 5,3% com medicação.[13] Por outro lado, mesmo que não se consiga remoção completa do tumor, a cirurgia de esvaziamento (*debulking*) possibilita melhor resposta aos DA em metade a dois terços dos pacientes com resistência aos DA.[50,51]

Radioterapia

A radioterapia é uma opção clássica nos casos de tumores da hipófise que estejam crescendo apesar do tratamento medicamentoso e da cirurgia. Em estudos retrospectivos, a radioterapia estereotáxica teve boa eficácia no controle do crescimento tumoral, estabilizando-o em até 90% dos pacientes tratados. No entanto, níveis normais de PRL são alcançados em apenas 30 a 50% dos pacientes após um tempo médio de 15 a 30 meses.[1,2]

Outros medicamentos

Estrogenoterapia. Para mulheres com microadenomas e com distúrbio menstrual mais sério, mas que não desejam a fertilidade, muitas vezes é suficiente tratá-las apenas com reposição estrogênica ou estroprogestogênica (nas mulheres com útero intacto), sem ser necessária a terapia com DA.[52] Geralmente, não existe aumento no tamanho do tumor com a estrogenoterapia,[52] mas os níveis de PRL devem ser monitorados para detectar a rara paciente que possa ser sensível ao estrogênio.[4]

Indutores de ovulação. Se a fertilidade for uma grande preocupação em pacientes com níveis persistentemente elevados de PRL, o uso de indutores da ovulação, tais como citrato de clomifeno ou letrozol, pode ser indicado. Gonadotrofinas ou bomba de infusão de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) poderiam ser consideradas para os casos refratários.[4,53]

Medicações com ação antiestrogênica. Nesse grupo estão incluídos os moduladores seletivos do receptor estrogênico (SERM) e os inibidores de aromatase.[4] Como anteriormente comentado, a utilização de estrogênios ou de androgênios aromatizáveis para estrogênios pode provocar uma diminuição na eficácia dos DA. Reversão dessa situação foi relatada em algumas pacientes após a adição dos SERM tamoxifeno (20 mg/dia)[54,55] e raloxifeno (60 mg/dia),[56,57] bem como em dois homens, que se beneficiaram da introdução do inibidor de aromatase anastrozol.[4,21] Em estudo recente, o uso de raloxifeno propiciou diminuição de 8 a 55% (média de 25,9%) nos níveis de PRL de 10 dos 14 (71%) pacientes com prolactinoma em doses estáveis de DA, incluindo dois (14%) que atingiram normoprolactinemia.[57]

Reposição de testosterona ou medicações com ação antiestrogênica. A administração de testosterona pode ser considerada para homens com prolactinomas e hipogonadismo secundário sintomático persistente a despeito do uso da máxima dose tolerada de CAB.[4] Eventualmente, a PRL pode elevar-se devido à conversão da testosterona em estradiol via aromatase. Nessa situação, pode-se adicionar o anastrozol (1 mg/dia),[21] como comentado. No entanto, uma conduta mais fisiológica seria administrar o citrato de clomifeno, que agiria "religando" o eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular, devido a seu efeito antiestrogênico. O racional para seu uso é o fato de o *feedback* negativo sobre a secreção de GnRH e de gonadotrofinas no homem ser realizado, sobretudo, pelo estradiol. Normalmente, administram-se 50 mg/dia de clomifeno por 8 semanas, o que possibilita normalização da testosterona em até 75% dos casos.[58,59]

Análogos da somatostatina. Em geral, os análogos da somatostatina de primeira geração (octreotide e lanreotide) não são úteis em casos de prolactinomas resistentes, já que eles são mais atuantes sobre o subtipo 2 de receptores da somatostatina (SSTR2), enquanto o SSTR5 é o mais importante no que diz respeito à regulação da secreção da PRL.[60,61] Em contrapartida, o pasireotide tem afinidade cerca de 40 vezes maior pelo SSTR5 em comparação com os outros compostos,[61,62] sendo, pois, a opção de escolha.[63] Ultimamente, tem havido um crescente número de relatos de pacientes com prolactinomas resistentes à CAB que responderam favoravelmente ao pasireotide.[63,64] Na literatura recente há apenas um relato de adolescente com resistência à CAB e níveis de PRL persistentemente elevados após duas cirurgias de *debulking* que se beneficiou da adição de octreotide LAR, com estabilização tumoral e normalização da PRL.[65]

Temozolomida. Esse agente alquilante tem se mostrado eficaz em casos de tumores hipofisários agressivos ou malignos.[66] Também se mostrou moderadamente bem-sucedido em alguns volumosos e agressivos prolactinomas resistentes aos DA.[66,67] Em uma revisão de 27 casos, resposta parcial ou completa foi observada em 44%, doença estável em 19% e progressão da doença em 37%.[66] Para tumores hipofisários, temozolomida é geralmente administrada como monoterapia em ciclos.[68] A dose-padrão é 150 a 200 mg/m^2 por 5 dias, repetida a cada 28 dias.[68] A metilguanina metiltransferase (MGMT) é uma enzima de reparo do DNA que neutraliza o efeito benéfico da temozolomida; geralmente, tumores com baixa expressão de MGMT respondem melhor a esse tratamento.[66,67]

Temozolomida é bem tolerada em comparação com a maioria dos agentes quimioterápicos.[66,67] Mielossupressão (trombocitopenia ou neutropenia) são as toxicidades mais comuns e limitantes da dose.[66] Os efeitos colaterais não hematológicos costumam ser leves, principalmente fadiga, vômitos e náuseas.[66,67] Devido à toxicidade da temozolomida, sua utilização é geralmente considerada como terapia de último recurso após o insucesso das outras opções terapêuticas.[66,67] Infelizmente, um grande número desses tumores muito agressivos escapa dos efeitos supressores da temozolomida após 0,5 a 2,5 anos.[4,66,69]

Outros fármacos. Recentemente houve alguns relatos sobre o uso bem-sucedido de metformina,[70] lapatinibe (inibidor de tirosinoquinases)[71] e everolimo (inibidor da mTOR)[72] em casos de prolactinomas resistentes.

Ultimamente, a metformina tem chamado a atenção como um fármaco capaz de reduzir a proliferação de células lactotróficas e promover sua apoptose, tanto em xenoenxertos de ratos quanto em culturas de células de prolactinoma humano.[73,74] A ativação pela metformina da proteinoquinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) foi proposta

como o mecanismo subjacente, de acordo com a ação da metformina em outros tipos de tumores, com a possível inibição do receptor de estrogênio.[69,75]

Até o momento, apenas um estudo descreveu dois pacientes com prolactinomas resistentes à bromocriptina (em dose máxima de 15 mg/dia) tratados com metformina.[69] No primeiro caso, uma paciente com níveis de PRL flutuando entre 70 e 488 ng/mℓ foi iniciada com metformina (1.500 mg/dia) após o diagnóstico de diabetes melito, e sua PRL foi reduzida para 56 ng/mℓ em 3 meses e para 28 ng/mℓ em 5 meses. Um segundo paciente com um prolactinoma gigante apresentou dramática resposta à BCR, com a PRL caindo de 1.293 para 17,7 ng/mℓ, mas não houve redução tumoral. Após o início da metformina, os níveis de PRL diminuíram para 2,1 ng/mℓ em 3 meses, e observou-se uma redução de 40% no volume do tumor (também associada a hemorragia).[69]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na Figura 3.6 consta um algoritmo proposto pelos autores para o manejo dos prolactinomas resistentes aos DA. Em casos de resistência à BCR, a melhor opção é trocá-la por CAB, com taxa de sucesso esperada de 51 a 80%. Diante de resistência à CAB, aumento da dose da medicação, enquanto necessário e bem tolerado, parece ser a melhor opção. Cirurgia para retirada parcial ou completa (se possível) do tumor deve também ser sempre considerada. É importante ressaltar que a normalização da PRL não é obrigatória quando a fertilidade não for a preocupação maior. Neste caso, por exemplo, um anticonceptivo oral pode ser a única terapia necessária em mulheres com microprolactinomas. O uso de testosterona ou clomifeno pode ser útil nos homens com hipogonadismo. Pasireotide, análogo somatostatínico de segunda geração com alta afinidade pelo SSTR5, tem surgido como uma opção bastante eficaz, mas é muito caro e causa hiperglicemia. Dados preliminares sugerem um potencial papel para a metformina, tanto na redução da PRL quanto na redução tumoral, supostamente por ativação da AMPK e inibição do receptor estrogênico. Radioterapia está prioritariamente indicada para os casos de tumores com comportamento agressivo após a cirurgia. Finalmente, o agente alquilante temozolomida é reservado para os tumores que não respondem às outras modalidades terapêuticas.[3,4,7,9,28,68,69]

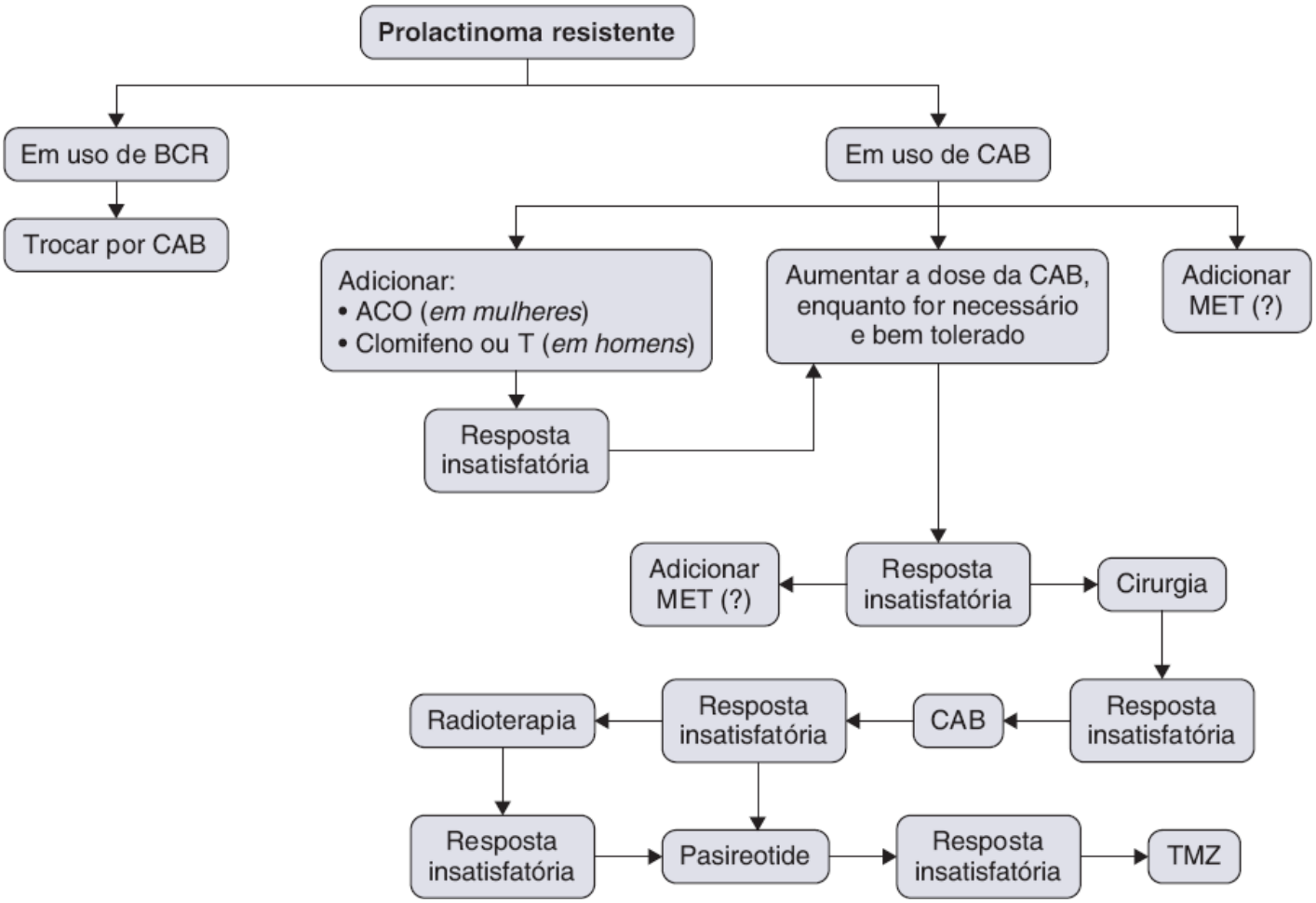


Figura 3.6 Fluxograma sugerido para os prolactinomas resistentes. BCR: bromocriptina; CAB: cabergolina; T: testosterona; MET: metformina; TMZ: temozolomida; ACO: anticonceptivo oral.

Resumo

A resistência aos agonistas dopaminérgicos (DA) é relativamente comum, dependendo do critério diagnóstico utilizado. As abordagens-padrão de tratamento para pacientes que apresentam resistência são mudar para outro DA ou aumentar a dose do medicamento, desde que haja continuada resposta a esses aumentos e nenhum efeito adverso aconteça. Devido ao risco potencial de anomalias valvares cardíacas, pacientes que receberem doses maiores que doses-padrão de cabergolina (> 2 mg/semana) devem ser monitorados com ecocardiografia. A abordagem cirúrgica permanece sempre uma opção, e mesmo uma retirada parcial (cirurgia de *debulking*) pode melhorar a resposta aos DA. Para o paciente que deseje fertilidade, clomifeno, gonadotrofinas e hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pulsátil também são opções, mesmo se os níveis de prolactina (PRL) não puderem ser normalizados ou reduzidos o bastante para possibilitar ovulação espontânea ou espermatogênese normal. Medicamentos com efeito antiestrogênico (raloxifeno ou tamoxifeno em mulheres e anastrozol em homens) podem ocasionalmente melhorar a resposta aos DA em casos de resistência induzida pela reposição gonadal. Para pacientes amenorreicas com microprolactinomas que se mostrem resistentes aos DA, mas não desejem engravidar, a reposição estroprogestogênica pode ser a única conduta indicada. Em contrapartida, em pacientes com macroadenomas, o controle do crescimento tumoral deve sempre ser uma meta; por isso, os DA são geralmente necessários. Ultimamente, tem havido um número crescente de relatos do sucesso do tratamento com pasireotide, análogo somatostatínico de segunda geração que apresenta alta afinidade pelo o subtipo 5 de receptores de somatostatínicos, o qual tem maior influência na secreção de PRL. Entre outros fármacos potencialmente promissores, incluem-se inibidores de tirosinoquinase, inibidores da mTOR e, talvez, metformina. Radioterapia é útil para controle do tamanho tumoral, mas é pouco eficaz na normalização da PRL. Finalmente, temozolomida tem sido reservada para os casos não responsivos às outras medidas terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gillam MP, Molitch MP, Lombardi G et al. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006; 27:485-534.
2. Melmed S, Casaneuva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:273-88.
3. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. J Neurosurg. 2011; 114:1369-79.
4. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. J Neurooncol. 2014; 117:421-8.
5. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 69:500-9.
6. DiSarno A, Landi ML, Cappabianca P et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:5256-61.
7. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. Pituitary. 2005; 8:43-52.
8. Delgrange E, Daems T, Verhelst J et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. Eur J Endocrinol. 2009; 160:747-52.
9. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. Neuroendocrinology. 2019; 109:42-50.
10. Vilar L, Burke CW. Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 41:821-6.
11. Behan LA, Draman MS, Moran C et al. Secondary resistance to cabergoline therapy in a macroprolactinoma: a case report and literature review. Pituitary. 2011; 14:362-6.
12. Mallea-Gil MS, Cristina C, Perez-Millan MI et al. Invasive giant prolactinoma with loss of therapeutic response to cabergoline: expression of angiogenic markers. Endocr Pathol. 2009; 20:35-40.
13. Vroom L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. Eur J Endocrinol. 2012; 167:651-62.
14. Hurel SJ, Harris PE, McNicol AM et al. Metastatic prolactinoma: effect of octreotide, cabergoline, carboplatin and etoposide; immunocytochemical analysis of proto-oncogene expression. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:2962-5.
15. Maurer RA. Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. J Biol Chem. 1982; 257:2133-6.
16. Lloyd GM, Meares JD, Jacobi J. Effects of oestrogen and bromocriptine on in vivo secretion and mitosis in prolactin cells. Nature. 1975; 255:497-8.
17. Raymond V, Beaulieu M, Labrie F et al. Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. Science. 1979; 200:1173-5.
18. Pasqualini C, Bojda F, Kerdelhué B. Direct effect of estradiol on the number of dopamine receptors in the anterior pituitary of ovariectomized rats. Endocrinology. 1986; 119:2484-9.

19. Aoki MDP, Aoki A, Maldonado CA. Sexual dimorphism of apoptosis in lactotrophs induced by bromocryptine. Histochem Cell Biol. 2001; 116:215-22.
20. Prior JC, Cox TA, Fairholm D et al. Testosterone-related exacerbation of a prolactin-producing macroadenoma: possible role for estrogen. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64:391-4.
21. Gillam MP, Middler S, Freed DJ et al. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:4447-51.
22. Webster J, Piscitelli G, Polli A et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea: cabergoline comparative study group. N Engl J Med. 1994; 331:904-9.
23. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bose M et al. Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. Presse Med. 1995; 24:753-7.
24. Ono M, Miki N, Kawamata T et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 93:4721-7.
25. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60:698-705.
26. Colao A, DiSarno A, Landi ML et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2246-52.
27. Vilar L, Freitas MC, Naves LA et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 2008; 31:436-44.
28. Vilar L, Vilar C, Albuquerque L et al. Efficacy and tolerability of cabergoline in a cohort of 160 prolactinomas at weekly doses of up to 9 mg. Endocrine Abstracts. 2018; 56:P882.
29. Passos VQ, Fortes MAHZ, Giannella-Neto D et al. Genes differentially expressed in prolactinomas responsive and resistant to dopamine agonists. Neuroendocrinology. 2009; 89:163-70.
30. Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S et al. Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA levels. Eur J Endocrinol. 2012; 166:383-90.
31. Wu ZB, Zheng WM, Su ZP et al. Expression of D2RmRNA isoforms and ERmRNA isoforms in prolactinomas: correlation with the response to bromocriptine and with tumor biological behavior. J Neurooncol. 2010; 99:25-32.
32. Caccavelli L, Morange-Ramos I, Kordon C et al. Alteration of Gα subunits mRNA levels in bromocriptine resistant adenomas. J Neuroendocrinol. 1996; 8:737-46.
33. Wu ZB, Li WQ, Lin SJ et al. MicroRNA expression profile of bromocriptine-resistant prolactinomas. Mol Cell Endocrinol. 2014; 395:10-8.
34. Filopanti M, Barbieri AM, Angioni AR et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and response to cabergoline therapy in patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. Pharmacogenetics J. 2008; 8:357-63.
35. Verges B, Boureille F, Goudet P et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:457-65.
36. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the Dutch MEN1 study group (DMSG). J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3288-96.
37. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:E373-83.
38. Olafsdottir A, Schlechte J. Management of resistant prolactinomas. Nature Clin Pract Endocrinol Metab. 2006; 2:552-61.
39. Colao A, DiSarno A, Sarnacchiaro F et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:876-83.
40. Iyer P, Molitch ME. Positive prolactin response to bromocriptine in two patients with cabergoline resistant prolactinomas. Endocr Pract. 2011; 17:e55-e58.
41. Rinne UK, Bracco F, Chouza C et al. Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. Neurology. 1997; 48:363-8.
42. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006; 6:826-9.
43. Trifirò G, Mokhles MM, Dieleman JP et al. Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinemia. A multi-country, nested case-control study. Drug Saf. 2012; 35:159-71.
44. Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L et al. Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:89-97.
45. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. Pituitary. 2012; 15:44-9.
46. Valassi E, Klibanski A, Biller BMK. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95;1025-33.
47. Steffensen C, Maegbaek ML, Laurberg P et al. Heart valve disease among patients with hyperprolactinemia: a nationwide population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1629-34.
48. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA et al. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:90-6.
49. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. JAMA Intern Med. 2014; 174;1930-3.
50. Hamilton DK, Vance ML, Roulos PT et al. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. Pituitary. 2005; 8:53-60.

51. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. Eur J Endocrinol. 2012; 166:779-86.
52. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. Fertil Steril. 1993; 59:671-3.
53. Radwanska E, McGarrigle HH, Little V et al. Induction of ovulation in women with hyperprolactinemic amenorrhea using clomiphene and human chorionic gonadotropin or bromocriptine. Fertil Steril. 1979; 32:187-92.
54. Lamberts SWJ, Verleun T, Oosterom R. Effect of tamoxifen administration on prolactin release by invasive prolactin-secreting pituitary adenomas. Neuroendocrinology. 1982; 34:339-42.
55. Volker W, Gehring WG, Berning R et al. Impaired pituitary response to bromocriptine suppression: reversal after bromocriptine plus tamoxifen. Acta Endocrinol. 1982; 101:491-500.
56. Lasco A, Cannavò S, Gaudio A et al. Effects of long-lasting raloxifene treatment on serum prolactin and gonadotropin levels in postmenopausal women. Eur J Endocrinol. 2002; 147:461-5.
57. Choudhary C, Hamrahian AH, Bena JF et al. The effect of raloxifene on serum prolactin level in patients with prolactinoma. Endocr Pract. 2019;25:684-8.
58. Vilar L, Vilar C, Lyra R et al. The role of clomiphene citrate in the resolution of hypogonadism in male patients with prolactinomas under cabergoline therapy. Endocrine Abstracts. 2018; 56:GP208.
59. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. Eur J Endocrinol. 2009; 161:163-9.
60. Jaquet P, Qouafik L, Saveanu A et al. Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:3268-76.
61. Sawicka-Gutaj N, Owecki M, Ruchala M. Pasireotide – mechanism of action and clinical applications. Curr Drug Metab. 2018; 19:876-82.
62. Fusco A, Gunz G, Jaquet P et al. Somatostatinergic ligands in dopamine-sensitive and -resistant prolactinomas. Eur J Endocrinol. 2008; 158:595-603.
63. Lasolle H, Vasiljevic A, Borson-Chazot F et al. Pasireotide: a potential therapeutic alternative for resistant prolactinoma. Ann Endocrinol (Paris). 2019; 80:84-8.
64. Coopmans EC, van Meyel SWF, Pieterman KJ et al. Excellent response to pasireotide therapy in an aggressive and dopamine-resistant prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2019; 181:K21-7.
65. Fusco A, Lugli F, Sacco E et al. Efficacy of the combined cabergoline and octreotide treatment in a case of a dopamine-agonist resistant macroprolactinoma. Pituitary. 2011; 14:351-7.
66. Halevy C, Whitelaw BJ. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? Pituitary. 2017; 20:261-6.
67. Lasolle H, Ilie MD, Raverot G. Aggressive prolactinomas: how to manage? Pituitary. 2020; 23:70-7.
68. Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NQ et al. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:877-86.
69. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? Pituitary. 2020; 23:27-37.
70. Liu X, Liu Y, Gao J et al. Combination treatment with bromocriptine and metformin in patients with bromocriptine-resistant prolactinomas: pilot study. World Neurosurg. 2018; 115:94-8.
71. Cooper O, Mamelak A, Bannykh S et al. Prolactinoma ErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors. Endocrine. 2014; 46:318-27.
72. Zhang D, Way JS, Zhang X et al. Effect of everolimus in treatment of aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:1929-36.
73. Jin K, Ruan L, Pu J et al. Effect of metformin on proliferation and apoptosis of rat prolactinoma MMQ cells and related mechanisms. Chin J Cell Mol Immunol. 2017; 33:643-8.
74. Gao J, Liu Y, Han G et al. Metformin inhibits growth and prolactin secretion of pituitary prolactinoma cells and xenografts. J Cell Mol Med. 2018; 22:6368-79.
75. Choi YK, Park K-G. Metabolic roles of AMPK and metformin in cancer cells. Mol Cells. 2013; 36:279-87.

4

Hipopituitarismo | Etiologia e Diagnóstico

Luciana Ansaneli Naves • Antônio Ribeiro-Oliveira Júnior •
Vânia S. Nunes-Nogueira • Heraldo Garmes • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

O hipopituitarismo é definido como deficiência isolada ou múltipla de hormônios da adeno-hipófise, resultante de distúrbios hipofisários ou hipotalâmicos adquiridos ou, mais raramente, hereditários.[1] Suas relatadas taxas de incidência (12 a 42 novos casos por milhão ao ano) e prevalência (300 a 455 por milhão) são provavelmente subestimadas, caso se considere a frequente ocorrência (25 a 50%) após traumatismos cranioencefálicos.[2]

Se não adequadamente tratado, o hipopituitarismo resulta em elevada morbimortalidade. O quadro clínico e as complicações do hipopituitarismo dependem da etiologia, do tipo e da gravidade da insuficiência hormonal. A reserva funcional da hipófise é grande, e as manifestações clínicas do hipopituitarismo são evidentes apenas quando ocorre o comprometimento de, pelo menos, 75% de seu parênquima. As deficiências na secreção dos hormônios hipofisários manifestam-se, em geral, na seguinte ordem: gonadotrofinas (hormônio luteinizante [LH], hormônio foliculestimulante [FSH]), hormônio do crescimento (GH) ou somatotrofina, hormônio tireoestimulante (TSH), seguido de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, por último, prolactina (PRL). O termo pan-hipopituitarismo tem sido empregado diante da deficiência de dois ou mais hormônios hipofisários.[2,3]

ETIOLOGIA

Hipopituitarismo congênito

O hipopituitarismo congênito ocorre a partir de anomalias estruturais da hipófise ou de distúrbios hereditários que levem a problemas na citodiferenciação e na secreção hormonal de uma ou mais linhagens celulares. Manifesta-se habitualmente na infância e na adolescência, com expressão clínica variável.[1,4]

■ *Anomalias estruturais*

As anomalias estruturais congênitas da hipófise são raras e manifestam-se com aplasia (ausência), hipoplasia parcial ou tecidos hipofisários rudimentares ectópicos. Tais alterações podem vir acompanhadas de outras anormalidades, como anencefalia, encefalocele basal e hipoplasia do nervo óptico, além de lábio leporino e palato em ogiva. Quando as crianças sobrevivem, a reposição dos hormônios hipofisários torna-se necessária por toda a vida.[3,4]

Com o surgimento de técnicas de ressonância magnética (RM) para a visualização da hipófise, vários aspectos anatômicos característicos do hipopituitarismo congênito ou adquirido não tumoral passaram a ser mais bem conhecidos. Tais aspectos envolvem glândula de volume diminuído, sela parcial ou completamente vazia, sela túrcica com formato alterado, haste hipofisária ausente ou transeccionada e sinal brilhante da neuro-hipófise ausente ou ectópico.[2,4]

■ *Distúrbios hereditários*

Ao nascimento, a adeno-hipófise, também chamada de hipófise anterior, é composta por 5 tipos celulares, classificados de acordo com os hormônios que secretam: corticotrofos (ACTH), tireotrofos (TSH), somatotrofos (GH), gonadotrofos (LH e FSH) e lactotrofos (prolactina). Para diferenciação e proliferação dessas células, existe a participação de vários fatores de transcrição, necessários para que a produção hormonal seja adequada (Figura 4.1).[1,3] Mutações nos genes que codificam esses fatores de transcrição, hormônios ou receptores podem levar a deficiências isoladas ou combinadas dos hormônios

hipofisários (Quadro 4.1). Em humanos, a deficiência combinada dos hormônios hipofisários (DCHH) tem frequência de 1 por 3.000 a 4.000 nascidos vivos e é diagnosticada quando há problemas com a produção de dois ou mais desses hormônios.[4-9]

Mutações no *POU1F1*

O gene *POU1F1* (Pit-1 – *pituitary transcription factor type 1*) localiza-se no cromossomo 3 (3p11) e codifica uma proteína com 291 aminoácidos. Esse gene regula a expressão dos genes do GH, da PRL e do TSH-β, e do receptor de hormônio liberador de GH (GHRH), sendo, assim, responsável pelo desenvolvimento e pela proliferação dos somatotrofos, lactotrofos e tireotrofos.[7] Além disso, o *POU1F1* também se autorregula.[5] Ele parece interagir com os coativadores e os receptores dos hormônios tireoidianos, do estrogênio e do ácido retinoico, assim como com outros fatores de transcrição (CREB, P-Lim, Ptx-1, HESX1 e Zn-15).[5,7]

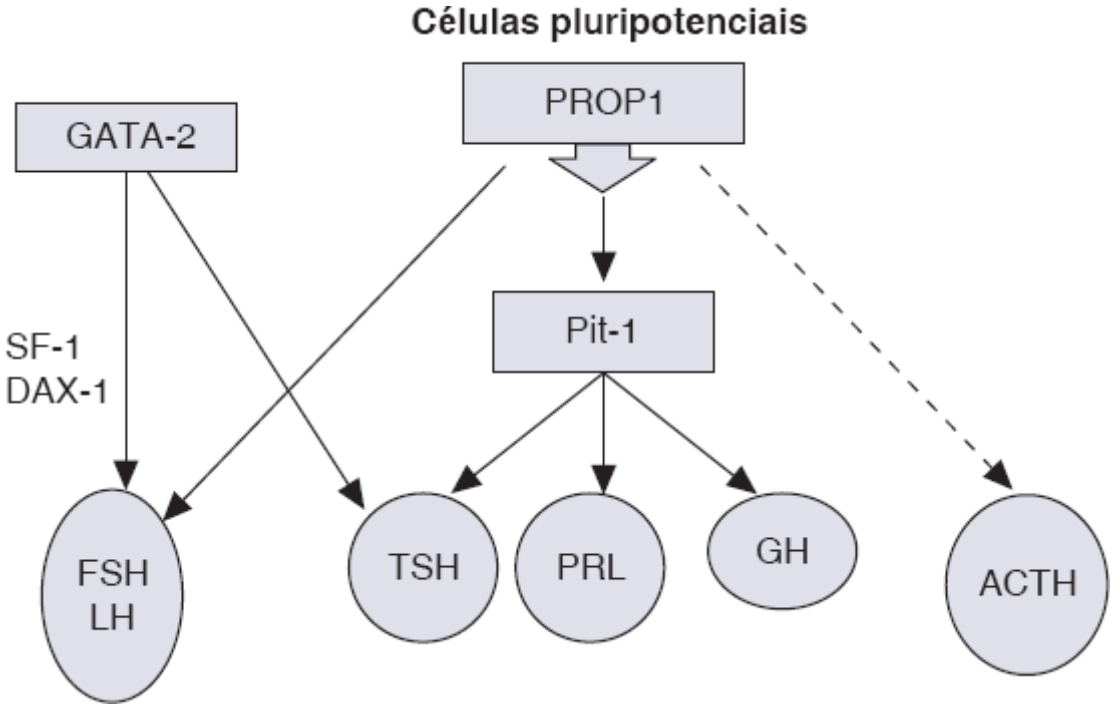


Figura 4.1 Diferenciação das linhagens celulares hipofisárias e os fatores de transcrição envolvidos. FSH: hormônio foliculestimulante; LH: hormônio luteinizante; TSH: hormônio tireoestimulante; PRL: prolactina; GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico. (Adaptada de Parks, 2018;[4] Dattani, 2004.)[6]

Mutações do *POU1F1* causadoras de DCHH podem ter herança autossômica recessiva ou dominante. Elas costumam ser raras, e a dominante R271W tem sido a mais encontrada. De um total de 335 pacientes de diferentes estudos com DCHH, foi encontrada mutação no *POU1F1* em apenas 20% deles.[7] A frequência em outros estudos variou de ausência de mutação a até 11,3%.[7,9] As mutações do *POU1F1* estão associadas a deficiências de GH, PRL e TSH. Alterações nesse gene estão também associadas à deficiência isolada de GH.[4,9]

Manifestações clinicolaboratoriais

A maioria das crianças afetadas têm peso e comprimento normais ao nascimento e não apresentam complicações perinatais. Em geral, a deficiência de GH é grave e, em quase todos os indivíduos, começa a ocorrer na primeira infância. Os pacientes têm baixa estatura relativa e fácies caracterizada por proeminência da testa, hipoplasia do terço médio da face, ponte nasal achatada, olhos profundos e nariz curto, com narinas antevertidas. Na maior parte dos casos, o hipotireoidismo é precoce e grave, podendo, eventualmente, se manifestar entre os 9 e os 20 anos de idade.[4] A RM da região hipofisária pode evidenciar adeno-hipófise normal ou hipoplásica, ao passo que a neuro-hipófise e a haste geralmente estão normais.[3,7]

Mutações no profeta do Pit-1 (*POU1F1*)

O gene *PROP1* localiza-se no cromossomo 5 (5q35) em humanos e codifica uma proteína de 226 aminoácidos. É necessário para a ativação do Pit-1 e tem função bem definida na diferenciação dos somatotrofos, lactotrofos, tireotrofos e

gonadotrofos. Expressão tardia ou inadequada desse fator de transcrição pode levar a alterações no desenvolvimento hipofisário.[4,8,9]

Defeitos no *PROP1* são a causa genética mais frequente de DCHH.[8,10,11] Até o momento, pelo menos 22 diferentes mutações foram encontradas em pacientes com essa afecção, sendo todas dentro do homeodomínio no *PROP1*. A mutação encontrada com mais frequência é a deleção de dois pares de base no éxon 2 (c.301_302delAG), presente em 55% dos casos familiares e em 12% dos casos esporádicos.[4,10] A doença tem herança autossômica recessiva, e os indivíduos afetados apresentam deficiência de GH associada ao déficit de PRL, TSH, LH, FSH e, em alguns casos, ACTH.[4,11]

Quadro 4.1 Etiologia do hipopituitarismo hereditário.

Fator de desenvolvimento	Deficiência hormonal
Síndromes genéticas	
Síndrome de Kallmann	FSH, LH
Síndrome de Prader-Willi	FSH, LH
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl	FSH, LH
Mutações em genes de receptores específicos	
Receptor de GHRH	GH
Receptor de CRH	ACTH
Receptor de GnRH	FSH, LH
Receptor de TSH	TSH
Receptor de leptina	LH, FSH
Receptor de kisspeptina (KISS1R)	LH, FSH
Anomalias estruturais	
Aplasia hipofisária	Qualquer uma
Hipoplasia hipofisária	Qualquer uma
Massas no SNC; encefalocele	Qualquer uma
Defeitos em fatores de transcrição	
Ptx2	GH
PROP1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ± ACTH
POU1F1	PRL, GH, TSH
HESX1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
LHx3/LHx4	GH, PRL, TSH, LH, FSH
NR0BI (DAX1)	Adrenal, LH, FSH
TBx19 (TPIT)	ACTH
Mutações em genes hormonais	

GH-1	GH
GH bioinativo	GH
FSH-b	FSH
LH-b	LH
POMC	ACTH
Defeito no processamento de POMC	ACTH
TSH-b	TSH
Kisspeptina	LH, FSH
Leptina	LH, FSH

SNC: sistema nervoso central; POMC: pró-opiomelanocortina. Adaptado de Parks, 2018;[4] Dattani, 2004.[6]

Mutações no *PROP1* têm sido relatadas em até 57% dos pacientes com DCHH.[7] Entre os 685 acometidos, cerca de 20% apresentavam uma dessas mutações.[4,10] A maior prevalência tem sido relatada, especialmente, nas populações com grande proporção de casos familiares. Estudos que investigaram casos esporádicos comprovaram, na maioria das vezes, frequência baixa ou ausência de mutação no gene *PROP1*.[7]

Manifestações clinicolaboratoriais

Nenhuma correlação foi observada entre as mutações no *PROP1* e o fenótipo dos indivíduos afetados. Por isso, mesmo em indivíduos da mesma família, são bastante variáveis a época de início da doença e o grau de perda de função hipofisária.[4,7,10]

Em geral, o início do quadro caracteriza-se pela deficiência de GH (em cerca de 80%) e TSH (em torno de 20%), pelo hipogonadismo e pela insuficiência adrenal subclínica ou manifesta. A maioria das crianças afetadas têm peso e comprimento normais ao nascer, com um período sem complicações perinatais. Em alguns recém-nascidos, a hipoglicemia pode ser a primeira manifestação. O déficit de crescimento costuma ter início entre 9 meses e 8 anos de idade.[10] Quando não tratada, a baixa estatura é acompanhada de mãos e pés proporcionalmente pequenos, bem como escore Z da altura superior a 3,7 desvios padrões abaixo da média.[11,12] O hipotireoidismo costuma ser leve. Em geral, inicia-se mais tarde e não está associado a deficiência intelectual.[10]

O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários pode ser retardado, ausente ou incompleto. Alguns pacientes entram espontaneamente na puberdade e, posteriormente (entre 15 e 20 anos), desenvolvem manifestações de hipogonadismo central, simulando um defeito adquirido.[9,13] Em algumas meninas, a menarca ocorre antes mesmo da necessidade da reposição hormonal. Os meninos afetados e não tratados podem apresentar micropênis e testículos de tamanhos pré-púberes.[9,10]

Durante muito tempo, acreditou-se que a deficiência de ACTH era rara e, quando presente, manifestava-se na adolescência ou no início da vida adulta. Contudo, estudos de longo acompanhamento têm mostrado que a maioria dos indivíduos acometidos evolui para algum grau de insuficiência adrenal.[11]

Outras manifestações clínicas da síndrome decorrente da mutação no gene *PROP1* são extensibilidade limitada do cotovelo,[10] esclerótica azul, fácies com aspecto de "imaturidade", associada a ponte nasal deprimida e diminuição relativa das suas dimensões verticais.[14] A obesidade é rara na infância, mas comum na vida adulta; a inteligência costuma ser normal.[10]Há pouco tempo, foi descrito um único paciente com mutação no *PROP1* que alcançou altura normal sem tratamento hormonal, o que indica uma nova variação no fenótipo.[15] É provável que isso tenha ocorrido em função de o hipogonadismo ser mais importante do que a deficiência de GH, o que retardou a fusão epifisária.[15]

Na avaliação laboratorial, é comum observar respostas mínimas ou ausentes aos estímulos com hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), hormônio liberador de tireotrofina (TRH), hormônio liberador de corticotrofina (CRH) ou GHRH, bem como à hipoglicemia induzida pela insulina. Os níveis séricos de fator de crescimento semelhante à insulina-1(IGF-1) e proteína ligadora de IGF tipo 3 (IGFBP-3), em geral, são baixos, ao passo que a concentração sérica dos hormônios

tireoidianos está baixa ou no limite inferior da normalidade. A maioria dos pacientes com idade mais avançada também apresenta hiporresposta do cortisol à estimulação com CRH, ACTH ou insulina.[3,13,16]

A hipófise, no exame de RM, pode aparecer hiperplásica, com alterações císticas em alguns casos e, assim, simular craniofaringioma ou cisto da bolsa de Rathke (Quadro 4.2).[3,17]Há ainda relatos de alterações na morfologia hipofisária ao longo do tempo, em que a imagem inicial demonstra aumento difuso da glândula na época do diagnóstico de mutação no *PROP1* e evolui para hipoplasia hipofisária após 7 anos.[3,4,18]

Quadro 4.2 Características do hipopituitarismo hereditário por defeitos nos fatores de transcrição.

Gene	Cromossomo	Deficiência hormonal	Aspecto à RM	Malformações associadas	Modo de herança
POU1F1	3p11	DCHH (GH, TSH, PRL)	Adeno-hipófise normal ou hipoplásica	–	Recessiva, dominante
PROP-1	5q35	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ± ACTH	Adeno-hipófise normal, hipoplásica, hiperplásica ou cística	–	Recessiva
HESX1	3p21	iGDH; DCHH (GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH)	Adeno-hipófise hipoplásica ou hiperplásica; neuro-hipófise normal ou ectópica	Displasia septo-óptica	Recessiva, dominante
LHX3	9q34	DCHH (GH, PRL, TSH, LH, FSH)	Adeno-hipófise normal, hipoplásica ou hiperplásica	Pescoço curto, com rigidez da coluna cervical	Recessiva
LHX4	1q25	DCHH (GH, TSH, ACTH)	Adeno-hipófise hipoplásica; neuro-hipófise ectópica	–	Dominante
PTX2	4q25	DCHH (GH, PRL, TSH, LH, FSH)	Neuro-hipófise normal ou ectópica	Síndrome de Rieger	Dominante
TPIT	1q23	ACTH	Normal	–	Recessiva
OTX2	14q22	DCHH (GH, TSH, ACTH,LH,FSH, PRL)	Adeno-hipófise hipoplásica; neuro-hipófise ectópica	Malformações oculares	Dominante/negativa
SIX6	14q22				Haploinsuficiência

		DCHH (GH, TSH, ACTH)	Hipófise hipoplásica; quiasma ausente	Síndromes braquiorrenal e oculoaurículo-vertebral	
SOX2	3q26	DCHH (GH, FSH, LH)	Adeno-hipófise hipoplásica; defeitos da linha média	Anoftalmia; atresia esofágica	–
SOX3	Xq27	DCHH (GH, TSH, ACTH, FSH, LH)	Adeno-hipófise hipoplásica; neuro-hipófise ectópica	–	Recessiva, ligada ao X

RM: ressonância magnética; iDGH: deficiência de GH isolada; DCHH: deficiência combinada de hormônios hipofisários; PRL: prolactina. Adaptado de Parks, 2018;[4] Dattani, 2004;[6] Alatzoglou e Datani, 2009;[10] Castinetti et al., 2015.[11]

Mutações no *HESX1*

O gene *HESX1* pertence à classe *paired-like homeobox* e, em humanos, está localizado no cromossomo 3 (3p21.2). Este gene regula os estágios iniciais do desenvolvimento hipofisário, e sua expressão está restrita ao diencéfalo ventral e à bolsa de Rathke.[10]

Foi demonstrado que camundongos com um modelo nocaute para o gene *HESX1* tinham expressão fenotípica similar à da displasia septo-óptica (DSO).[19] Esta última é diagnosticada a partir da existência de, pelo menos, dois dos seguintes critérios:

- Hipoplasia do nervo óptico
- Alterações radiológicas de linha média (ausência do septo pelúcido, agenesia de corpo caloso etc.)
- Hipopituitarismo com hipoplasia hipofisária.[1,4,5]

A endocrinopatia mais comum é a deficiência de GH, que pode ser isolada ou associada a outras deficiências hipofisárias. A maioria dos casos é esporádica e, quando familiar, a doença parece ter uma herança autossômica recessiva.[4,12,13]

Atualmente, já foram descritas 11 mutações no gene *HESX1*, tanto de herança autossômica dominante como recessiva, que levam a fenótipos variados, o que inclui DCHH, deficiência isolada de GH ou DSO.[12,20] Entretanto, é raro o achado dessas mutações em pacientes com DSO. Isso indica que provavelmente outros genes ainda não descritos estejam envolvidos na patogênese da síndrome.[21] Pacientes com mutações no *HESX1* sem características de DSO apresentam hipopituitarismo em geral associado a neuro-hipófise ectópica.[3-5,20,21]

Mutações no *LHX3*

O gene *LHX3* pertence à classe LIM dos genes *homeobox* e, em humanos, está localizado no cromossomo 9 (9q34.3). Sua expressão é detectada desde o início da formação da hipófise até a hipófise de adultos.[4,9]

Até muito recente, 10 mutações em homozigose haviam sido identificadas no *LHX3*. A doença tem herança autossômica recessiva, e os pacientes apresentam deficiência de GH, gonadotrofinas, TSH e PRL, e preservam apenas a função dos corticotrofos. Os pacientes costumam apresentar ombros elevados e antevertidos, associados a grande limitação na rotação cervical, devido à coluna cervical rígida, que impede a dissociação dos movimentos de cabeça e tronco. Porém, essa associação pode não estar presente em todos os pacientes com DCHH e mutação no *LHX3*.[4,22] A RM da região hipofisária pode evidenciar glândula normal, hipoplásica ou aumentada.[3,4]

Mutações no *LHX4*

Estudos recentes têm mostrado que o gene *LHX4*, juntamente com o *LHX3*, exerce papel fundamental na proliferação da linhagem precursora das células hipofisárias, além de uma provável regulação na expressão do *POU1F1*.[4,7,10] Por isso, mutações nesse gene podem apresentar fenótipos variados que envolvem a deficiência de GH, TSH, LH, FSH e ACTH. No total, seis mutações já foram descritas.[4,10]

Em resumo, deficiências hereditárias combinadas de hormônios hipofisários são raras, principalmente quando se trata de casos não familiares. É provável que mutações no gene *PROP1* sejam as mais prevalentes, ao passo que alterações dos demais genes são encontradas com menos frequência. Os pacientes com história familiar de disfunção hipofisária e aqueles com respostas hormonais atenuadas ou mínimas ao estímulo com TRH, GHRH ou GnRH devem ser submetidos ao rastreamento molecular para defeitos de *PROP1* ou *POU1F1*. O relevante fenótipo clínico das mutações no *HESX1* determina a necessidade de análises moleculares adicionais.[1,4,10,23]

Mutações no *PTx2*

Mutações no *PTx2* resultam na síndrome de Rieger (mau desenvolvimento do olho anterior, de dentes e de umbigo), que pode estar associada a deficiência de GH (DGH).[9]

Mutações no *TPIT*

Mutações no *TPIT* têm como consequências deficiência de ACTH isolada e hipocortisolismo de início precoce. Os fenótipos associados são os da deficiência de pró-opiomelanocortina (POMC) – obesidade, pigmentação avermelhada do cabelo – e outros relacionados com deficiências hipofisárias.[4,9,10]

Mutações no fator esteroidogênico-1

O fator esteroidogênico-1 (SF-1) é uma proteína cujo gene está localizado no cromossomo 9p33, tem função de regulação transcricional e participa do desenvolvimento precoce de glândulas adrenais, gônadas, hipotálamo e células gonadotróficas. Além disso, regula os genes necessários para a esteroidogênese adrenal e gonádica, além da subunidade b do LH e da subunidade a dos hormônios glicoproteicos.[24]

Mutações nos genes das subunidades dos hormônios glicoproteicos

Deficiência seletiva de LH ou FSH, decorrente de mutações nos genes das subunidades β desses hormônios, é uma rara causa de hipogonadismo hipogonadotrófico.[25,26]

Outras mutações

Mutações no gene *OTX2* estão relacionadas com deficiências hipofisárias variáveis, neuro-hipófise ectópica e anormalidades oculares. Em pacientes com mutações no gene *SOX2*, são observados hipogonadismo central, hipoplasia da adeno-hipófise, anoftalmia/microftalmia bilateral, alteração de corpo caloso, déficit de aprendizado, atresia de esôfago e/ou perda auditiva neurossensorial.[4,9,10] Mutações no *SOX3* resultam em hipoplasia da hipófise anterior, graus variados de hipopituitarismo, hipoplasia infundibular e/ou neuro-hipófise ectópica, bem como deficiência cognitiva.[4,9,10] Em indivíduos com mutações no *GLI2*, além das anormalidades craniofaciais, tem sido também observado comprometimento na função hipofisária.[4,10]

Além disso, mutações ou deleções genéticas heterozigotas no eixo GH-IGF-1 – por exemplo, nos genes do GH, do receptor de GHRH, do STAT5b, do IGF-1, do receptor de IGF-1 e na subunidade acidolábil – também têm sido observadas em crianças com deficiência de crescimento e baixa estatura.[9,13,27] Em estudos atuais, foi demonstrado que mutações de genes que codificam reguladores de proliferação e divisão celular (p. ex., o gene da pericentrina) também resultariam em graves distúrbios de crescimento.[27]

A rara deficiência isolada de TSH (incidência estimada de 1:65.000) pode se originar de defeitos nos genes que controlam a via da biossíntese do TSH, tais como mutações no gene do receptor de hormônio liberador de TSH (TRHR), da subunidade beta do TSH (TSH-β) ou do recentemente descrito gene localizado no cromossomo X que codifica o membro 1 da superfamília das imunoglobulinas (*IGSF1*).[28] A síndrome de DAVID (do inglês, *deficient anterior pituitary with variable immune deficiency*), caracterizada por hipopituitarismo e graus variados de imunodeficiência, é causada por mutações no gene *NFKB2*.[29]

■ *Doenças congênitas*

Síndrome de Laurence-Moon-Biedl

Esse distúrbio autossômico recessivo caracteriza-se por hipogonadismo hipogonadotrófico, retardo mental, obesidade, retinite pigmentosa, hexadactilia, braquidactilia ou sindactilia. No caso dessa doença, aos 30 anos de idade, a maioria dos pacientes está cega. Embora a deficiência de GnRH seja a causa preponderante do hipogonadismo, cerca de 25% dos indivíduos do sexo masculino com a síndrome podem ter insuficiência testicular primária.[1,4]

Síndrome de Prader-Willi

A síndrome de Prader-Willi é um distúrbio genético caracterizado por retardo mental discreto, baixa estatura, hipotonia muscular, hiperfagia intensa e obesidade. Essa condição tem sido atribuída a translocação ou deleção do cromossomo 15. Acredita-se que tal alteração genética leve à disfunção de vários centros hipotalâmicos, sendo comuns a DGH e o hipogonadismo (presente em dois terços dos casos em uma série com 19 pacientes). Nos indivíduos hipogonádicos, o criptorquidismo bilateral e a ausência das pregas escrotais são acompanhados por secreção atenuada de GnRH. Os níveis de LH e FSH, às vezes, podem ser restaurados por meio do tratamento crônico com GnRH. Também têm sido relatados problemas na síntese de ocitocina e vasopressina.[1,4,30] Além disso, os níveis de ghrelina estão elevados, o que pode contribuir para a obesidade e DGH na síndrome de Prader-Willi.[30]

Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito

O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (HHC) resulta da deficiência isolada do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH); na sua origem, mutações em mais de 30 genes já foram identificadas em cerca de 40% dos casos.[31] Neste grupo incluem-se a síndrome de Kallmann (SK) e, menos frequentemente, o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI). A SK se caracteriza por HHC combinado com alterações do olfato (anosmia ou hiposmia). Tal associação é resultado da migração inadequada de neurônios produtores de GnRH e neurônios olfatórios, determinando agenesia ou hipoplasia dos bulbos e tratos olfatórios. No HHI não há distúrbios do olfato, daí ser também chamado de HHC normósmico.[31,32]

Enquanto alguns genes primariamente causam SK, outros causam HHI, e outros, ambas as formas de HHC. Mutações em genes que alteram o desenvolvimento e a migração dos neurônios do GnRH levam à síndrome de Kallmann (p. ex., *KAL1*, *NSMF*, *FGFR1*, *FGF8*, *FGF17*, *IL17RD*, *PROK2*, *PROKR2*, *HS6ST1* etc.), ao passo que genes que interferem na fisiologia neuroendócrina da secreção normal do GnRH ou de sua ação na hipófise causam o HHI. Neste grupo, incluem-se os genes do GnRH (*GNRH1*) e de seu receptor (*GNRHR*), os genes da kisspeptina 1 (*KISS1*) e seu receptor (*KISS1R*), os genes da leptina (*LEP*) e seu receptor (*LEPR*) e os genes da taquicina 3 (*TAC3*) e seu receptor (*TACR3*). Contudo, a maioria dos genes identificados são considerados "genes de superposição", estando envolvidos nas duas condições (*NSMF*, *FGFR1*, *FGF8*, *FGF17*, *IL17RD*, *PROK2*, *PROKR2*, *HS6ST1*, *CHD7*, *WDR11*, *SEMA3A* etc.).[31-35]

O HHC é geneticamente heterogêneo, podendo seu modo de herança ser ligado ao cromossomo X, autossômico dominante ou como um traço autossômico recessivo. O primeiro gene identificado na SK foi o *Anos1* (inicialmente denominado *KAL1*), codificador da anosmina-1. Esta proteína tem forte ligação com a migração dos neurônios olfatórios e produtores de GnRH até o hipotálamo. A anosmina também é expressa no desenvolvimento das células de Purkinje, localizadas no cerebelo, meso e metanéfrons, núcleo oculomotor e mesênquima facial. Isso explica a associação da SK com sincinesia, agenesia renal, anormalidades visuais e defeitos faciais de linha média.[31-33]

Miscelânea

São raros os exemplos em que causas de hipopituitarismo congênito são doenças infecciosas (p. ex., sífilis congênita),[36] agenesia da artéria carótida interna,[37] ausência de haste hipofisária[38] etc. O hipopituitarismo congênito com ectopia da neuro-hipófise pode também vir associado à aplasia ou à hipoplasia do nervo óptico[39] e, em casos mais raros, à *síndrome da glória matinal* (baixa estatura, nistagmo, desvio do olhar para dentro e baixa visão).[40] Também rara é a *síndrome CHARGE*, que tem como principais características coloboma ocular, defeitos cardíacos congênitos, atresia de cóanas, retardo de crescimento e desenvolvimento (às vezes, resultante de DGH), hipoplasia genital e anomalias do ouvido relacionadas com surdez. Em cerca de 75% dos casos, são encontradas mutações autossômicas dominantes no gene *CHD7*.[41]

Hipopituitarismo adquirido

Diversas condições que comprometem a hipófise e/ou o hipotálamo têm sido implicadas na patogênese do hipopituitarismo adquirido (Quadro 4.3).[3,4,42-44] Em um estudo com 172 pacientes,[42] as principais causas do hipopituitarismo foram:

- Tumor hipofisário ou consequência do seu tratamento (cirurgia e/ou radioterapia): 76%
- Tumor extra-hipofisário (craniofaringiomas, cordomas, gliomas, meningiomas): 13%
- Idiopático: 8%
- Doenças inflamatórias e infiltrativas: 1%
- Síndrome de Sheehan: 0,5%.

De 1.034 pacientes com DGH adquirida, cerca de dois terços dos casos se originaram de tumores da região selar (Quadro 4.4).[43] As principais etiologias de hipopituitarismo adquirido serão discutidas a seguir.

■ *Lesões neoplásicas da região selar*

Tumores hipofisários

Adenomas hipofisários representam as neoplasias intracranianas mais comuns e são responsáveis por 10,7% dos tumores primários do sistema nervoso central (SNC).[1] Estudos de prevalência demonstraram a presença dessa condição em até 35% das séries de necropsia e em aproximadamente 10% da população adulta submetida a avaliações por RM, como incidentalomas.[3,4] O hipopituitarismo pode resultar de compressão ou destruição do parênquima hipofisário ou compressão da haste hipofisária pelo tumor. Pode também ser consequência do tratamento ablativo do tumor por meio de cirurgia ou radioterapia (ver adiante).[1,45,46] Nos casos de prolactinomas, o hipogonadismo hipogonadotrófico resulta da inibição, pela hiperprolactinemia, da secreção de kisspeptina por neurônios hipotalâmicos, uma vez que esse neuropeptídeo é um potente secretagogo da secreção do GnRH.[47] Adenomas hipofisários apenas excepcionalmente cursam com diabetes insípido (DI), mesmo os mais volumosos.[1,44,48] Em contraste, o achado de hipopituitarismo e DI é comum em outras lesões hipofisárias (p. ex., hipofisites, abscesso, metástases etc.).[1,49]

Linfomas hipofisários

Em alguns casos raros, comprometimento da adeno-hipófise ou do hipotálamo por distúrbios linfoproliferativos é a causa do hipopituitarismo.[50] Os linfomas mais comuns do SNC são linfomas não Hodgkin e, mais raramente, linfoma de células B ou de células T. Manifestam-se à RM com aumento difuso da hipófise, invasão de seios cavernosos e padrão de crescimento rápido[48,50] Em contraste, o achado de hipopituitarismo e DI é comum em casos de metástases hipofisárias.[1,49]

Quadro 4.3 Etiologia do hipopituitarismo adquirido.

Lesões neoplásicas da região selar
• Adenoma hipofisário
• Tumores hipotalâmicos (craniofaringioma, germinoma, ependimoma, glioma, gangliocitoma etc.)
• Meningioma, linfoma, plasmocitoma, cordoma
• Metástases hipofisárias ou hipotalâmicas
• Neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma)
Doenças selares compressivas não neoplásicas
• Síndrome da sela vazia, cisto da bolsa de Rathke, cistos dermoide, epidermoide ou aracnóideo
Distúrbios vasculares
• Apoplexia hipofisária, necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan), arterite, aneurismas, anemia falciforme, acidente vascular cerebral isquêmico, síndrome do anticorpo antifosfolipídio (síndrome de Hughes) etc.
Doenças infecciosas ou parasitárias

- Abscesso hipofisário, tuberculose, neurocisticercose, toxoplasmose, infecções virais (p. ex., citomegalovírus) ou fúngicas (p. ex., histoplasmose, aspergilose), meningite aguda (viral ou bacteriana), sífilis, infecção por *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmose etc.

Hipopituitarismo de causa traumática

- Cirurgia, radioterapia, traumatismo cranioencefálico

Doenças infiltrativas

- Sarcoidose, histiocitose das células de Langerhans, histiocitose de células não Langerhans (doença de Erdheim-Chester), granulomatose de Wegener, hemocromatose etc.

Doenças inflamatórias

- Hipofisites (primárias e secundárias)

Hipopituitarismo funcional

- Nutricional (restrição calórica, desnutrição, anorexia nervosa)
- Atividade física excessiva
- Doenças críticas (doenças agudas, AIDS, insuficiência crônica renal ou hepática)
- Distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia etc.)
- Medicações (esteroides anabolizantes, glicocorticoides, estrogenoterapia, agonistas do GnRH, análogos da somatostatina etc.)
- Drogas ilícitas: cocaína; maconha

Induzido por medicações ou drogas

- Inibidores do *checkpoint* imune (nivolumabe, ipilimumabe)
- Imunomoduladores (interferon-α)
- Quimioterápicos
- Cocaína (infarto hipofisário)

Miscelânea

- Picada de serpente, linfomatose intravascular, cetoacidose diabética, choque elétrico
- Hipopituitarismo idiopático

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina. Adaptado de Pekic e Popovic, 2017;[1] Alexandraki e Grossman, 2019.[43]

Plasmocitoma intrasselar

Plasmocitomas intrasselares podem ser a primeira manifestação clínica de mieloma múltiplo. Apresentam-se como massas invasivas, paralisia de nervos faciais e, muitas vezes, manutenção da função hipofisária. Deve ser considerado no diagnóstico diferencial de adenomas clinicamente não funcionantes.[48,51]

Tumores suprasselares

Os craniofaringiomas são as lesões suprasselares mais comumente associadas a hipopituitarismo.[1] Outras lesões que ocorrem na região suprasselar e que podem ser difíceis de serem diferenciadas dos craniofaringiomas incluem

germinomas, gliomas ópticos, meningiomas, tumores epidermoides e lesões metastáticas (sobretudo de carcinoma de mama e pulmão).[44,51] Excepcionalmente, granulomas de colesterol da região selar são a causa do hipopituitarismo.[52]

Quadro 4.4 Causas de deficiência adquirida de hormônio do crescimento (GH) em 1.034 pacientes adultos com hipopituitarismo.

Causa	%
Tumor hipofisário	53,9
Craniofaringioma	12,3
Idiopática	10,2
Tumor do sistema nervoso central	4,4
Síndrome da sela vazia	4,2
Síndrome de Sheehan	3,1
Traumatismo craniano	2,4
Hipofisite	1,6
Outras cirurgias	1,5
Doenças granulomatosas	1,3
Radioterapia para tumores hipofisários	1,1
Malformação do sistema nervoso central	1,0
Infecção ou traumatismo perinatal	0,5
Outras causas	2,5

Adaptado de Abs et al., 1999.[44]

■ *Doenças selares compressivas não neoplásicas*

Síndrome da sela vazia

Sela vazia, também chamada de *aracnoidocele selar*, é um achado de imagem caracterizado pela presença de herniação aracnóidea para dentro do espaço selar, o que resulta em compressão da hipófise contra o assoalho da sela (Figura 4.2).[3,53] Pode resultar de uma incompetência congênita do diafragma selar, o que caracteriza a chamada *sela vazia primária* (SVP). Esta última é mais comum em mulheres obesas ou multíparas.[53] A terminologia *sela vazia secundária* aplica-se aos casos em que a condição surge após infarto de adenoma hipofisário, necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan), dano no assoalho selar induzido por cirurgia ou radioterapia, hipofisites, doenças infiltrativas, bem como após terapia com agonistas dopaminérgicos ou, menos frequentemente, com análogos da somatostatina.[3,43,53]Embora a sela vazia seja, em geral, um achado acidental, o hipopituitarismo tende a acontecer se mais de 90% do tecido hipofisário estiver comprimido ou atrofiado.[43,53] Estudos atuais mostraram que a sela vazia primária pode ser acompanhada por graus variados de hipopituitarismo, desde pan-hipopituitarismo até deficiência isolada de GH.[53] Entre 175 casos de SVP, cerca de um terço tinha algum grau de hipopituitarismo.[53] A hiperprolactinemia é outra potencial complicação da sela vazia.[47,53]

Lesões císticas

Lesões císticas, como cisto da bolsa de Rathke, cisto dermoide, cisto epidermoide e cisto aracnoide, podem causar hipopituitarismo, sobretudo por compressão da haste hipofisária.[51,54]Outras possíveis manifestações incluem cefaleia, distúrbios visuais, DI e puberdade precoce. Elas também podem se apresentar como lesões supraselares.[54]

■ *Doenças vasculares*

Apoplexia hipofisária

A apoplexia hipofisária (AH) é um distúrbio grave e potencialmente fatal. Resulta de destruição abrupta do tecido hipofisário, devido a infarto agudo ou hemorragia da glândula. Em geral, está associada à presença de tumores hipofisários (dos quais, muitas vezes, pode ser a manifestação inicial) (Figura 4.3), sobretudo macroadenomas, ou decorre de seu tratamento (p. ex., pós-radioterapia ou após o uso de medicamentos, como agonistas dopaminérgicos ou análogos da somatostatina).[1,55,56] Contudo, pode acontecer espontaneamente em uma glândula normal, após hemorragia obstétrica (síndrome de Sheehan), em síndromes de hipertensão intracraniana ou como complicação de anticoagulação sistêmica. Outros fatores precipitantes incluem hipertensão arterial, diabetes melito, gravidez, angiografia das carótidas, cirurgia de *bypass* das coronárias, testes de estímulo com CRH ou TRH, ventilação mecânica e traumatismo cranioencefálico.[55,56] Existem raros relatos de AH em pacientes com hipofisite linfocítica, metástases hipofisárias, craniofaringioma ou tuberculoma selar.[55,56]

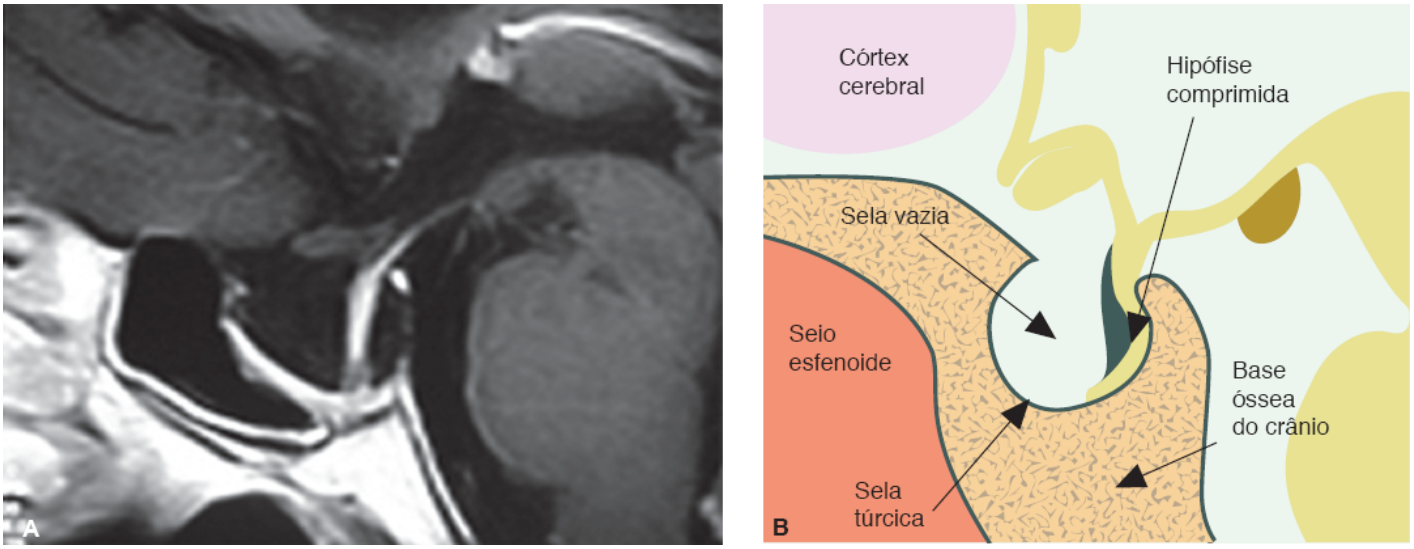


Figura 4.2 Corte sagital de ressonância magnética que mostra sela vazia (SV), situação em que a sela túrcica é preenchida por líquido cerebrospinal. **A.** A glândula aparece afilada e comprimida contra o assoalho ósseo. **B.** Ilustração correspondente da SV.

A apresentação clínica da AH é variável e consiste em sinais e sintomas neurológicos e endocrinológicos. A cefaleia é a queixa mais frequente, seguida de déficits visuais, paralisia de nervos cranianos, náuseas e vômitos.[57] Menos comuns são os sintomas de rebaixamento do nível de consciência, e são mais raros ainda os sinais meníngeos, o que pode confundir com hemorragia subaracnóidea aneurismática.[57]

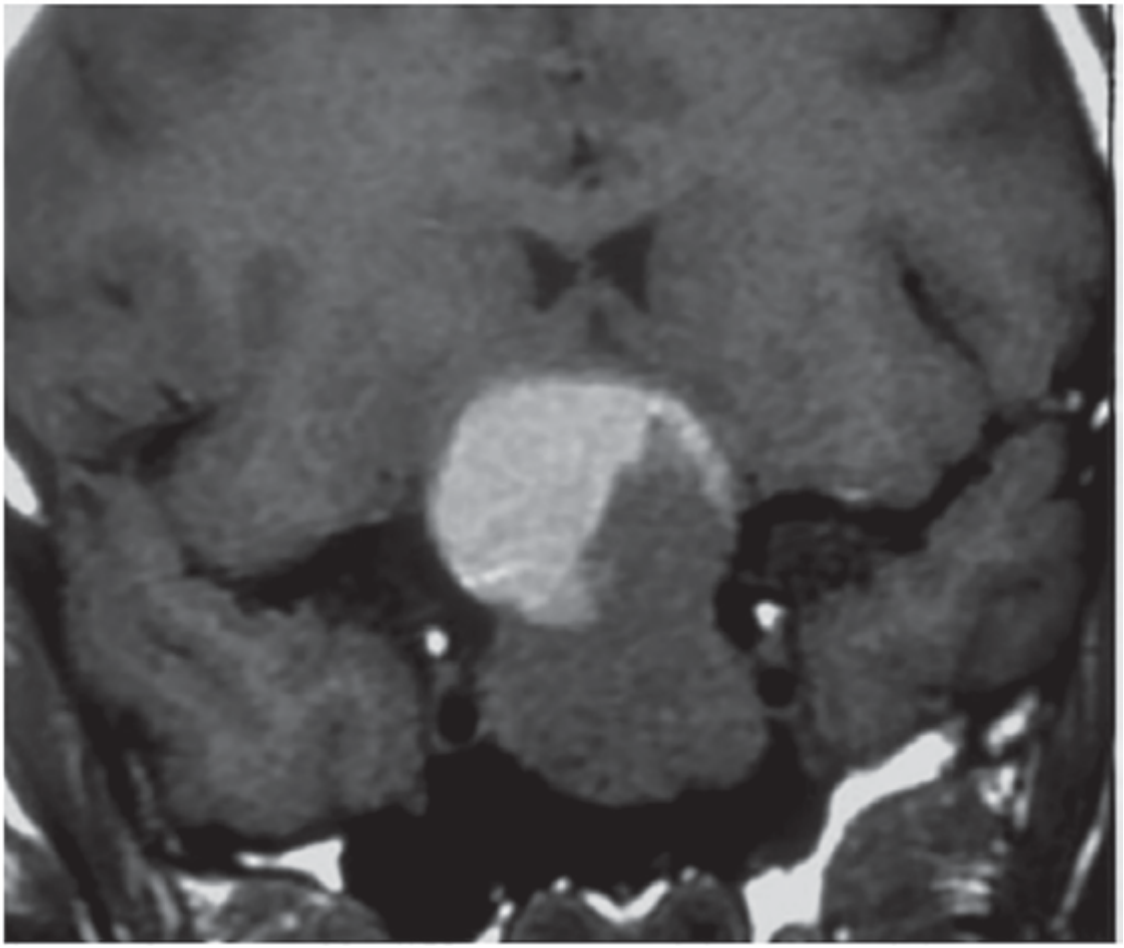


Figura 4.3 Ressonância magnética em T1 (corte coronal), mostrando massa selar e suprasselar (adenoma), com hemorragia crônica hiperintensa.

Hipopituitarismo ocorre em cerca de 80% dos casos: deficiência de ACTH, em até 80%; de TSH, em 50%; e de gonadotrofinas, em 75% dos casos.[55] A AH pode ser acompanhada por DI (em 3 a 23% dos casos) ou, bem mais raramente, por secreção inapropriada de hormônio antidiurético.[55,56]

Necrose hipofisária pós-parto | Síndrome de Sheehan

A síndrome de Sheehan (SSh) se caracteriza pelo hipopituitarismo pós-parto secundário à necrose hipofisária, decorrente de hipotensão ou choque, em virtude de hemorragia maciça durante ou logo após o parto.[58] Sua frequência vem caindo em todo o mundo, principalmente em países e regiões mais desenvolvidos, em razão da melhora nos cuidados obstétricos; contudo, ainda é frequente em países em desenvolvimento onde os cuidados obstétricos são mais precários. A SSh pode levar a graus variados de hipopituitarismo, agalactia e hipoplasia hipofisária ou síndrome de sela vazia secundária.[59] Os sinais e sintomas costumam aparecer lentamente, após um período de meses a anos. Existem pacientes cujo diagnóstico foi realizado 2 a 3 décadas após o último parto. Contudo, é frequente a ausência de lactação (agalactia) após o parto.[58,59] Na maioria dos estudos, o principal acometimento foi o da secreção de prolactina e GH (90 a 100%), enquanto as deficiências na secreção de cortisol, TSH e gonadotrofinas variaram de 50 a 100%. A função gonadotrófica pode ficar preservada, e há vários relatos de pacientes com SSh que mantiveram ciclos menstruais regulares e até engravidaram de maneira espontânea.[58-60] A elevada deficiência de GH se explica pelo fato de os somatotrofos estarem localizados nas regiões inferiores e laterais da hipófise, o que os torna bastante suscetíveis à isquemia. DI central parcial pode ocorrer em alguns casos, muito raramente.[58,59]

Anemia falciforme

A anemia falciforme relaciona-se com baixa estatura e retardo puberal por diversos mecanismos, como hipoxemia, aumento da demanda cardiovascular e desnutrição. Todavia, em pacientes com crises falcêmicas frequentes, foi diagnosticada atrofia cerebral e, em raros casos, infartos hipofisários, o que leva ao hipopituitarismo (Figura 4.4).[61] Outros tipos de anemia hemolítica (p. ex., talassemia) podem também ocorrer junto com hipopituitarismo.[3,48]

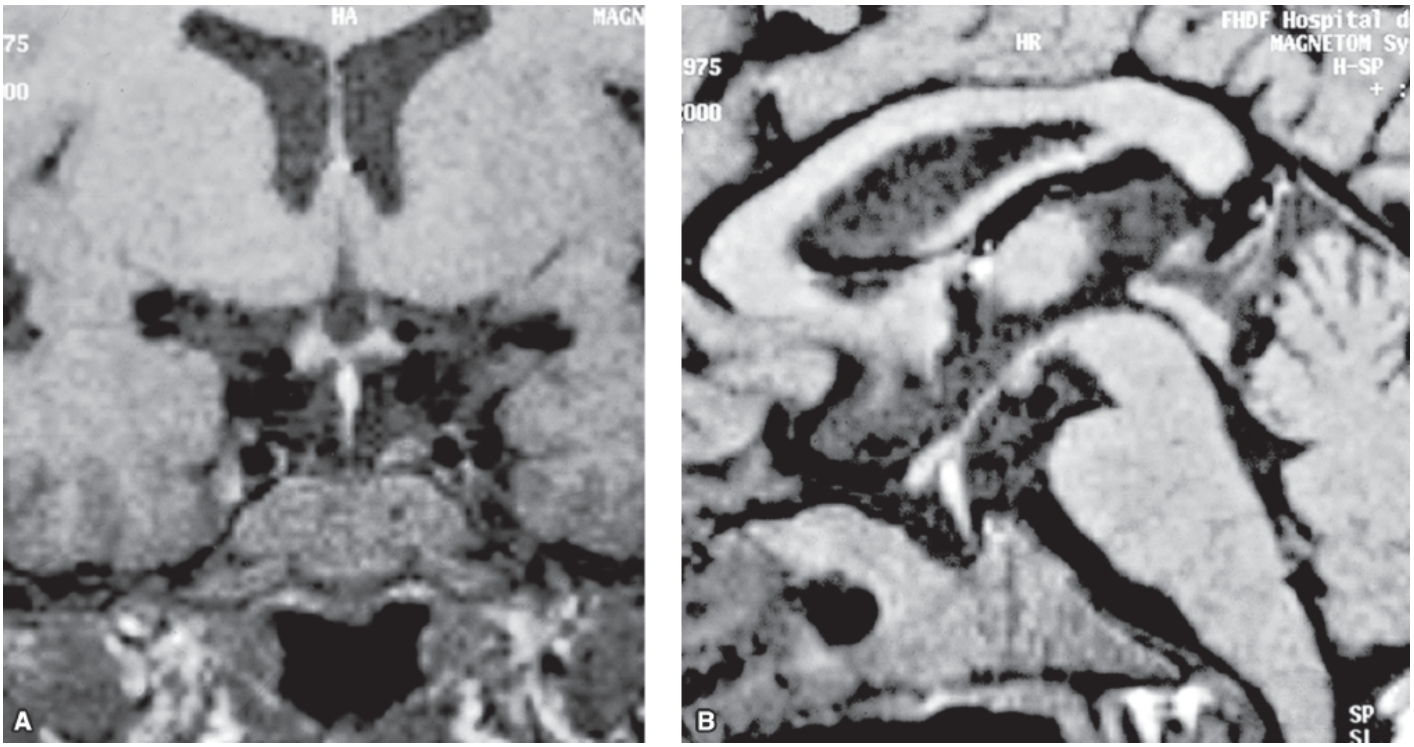


Figura 4.4 Infarto hipofisário em paciente com anemia falciforme, que resulta em sela vazia – cortes sagital (**A**) e coronal (**B**) da ressonância magnética – e em hipopituitarismo.

Outros distúrbios vasculares

Hipopituitarismo já foi também descrito como complicação de aneurisma gigante intrasselar ou de trombose de aneurisma carotídeo,[62] acidente vascular cerebral isquêmico[63] e síndrome antifosfolipídio.[64]

■ *Doenças infiltrativas*

Sarcoidose

Trata-se de uma doença granulomatosa multissistêmica de causa desconhecida, com manifestações pulmonares, gastrintestinais, oculares e linfáticas. O envolvimento do SNC pode ocorrer em 3 a 5% dos casos e se manifesta por paralisia de pares cranianos, hidrocefalia, distúrbios cerebelares e massa selar, entre outros. A complicação endócrina mais comum é o DI central, o qual ocorre em até 8% dos casos.[65] Deficiência da hipófise anterior é rara, geralmente combinada, e decorre de processo infiltrativo hipotalâmico. A lesão infiltrativa da sarcoidose pode regredir com a corticoterapia (Figura 4.5) e, em alguns casos, observa-se recuperação da função adeno-hipofisária. No entanto, o DI, em geral, não é reversível.[3,65]

Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener é uma doença rara caracterizada por vasculite granulomatosa necrosante. Ela costuma acometer trato respiratório superior, pulmões e rins, porém pode afetar qualquer órgão. Estima-se que em 8% dos casos aconteça envolvimento hipofisário, geralmente manifestado por DI e hipopituitarismo parcial.[66]

Hemocromatose

A hemocromatose é uma doença decorrente do depósito tissular de ferro, seja de causa pós-transfusional ou idiopática. O hipogonadismo costuma ser a manifestação mais precoce e pode ser reversível após a depleção de ferro. O comprometimento na secreção de TSH, GH e ACTH pode ocorrer em fases mais avançadas da doença. A investigação de hemocromatose deve ser realizada em todo paciente com aparente hipopituitarismo idiopático.[1,67]

Histiocitose das células de Langerhans

A histiocitose das células de Langerhans é rara, com incidência de 3 a 5 casos/milhão/ano em crianças e 5 casos/milhão/ano em adultos.[68] Caracteriza-se por acúmulo clonal e/ou proliferação de células dendríticas específicas

semelhantes às células de Langerhans epidérmicas normais. Trata-se de uma doença multissistêmica na maioria dos casos. Os locais mais acometidos são ossos, pele, pulmões e SNC.[68,69]

O acometimento hipotalâmico-hipofisário raramente é isolado. Ele tem como manifestação mais frequente o diabetes insípido (12 a 100%; 25 a 30% na maioria dos estudos), seguido de hipopituitarismo.[68] Em um estudo multicêntrico francês (n = 589), 25% dos pacientes tinham disfunção endócrina (25% com DI, 25% com hipopituitarismo e 2% com pan-hipopituitarismo).[69] Os achados mais frequentes à RM da sela túrcica são espessamento da haste, sela vazia, massa suprasselar ou envolvimento hipotalâmico.[68,69] Hipopituitarismo pode também ocorrer na rara histiocitose de células não-Langerhans (*doença de Erdheim-Chester*).

■ *Doenças infecciosas ou parasitárias*

Várias doenças infecciosas podem acometer a região hipotalâmico-hipofisária e provocar inflamação, seguida de necrose, hemorragia e fibrose. Foram descritos casos de hipopituitarismo em pacientes com neurocisticercose, tuberculoma intrasselar, sífilis e infecções fúngicas.[3,43,51,70] Abscesso hipofisário pode também levar a hipopituitarismo e DI.[43,71]Em alguns casos, pode clinicamente simular uma apoplexia hipofisária.[71] Hipopituitarismo pode também ser uma sequela de meningite viral ou bacteriana.[72] Hipopituitarismo e DI já foram relatados em pacientes imunossuprimidos com toxoplasmose cerebral.[73,74]

Infiltração parasitária da hipófise com *Toxoplasma* já foi descrita em pacientes imunossuprimidos com toxoplasmose cerebral.[73,74]

■ *Doenças inflamatórias | Hipofisites*

A hipofisite é uma condição rara caracterizada por inflamação da hipófise, frequentemente resultando em hipopituitarismo e aumento da hipófise. A inflamação da hipófise pode ocorrer por processo primário (hipofisite primária granulomatosa, xantomatosa ou, sobretudo, linfocítica) ou ser secundária a doenças sistêmicas inflamatórias ou autoimunes, medicações ou distúrbios da região selar (p. ex., germinoma ou ruptura de cisto da bolsa de Rathke).[75]

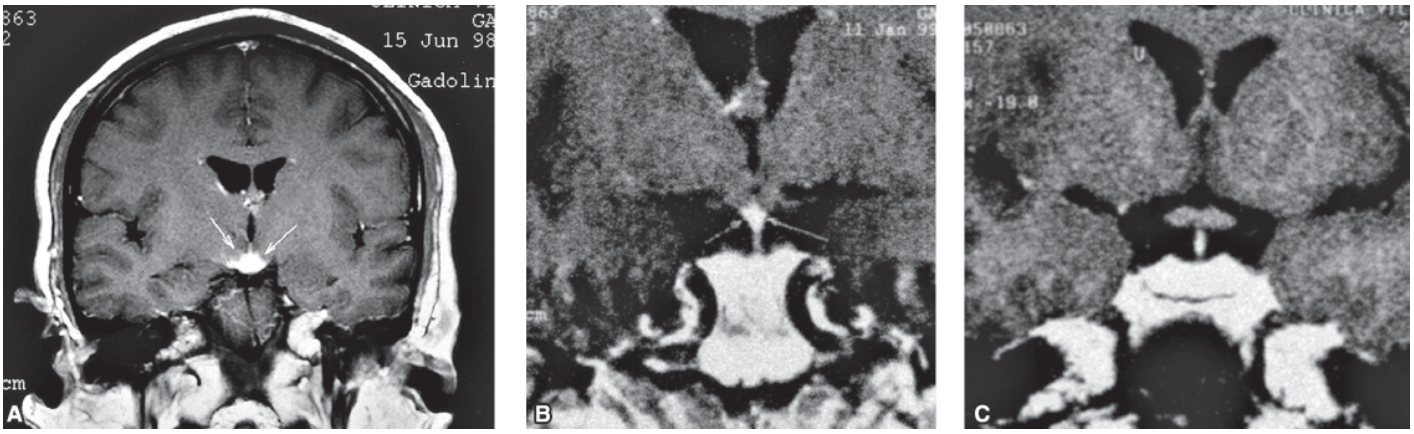


Figura 4.5 Sarcoidose hipotalâmica tendo como manifestação exclusiva da doença o hipopituitarismo. Nota-se a localização na região pré-óptica (**A**). A extensão da lesão regrediu em 60% após 6 meses de corticoterapia (**B**) e em 90% após 12 meses de tratamento (**C**), com recuperação funcional dos eixos gonadotrófico e tireotrófico.

A hipofisite linfocítica (HL) é uma doença rara, caracterizada por infiltração difusa de linfócitos e plasmócitos. Ocorre, sobretudo, em mulheres, e 60 a 70% dos casos surgem no final da gravidez ou no período pós-parto.[76] Existem poucos casos descritos em homens, na população pediátrica e em mulheres após a menopausa.[76] A HL pode se manifestar com sintomas relacionados com o efeito de massa (p. ex., cefaleia e distúrbio visual), comprometimento total ou parcial de função adeno-hipofisária (60 a 70% das pacientes), hiperprolactinemia, DI e/ou neuropatia craniana. É particularmente comum a deficiência de ACTH, que, eventualmente, pode vir isolada. Em pelo menos 20% dos casos, a HL cursa com acometimento autoimune de outra glândula endócrina.[75,76]

Mais recentemente, hipofisite tem sido descrita em associação com a imunoglobulina G4 (IgG4)[77] e com a terapia com imunomoduladores, como interferon-α (usado no tratamento de hepatite C)[76] e, particularmente, com a imunoterapia para tumores metastáticos agressivos (p. ex., melanomas, carcinomas renal e pulmonar etc.) com inibidores do *checkpoint* imune (sobretudo, ipilimumabe e nivolumabe).[78,79] Para maiores detalhes, ver Capítulo 15, *Hipofisite*.

■ *Hipopituitarismo de causa traumática*

Cirurgia

Cirurgia de tumores hipofisários ou hipotalâmicos pode resultar em hipopituitarismo, cuja prevalência é inversamente proporcional à experiência do neurocirurgião, à extensão do procedimento e à via de abordagem (p. ex., maior com a cirurgia transcraniana do que com a transesfenoidal).[3] Em uma série, entre pacientes submetidos a cirurgia por via transesfenoidal, a ocorrência de hipopituitarismo foi 88% com hipofisectomia, 33% com hemi-hipofisectomia e 14% com adenomectomia seletiva.[3]

Radioterapia

Hipopituitarismo é uma complicação frequente do tratamento radioterápico para tumores hipofisários e hipotalâmicos, tumores cerebrais primários, tumores nasofaringianos, tumores de cabeça e pescoço, tumores ósseos que afetam o crânio ou leucemia linfoblástica aguda.[1,43,45,46]

De modo geral, estima-se que graus variados de hipopituitarismo surjam em cerca de 50% dos pacientes, 5 a 10 anos após a radioterapia da região selar.[3,43] A ocorrência de hipopituitarismo parece ser similar às radioterapias convencional e estereotáxica.[3,43] O eixo do GH é o mais vulnerável aos efeitos da radioterapia.[3,43] Em crianças pré-puberais, a irradiação craniana pode resultar em deficiência de gonadotrofinas ou, de modo contraditório, em puberdade precoce.[3]

Traumatismo cranioencefálico

O traumatismo cranioencefálico (TCE) tem emergido como uma das causas mais importantes de hipopituitarismo, à medida que estudos sobre o assunto têm se avolumado nos últimos 15 anos.[80] O TCE que causa hipopituitarismo pode ser caracterizado por um único traumatismo na cabeça, como o de um acidente de trânsito (cerca de 50% dos casos) ou queda, ou por traumatismo craniano repetitivo crônico, como visto em esportes de combate, incluindo boxe, *kickboxing*, hóquei no gelo e futebol americano.[80,81]

Estudos recentes evidenciaram que, independentemente da gravidade do TCE, deficiência de pelo menos um hormônio hipofisário é encontrada em 25 a 50% dos pacientes 1 ano após o TCE, a maioria sem diagnóstico prévio, nem tratamento.[80-84] Uma revisão sistemática de 14 estudos (931 pacientes), que avaliaram a prevalência do hipopituitarismo em adultos 1 ano após TCE, evidenciou as seguintes frequências de distúrbios hormonais:[83]

- Deficiência de GH em 15 a 18%
- Insuficiência adrenal secundária em 0 a 60%
- Hipotireoidismo central em 0 a 19%
- Hipogonadismo central em 0 a 29%.

Uma revisão sistemática mais recente mostrou que cerca de um terço dos pacientes persiste com algum grau de hipopituitarismo 12 meses ou mais após o TCE.[84]

Entre boxeadores em atividade ou já aposentados, mostraram-se frequentes as deficiências de GH (15 a 50%) e ACTH (cerca de 10%).[85,86] Outro tipo de esporte que pode causar lesão cerebral é o futebol americano. Entre jogadores aposentados com uma qualidade de vida relativamente baixa, 23,5% tinham hipopituitarismo.[87]

O hipopituitarismo pode se tornar evidente logo depois do acidente, mas em 15% dos casos só foi diagnosticado após, no mínimo, 5 anos.[80,82] A história natural do hipopituitarismo pós-traumatismo é desconhecida, e são relatados casos de recuperação funcional espontânea.[80] O padrão de déficit hormonal pode se modificar com o tempo após o TCE. De fato, anormalidades durante a fase aguda podem reverter, enquanto novos distúrbios hormonais podem surgir até 6 meses após o TCE.[80,83]

■ *Hipopituitarismo funcional*

O termo *hipopituitarismo funcional* tem sido utilizado para os casos em que não haja lesão orgânica hipotalâmico-hipofisária, sendo potencialmente reversível com a eliminação do fator desencadeante.[43,48]

Importante restrição calórica, anorexia nervosa, perda de peso por outras etiologias e atividade física extenuante prolongada (p. ex., ginastas e bailarinas) podem atenuar a secreção e/ou ação do GnRH e causar hipogonadismo hipogonadotrófico em ambos os sexos.[1-3,43,48,88]Doenças agudas graves ou cronicamente debilitantes (p. ex., cirrose, AIDS, insuficiência renal) podem comprometer o eixo GH-IGF-1, bem como a função adrenal e

gonádica.[1,3,48]Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (HHF) é também comum em pacientes com obesidade, síndrome metabólica e/ou diabetes melito tipo 2, sendo potencialmente reversível com a perda de peso e melhora no controle glicêmico.[89,90] O uso de esteroides anabolizantes, opioides e drogas ilícitas (p. ex., cocaína e maconha) também pode causar HHF. Da mesma maneira, supressão da secreção de GnRH e gonadotrofinas pode resultar do uso de estrogênios e análogos do GnRH, bem como de distúrbios endócrinos (p. ex., hiperprolactinemia, hipercortisolismo e hipotireoidismo).[43,48,88]

■ *Hipopituitarismo induzido por medicamentos ou drogas ilícitas*

Como já citado, algumas medicações (p. ex., inibidores do *checkpoint* imune, interferon-α etc.) podem causar hipofisite e hipopituitarismo.[78,79] Disfunção hipotalâmico-hipofisária pode também acontecer após quimioterapia de tumores não localizados no SNC.[91] Entre 31 pacientes, 81% tinham deficiência de GH, deficiência de TSH, puberdade precoce e/ou deficiência de gonadotrofinas. Deficiência de GH e/ou de TSH estava presente em cerca de metade dos casos.[91] Infarto hipofisário induzido pelo uso de cocaína já foi relatado.[92]

■ *Miscelânea*

Muitas vezes não é possível identificar a etiologia do hipopituitarismo, e esses casos acabam rotulados como idiopáticos.[3,43] Causas raras de hipopituitarismo adquirido incluem picada de serpente[93] e edema cerebral resultante de cetoacidose diabética,[94] entre outras. Já houve também relatos de hipotireoidismo secundário e DI neurogênico transitórios após choque elétrico.[94,95]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com lesões hipotalâmico-hipofisárias podem apresentar sintomas compressivos, caracterizados por cefaleia (compressão da dura-máter ou hipertensão intracraniana), alterações de campo visual (compressão do nervo óptico), paralisias de nervos periféricos (extensão lateral da lesão) ou relativos à deficiência hormonal.[2,3,48] Em relação à deficiência hormonal, o quadro clínico é variável e depende do grau de comprometimento da glândula e da época em que a doença surgiu (Quadro 4.5).

Deficiência de GH

As principais causas de DGH estão listadas no Quadro 4.6. A DGH está invariavelmente presente quando há deficiência de duas ou mais trofinas hipofisárias.[3]

Quadro 4.5 Manifestações clínicas do hipopituitarismo.

Deficiência hormonal	Sinais e sintomas
GH (crianças)	Atraso na velocidade de crescimento, baixa estatura, micropênis, implantação anômala de dentes, hipoglicemia, lipodistrofia abdominal, hipotrofia muscular etc.
GH (adultos)	Fraqueza, depressão, osteoporose, labilidade emocional, redução na massa magra e na capacidade para o exercício, aumento da massa gorda (com distribuição predominante no tronco), esteatose hepática, aumento do LDL-colesterol e aumento do risco de doença cardiovascular
ACTH	Fraqueza, astenia, perda ponderal, hipotensão postural, náuseas e vômitos, diarreia, mialgias
TSH	Fraqueza, astenia, constipação intestinal, intolerância ao frio etc.
Gonadotrofinas – LH e FSH (sexo masculino)	Pré-puberal: micropênis, hipotrofia testicular, hábito eunucoide, retardo puberal etc.

	Pós-puberal: diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade, síndrome metabólica etc.
Gonadotrofinas – LH e FSH (sexo feminino)	Pré-puberal: retardo puberal, amenorreia primária etc. Pós-puberal: distúrbio menstrual (oligomenorreia ou amenorreia), diminuição da libido, infertilidade etc.

Quadro 4.6 Causas de deficiência de hormônio do crescimento (GH).

Idiopática
• Esporádica
• Familiar
• Associada ao diabetes insípido
Iatrogênica
• Pós-cirurgia
• Pós-radioterapia
Tumores selares ou suprasselares
Doenças crônicas
• Diabetes melito tipo 1
• Talassemia
• Disgenesia gonádica
• Displasias ósseas
Mutações nos genes do GH e seu receptor, bem como no receptor do GHRH

Na criança, a DGH manifesta-se por diminuição na velocidade de crescimento, baixa estatura, implantação anômala dos dentes, micropênis, hipoglicemia, lipodistrofia abdominal, hipotrofia muscular.[96] No adulto, caracteriza-se por fraqueza, depressão, osteoporose, labilidade emocional, redução da massa magra e da capacidade para o exercício, aumento da massa gorda (com distribuição predominante no tronco), esteatose hepática, aumento do LDL-colesterol e aumento do risco de doença cardiovascular.[43,88,97-99] A maior morbimortalidade cardiovascular em adultos com DGH deve-se, pelo menos em parte, à alta prevalência de síndrome metabólica nesses pacientes.[97]

Deficiência de gonadotrofinas

A deficiência de gonadotrofinas ocorre de modo precoce no curso do hipopituitarismo. Quando surge antes da puberdade, os pacientes não apresentam os caracteres sexuais secundários. Após esse período, as principais manifestações clínicas na mulher são amenorreia secundária, perda da libido, atrofia mamária, dispareunia, osteoporose e infertilidade. No homem, o quadro clínico caracteriza-se por redução da massa muscular, astenia, atrofia testicular, ginecomastia, redução do líquido ejaculado e azoospermia.[3,43,88]

Deficiência de TSH

Ocorre no momento em que o curso do hipopituitarismo já está bem avançado e tem como manifestações mais marcantes: astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca e descamativa, voz arrastada, hiporreflexia profunda, edema facial, anemia e bradicardia. Entretanto, muitos pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos. Pacientes com deficiência de TSH tendem a ter menor riqueza de sintomas do que aqueles com hipotireoidismo primário. Isso se deve ao fato de que 10 a 15% da função tireoidiana não dependem do TSH.[3,43,48]

Deficiência de ACTH

A deficiência de ACTH leva à perda da estimulação das camadas fasciculada e reticular das glândulas adrenais, o que prejudica a secreção de glicocorticoides (sobretudo o cortisol) e androgênios. A secreção de mineralocorticoides permanece íntegra, pois é regulada principalmente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona; portanto, são incomuns os sintomas referentes a distúrbios hidreletrolíticos graves. As principais manifestações clínicas são fraqueza, astenia, anorexia, perda de peso, hipotensão postural leve, hipoglicemia e, somente em casos mais graves, hiponatremia.[3,43,100]

Deficiência de prolactina

É bastante rara, pois ocorre apenas quando a hipófise anterior é completamente destruída (p. ex., após apoplexia) ou em pacientes com deficiência congênita de prolactina. É raro surgir após cirurgia e radioterapia da região hipotalâmico-hipofisária. Quando presente, está associada à deficiência grave de outros hormônios, e o principal sinal clínico é a incapacidade para a lactação.[3,101]

DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica do paciente com suspeita de hipopituitarismo deve determinar: (1) a presença, o tipo e o grau de deficiência hormonal; (2) a etiologia; e (3) a presença de alterações visuais. Um rastreamento inicial da função hipofisária pode ser realizado a partir das dosagens basais dos hormônios hipofisários e/ou das glândulas-alvo (Quadro 4.7). Geralmente, para o diagnóstico da deficiência de GH e ACTH, fazem-se necessários testes de estímulo, como o teste de tolerância à insulina (ITT) (Quadro 4.8).[1-5,48,102]

Deficiência de TSH

Níveis baixos de TSH e tiroxina (T_4) livre confirmam o diagnóstico de hipotireoidismo central. Entretanto, em alguns indivíduos acometidos, o TSH pode estar normal ou ainda discretamente elevado (em geral, < 10 mUI/ℓ), refletindo um TSH imunologicamente ativo, mas biologicamente inativo.[3,43,48]

Deficiência de LH e FSH

O diagnóstico de hipogonadismo central fica sugerido por níveis baixos de testosterona (em homens) e estradiol (em mulheres), quando os valores de LH e FSH estão baixos ou inapropriadamente normais.[5,48] Não há mais indicação para o teste de estímulo com GnRH.[5,48,88]

Quadro 4.7 Principais características laboratoriais do hipopituitarismo.

Deficiência de GH

- GH basal, IGF-1 e IGFBP-3 baixos ou normais
- Durante ITT, pico de GH < 5 ng/mℓ em crianças e < 3 a 5 ng/mℓ em adultos

Deficiência de ACTH

- ACTH basal: baixo ou normal baixo (< 10 pg/mℓ)
- Cortisol basal < 3 µg/dℓ
- Durante ITT ou após estímulo com ACTH sintético (250 µg), pico de cortisol < 18 µg/dℓ

Deficiência de TSH

- TSH basal: baixo ou normal; às vezes, algo elevado (em geral, < 10 mUI/ℓ)*
- T_4 livre baixo, T_3 normal ou baixo

Deficiência de gonadotrofinas

- LH e FSH basais: baixos ou normais
- Testosterona baixa (em homens) e estradiol baixo (em mulheres)

*TSH biologicamente inativo. IGFBP-3: proteína ligadora de IGF tipo 3; ITT: teste de tolerância à insulina.

Deficiência de ACTH

Em pacientes com manifestações sugestivas de insuficiência adrenal (p. ex., tontura, hipotensão e hipoglicemia), a detecção, em pelo menos duas ocasiões, de cortisol sérico basal matinal < 3 µg/dℓ e níveis de ACTH < 10 a 20 pg/mℓ praticamente confirma o diagnóstico de insuficiência adrenal (IA) secundária. Em contrapartida, no mesmo contexto clínico, um valor > 15 a 18 µg/dℓ virtualmente exclui IA.[48,100] A maioria dos autores recomendam que se faça um teste de estímulo diante de valores de cortisol sérico entre 3 e 5 até 15 a 18 µg/dℓ. O padrão-ouro é o ITT, no qual o cortisol e a glicemia são dosados 30 e 60 minutos após a administração intravenosa de insulina Regular (0,1 U/kg). No ITT, um pico de cortisol < 18 µg/dℓ confirma a IA secundária. Para validar esse teste, é imprescindível que a glicemia caia abaixo de 40 mg/dℓ.[5] O racional do ITT é que a hipoglicemia estimula a secreção de GH e ACTH. Hipoglicemias graves são a complicação mais temida do ITT que, assim, não está recomendado para idosos (> 65 anos) nem pacientes com doença cardiovascular, cerebrovascular ou história de convulsões. Como alternativa mais segura, pode-se utilizar o teste de estímulo com ACTH sintético (Cortrosina), em que se administram 250 µg da substância por via intravenosa ou intramuscular e dosa-se o cortisol sérico após 30 e 60 minutos. Um pico do cortisol < 18 µg/dℓ confirma a IA. Este teste avalia a capacidade do córtex adrenal em responder ao ACTH e foi originalmente designado para o diagnóstico da IA primária. Ele não está indicado nos casos de IA secundária recente (< 2 meses), já que nesta situação o córtex adrenal ainda não atrofiou e pode responder ao estímulo com a Cortrosina.[1,43]Outra opção para os casos de contraindicação ao ITT é o teste de estímulo com o glucagon (GST), que tem menor acurácia (com mais resultados falso-positivos), dura 4 horas e pode causar náuseas, vômitos e cefaleia (ver Quadro 4.8).[1,43,48]

Deficiência de GH

O diagnóstico da DGH é desafiador e mais ainda em adultos, visto que os sintomas são inespecíficos e os níveis basais de GH e IGF-1 são pouco úteis.[102-106] Valores baixos de IGF-1 não confirmam o diagnóstico, sendo observados em outras condições: hipotireoidismo não tratado, mulheres em uso de estrogenoterapia, desnutrição, diabetes melito tipo 1 descompensado e doenças hepáticas crônicas, inclusive doença hepática gordurosa não alcoólica.[97,102,106] Esta última tem sido descrita com frequência crescente entre adultos com DGH e excesso de peso.[97,98] Da mesma forma, em até 30% dos casos de DGH em adultos, os valores do IGF-1 podem se encontrar dentro do limite da normalidade.[48,102] Portanto, na grande maioria dos casos, faz-se necessário dosar GH após testes de estímulo farmacológicos, sendo o ITT ainda considerado o padrão-ouro (ver Quadros 4.8 e 4.9).[103-106] Os testes de estímulo com arginina ou L-dopa deixaram de ser recomendados, já que, por serem secretagogos de GH fracos, eles requerem pontos de corte de GH muito baixos com a utilização de ensaios sensíveis de GH (p. ex., 0,5 ng/mℓ com arginina) para atingir uma especificidade adequada. O GHRH deixou de ser comercializado. Assim, as alternativas atuais ao ITT para adultos com DGH são o GST (já comentado) e, mais recentemente, o teste de estímulo com a *macimorelina* (um potente secretagogo oral do GH), que, nos estudos iniciais, mostrou ter acurácia comparável à do teste arginina + GHRH em adultos com DGH.[102,107] A macimorelina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em dezembro de 2017 como um teste diagnóstico para a DGH em adultos, usando o ponto de corte de 2,8 ng/mℓ para separar os indivíduos normais daqueles com DGH.[102] Contudo, um recente estudo multicêntrico internacional mostrou que o ponto de corte de 5 ng/mℓ teve maior sensibilidade em comparação com 2,8 ng/mℓ (92 *vs*. 87%).[108] A macimorelina já está comercializada nos EUA (Macrilen™), mas tem custo muito elevado.

Quadro 4.8 Testes dinâmicos para a avaliação da função da adeno-hipófise.

Teste	Procedimento	Resposta normal	Efeitos adversos	Contraindicações
ACTH				
Teste de tolerância à insulina (ITT)	Coletar amostras para dosagem do cortisol, basal e 30, 60, 90 e 120 min após a	Pico do cortisol ≥ 18 µg/dℓ	Sudorese, palpitação, tremor; crise convulsiva	Idosos, portadores de doenças vasculares, cardiopatas, indivíduos com

	administração IV de insulina Regular (0,05 a 0,1 U/kg)			história de convulsão
Estímulo com ACTH	Administrar ACTH (250 µg ou 1 µg) IM e dosar cortisol nos tempos 0′, 30′ e 60′	Pico do cortisol ≥ 18 µg/dℓ	Raros	–
GH				
ITT	Coletar amostras para dosagem do GH e glicemia basal e 30, 60, 90 e 120 min após a administração IV de insulina Regular (0,05 a 0,1 U/kg)	Pico do GH > 3 ng/mℓ (em adultos) e > 5 ng/mℓ (em crianças)	Sudorese, palpitação, tremor, crise convulsiva	Idosos, portadores de doenças vasculares, cardiopatas, indivíduos com histórico de convulsão
Teste de estímulo com glucagon	Administrar glucagon 1 mg (1,5 mg, se peso > 90 kg) IM Dosar GH e glicemia nos tempos 0′, 30′, 60′, 90′, 120′, 150′, 180′, 210′ e 240′	• Pico do GH > 3 ng/ml em pacientes com IMC normal (< 25 kg/m2) ou naqueles com sobrepeso (IMC de 25 a 29,9 kg/m2) e alta probabilidade pré-teste • Pico do GH > 1 ng/mℓ em pacientes com sobrepeso e baixa probabilidade pré-teste e naqueles com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m2)	Náuseas, vômitos e cefaleia	–
Teste da macimorelina*	Administrar 0,5 mg/kg VO Dosar GH nos tempos 0′, 30′, 45′, 60′ e 90′	Pico do GH > 2,8 ng/mℓ	Disgeusia, cefaleia, tontura, náuseas, diarreia, sintomas gripais	–

*Não disponível no Brasil em 2020. Obs.: durante o ITT, para adequada resposta, é necessário que ocorra glicemia < 40 mg/dℓ. IMC: índice de massa corporal; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; VO: via oral. Adaptado de Toogood e Stewart, 2008;[3] Chung et al., 2018;[48] Yuen, 2018.[102]

Quadro 4.9 Pontos de corte de hormônio do crescimento (GH) (µg/ℓ) recomendados por diferentes diretrizes de consenso para o diagnóstico da deficiência de GH em adultos.

Teste	GRS (2007)[104]	AACE (2009)[103]	ES (2011)[105]	AACE (2019)[106]
ITT	< 3,0	≤ 5,0	< 3,0 a 5,0	≤ 5,0
GHRH-arginina				
• IMC < 25 kg/m^2	< 11,0	≤ 11,0	< 11,0	Sem recomendação (GHRH não mais comercialmente disponível nos EUA)
• IMC 25 a 30 kg/m^2	< 8,0	≤ 8,0	< 8,0	
• IMC ≥ 30 kg/m^2	< 4,0	≤ 4,0	< 4,0	
Glucagon				
• IMC < 25 kg/m^2	< 3,0	≤ 3,0	< 3,0	≤ 3,0
• IMC 25 a 30 kg/m^2	< 3,0	≤ 3,0	< 3,0	≤ 3,0* ou ≤ 1,0**
• IMC ≥ 30 kg/m^2	< 3,0	≤ 3,0	< 3,0	≤ 1,0
Macimorelina	Comercialmente indisponível em 2007	Comercialmente indisponível em 2009	Comercialmente indisponível em 2011	≤ 2,8
Arginina	Não recomendada para ser usada	≤ 0,4	Não recomendada para ser usada	Não recomendada para ser usada

*Ponto de corte de GH ≤ 3,0 µg/ℓ para pacientes com alta probabilidade pré-teste. **Ponto de corte de GH ≤ 1,0 µg/ℓ para pacientes com baixa probabilidade pré-teste. GRS: Growth Hormone Research Society; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ES: Endocrine Society; ITT: teste de tolerância à insulina; IMC: índice de massa corporal. Adaptado de Yuen, 2018.[102]

Como mostrado no Quadro 4.9, entre as sociedades médicas, não há consenso para os pontos de corte do GH nos diferentes testes. Nas recentemente publicadas diretrizes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE),[106] foi proposto que, em adultos, picos de GH ≤ 5 ng/mℓ no ITT e ≤ 2,8 ng/mℓ após macimorelina são indicativos de DGH. Para o GST, os pontos de corte propostos foram de 1 a 3 ng/mℓ, na dependência do índice de massa corporal (IMC) e do *status* de probabilidade pré-teste (ver Quadro 4.9).

Por outro lado, é preciso atentar também ao fato de que, em certas condições, existe uma menor resposta do GH aos testes de estímulo, como no hipotireoidismo não tratado e na obesidade.[91,107] Da mesma forma, níveis baixos de IGF-1 em pacientes com deficiência de três ou mais hormônios hipofisários já são suficientes para o diagnóstico de DGH.[102,106]

Resumo

Hipopituitarismo refere-se à deficiência de um ou mais hormônios produzidos pela adeno-hipófise. Pode ser congênito ou, mais comumente, adquirido. Está associado a excesso de mortalidade, para o qual contribuem tanto a deficiência de ACTH quanto a reposição excessiva de glicocorticoide. O início do hipopituitarismo pode ser agudo ou insidioso, e a causa mais comum na idade adulta é adenoma hipofisário

ou seu tratamento com cirurgia ou radioterapia. Causas adicionais incluem traumatismo cranioencefálico e outras doenças da região selar (p. ex., hipofisite, tuberculose, sarcoidose, metástases, craniofaringioma etc.). Hipopituitarismo é diagnosticado com base em amostras de sangue basais (dosagem de TSH, hormônios tireoidianos, LH, FSH e hormônios sexuais) para avaliação dos eixos tireotrófico e gonadotrófico. O mesmo se aplica para a dosagem da deficiência de prolactina. Em contraste, para o diagnóstico de deficiência de GH ou ACTH, testes dinâmicos, particularmente o teste de tolerância à insulina (ITT), são necessários na maioria casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: expanding the cause of hypopituitarism. Eur J Endocrinol. 2017; 176:R269-82.
2. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary. 2006; 9:335-42.
3. Toogood AA, Stewart SM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:235-61.
4. Parks JS. Congenital hypopituitarism. Clin Perinatol. 2018; 45:75-91.
5. Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. Curr Opin Pediatr. 2019; 31:531-6.
6. Dattani MT. Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. Horm Res. 2004; 62(Suppl 3):1-13.
7. de Graaff LC, Argente J, Veenma DC et al. PROP1, HESX1, POU1F1, LHX3 and LHX4 mutation and deletion screening and GH1 P89 l and IVS3+1/+2 mutation screening in a Dutch nationwide cohort of patients with combined pituitary hormone deficiency. Horm Res Paediatr. 2010; 73:363-71.
8. Turton JP, Mehta A, Raza J et al. Mutations within the transcription factor PROP1 are rare in a cohort of patients with sporadic combined pituitary hormone deficiency (CPHD). Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63:10-8.
9. Pfaffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25:43-60.
10. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. Early Hum Dev. 2009; 85:705-12.
11. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH et al. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. J Endocrinol Invest. 2015; 38:1-12.
12. Bottner A, Keller E, Kratzsch J et al. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:5256-65.
13. Reynaud R, Saveanu A, Barlier A et al. Pituitary hormone deficiencies due to transcription factor gene alterations. Growth Horm IGF Res. 2004; 14:442-8.
14. Reynaud R, Castinetti F, Galon-Faure N et al. Genetic aspects of growth hormone deficiency. Arch Pediatr. 2011; 18:696-706.
15. Arroyo A, Pernasetti F, Vasilyev VV et al. A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57:283-91.
16. Kiess W, Kratzsch J, Kruis T et al. Genetics of human stature: insight from single gene disorders. Horm Res Paediatr. 2011; 76(Suppl 3):11-3.
17. Osorio MG, Marui S, Jorge AA et al. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:5076-84.
18. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2200-6.
19. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. Nat Genet. 1998; 19:125-33.
20. McNay DE, Turton JP, Kelberman D et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septooptic dysplasia and hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:691-7.
21. Cruz JB, Nunes VS, Clara SA et al. Molecular analysis of the PROP1 and HESX1 genes in patients with septo-optic dysplasia and/or pituitary hormone deficiency. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54:482-7.
22. Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS et al. Four novel mutations of the LHX3 gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1909-19.
23. Kim SS, Kim Y, Shin YL et al. Clinical characteristics and molecular analysis of PIT1, PROP1, LHX3, and HESX1 in combined pituitary hormone deficiency patients with abnormal pituitary MR imaging. Horm Res. 2003; 60:277-83.
24. Hasegawa T, Fukami M, Sato N et al. Testicular dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46,XY patient with a heterozygous inactive mutation of steroidogenic factor-1. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:5930-5.
25. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA et al. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. N Engl J Med. 2007; 357:897-904.
26. Lofrano-Porto A, Casulari LA, Nascimento PP et al. Effects of follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin on gonadal steroidogenesis in two siblings with a follicle-stimulating hormone beta subunit mutation. Fertil Steril. 2008; 90:1169-74.
27. Kiess W, Kratzsch J, Kruis T et al. Genetics of human stature: insight from single gene disorders. Horm Res Paediatr. 2011; 76(Suppl 3):11-3.
28. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK et al. Recent advances in central congenital hypothyroidism. J Endocrinol. 2015; 227:R51-71.
29. Brue T, Quentien MH, Khetchoumian K et al. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. BMC Med Genet. 2014; 15:139.

30. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE et al. Elevated fasting plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1718-26.
31. Young J, Xu C, Papadakis GE et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Rev. 2019; 40:669-710.
32. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. Metabolism. 2018; 86:124-34.
33. Kim SH. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: past, present, and future. Endocrinol Metab (Seoul). 2015; 30:456-66.
34. Nimri R, Lebenthal Y, Lazar L et al. A novel loss-of-function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E536-45.
35. Gach A, Pinkier I, Szarras-Czapnik M et al. Expanding the mutational spectrum of monogenic hypogonadotropic hypogonadism: novel mutations in ANOS1 and FGFR1 genes. Reprod Biol Endocrinol. 2020; 18:8.
36. Nolt D, Saad R, Kouatli A. Survival with hypopituitarism from congenital syphilis. Pediatrics. 2002; 109:e63.
37. Moon WJ, Porto L, Lanfermann H et al. Agenesis of internal carotid artery associated with congenital anterior hypopituitarism. Neuroradiology. 2002; 44:138-42.
38. Den Ouden DT, Kroon M, Hoogland PH et al. A 43-year-old male with untreated panhypopituitarism due to absence of the pituitary stalk: from dwarf to giant. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:5430-4.
39. Brodsky MC, Atreides SP, Fowlkes JL et al. Optic nerve aplasia in an infant with congenital hypopituitarism and posterior pituitary ectopia. Arch Ophthalmol. 2004; 122:125-6.
40. Pierre-Filho PT, Limeira-Soares PH, Marcondes AM. Morning glory syndrome associated with posterior pituitary ectopia and hypopituitarism. Acta Ophthalmol Scand. 2004; 82:89-92.
41. Bergman JE, Janssen N, Hoefsloot LH et al. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. J Med Genet. 2011; 48:334-42.
42. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:3888-921.
43. Alaxandraki KI, Grossman A. Management of hypopituitarism. J Clin Med. 2019; 8:2153.
44. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50:703-13.
45. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. Endocr Dev. 2009; 15:1-24.
46. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OMN. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:2330-40.
47. Vilar L, Naves LA, Gadelha M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2003; 47:347-57.
48. Chung TT, Koch CA, Monson JP. Hypopituitarism. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018.
49. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:574-80.
50. Layden BT, Dubner S, Toft DJ et al. Primary CNS lymphoma with bilateral symmetric hypothalamic lesions presenting with panhypopituitarism and diabetes insipidus. Pituitary. 2011; 14:194-7.
51. Glezer A, Paraiba DB, Bronstein MD. Rare sellar lesions. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:195-211.
52. Yonezawa K, Shirataki K, Sakagami Y et al. Panhypopituitarism induced by cholesterol granuloma in the sellar region – case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2003; 43:259-62.
53. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M et al. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. Pituitary. 2013; 16:270-4.
54. Larkin S, Karavitaki N, Ansorge O. Rathke's cleft cyst. Handb Clin Neurol. 2014; 124:255-69.
55. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59:259-64.
56. Nawar RN, Abdel Mannan D et al. Pituitary tumor apoplexy: a review. J Intensive Care Med. 2008; 23:75-90.
57. Dan NG, Feiner RI, Houang MT et al. Pituitary apoplexy in association with lymphocytic hypophysitis. J ClinNeurosci. 2002; 9:577-80.
58. Soares DV, Conceição FL, Vaisman M. Clinical, laboratory and therapeutics aspects of Sheehan's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:872-8.
59. Roberts DM. Sheehan's syndrome. Am Fam Phys. 1988; 37:223-7.
60. Cenac A, Bianchi G, Gueho C. Pregnancy in Sheehan's syndrome. 4 pregnancies in 2 Nigerian women. Ann Med Int (Paris). 1989; 140:424-6.
61. Robertson JC. A case of hypopituitarism associated with sickle cell trait. Guys Hosp Rep. 1972; 121:223-6.
62. Gondim J, Schops M, Ferreira E. Hypopituitarism and amenorrhea-galactorrhea syndrome caused by thrombosis of both internal carotid artery and giant intrasellar aneurysm: case report. Arq Neuropsiquiatr. 2004; 62:158-61.
63. Karamouzis I, Pagano L, Prodam F et al. Clinical and diagnostic approach to patients with hypopituitarism due to traumatic brain injury (TBI), subarachnoid hemorrhage (SAH), and ischemic stroke (IS). Endocrine. 2016; 52:441-50.
64. da Silva BS, Bonin C, Bueno CB et al. Primary antiphospholipid syndrome and panhypopituitarism: a unique presentation. Acta Reumatol Port. 2012; 37:272-5.
65. Lower EE, Weiss KL. Neurosarcoidosis. Clin Chest Med. 2008; 29:475-92.
66. Santoro SG, Guida AH, Furioso AE et al. Panhypopituitarismdue to Wegener'sgranulomatosis. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:481-5.
67. Lewis AS, Courtney CH, Atkinson AB. All patients with "idiopathic" hypopituitarism should be screened for hemochromatosis. Pituitary. 2009; 12:273-5.

68. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP et al. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. Trends Endocrinol Metab. 2007; 18:252-7.
69. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. J Pediatr. 2004; 144:344-50.
70. Sharma MC, Arora R, Mahapatra AK et al. Intrasellar tuberculoma – an enigmatic pituitary infection: a series of 18 cases. Clin Neurol Neurosurg. 2002; 102:72-7.
71. Colli ML, Migowski W Jr, Czepielewski MA et al. Pituitary abscess simulating apoplexy. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50:1122-6.
72. Tanriverdi F, Alp E, Demiraslan H et al. Investigation of pituitary functions in patients with acute meningitis: a pilot study. J Endocrinol Invest. 2008; 31:489-91.
73. Sanchez JF, Olmedo MC, Pascua FJ et al. Diabetes insipidus as a manifestation of cerebral toxoplasmosis in an AIDS patient. Rev Neurologique. 2000; 30:939-40.
74. Hamdeh S, Abbas A, Fraker J et al. Intracranial toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in an immunocompromised patient. Am J Emerg Med. 2015; 33:1848.
75. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Hypophysitis: diagnosis and treatment. Eur J Endocrinol. 2018; 179:R151-63.
76. Chiloiro S, Capoluongo ED, Tartaglione T et al. The changing clinical spectrum of hypophysitis. Trends Endocrinol Metab. 2019; 30:590-602.
77. Batista RL, Ramos LS, Cescato VA et al. Thickened pituitary stalk associated with a mass in the sphenoidal sinus: an alarm to a suspect hypophysitis by immunoglobulin G4? Int Arch Otorhinolaryngol. 2015; 19:273-6.
78. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune check point inhibitors-induced hypophysitis. Eur J Endocrinol. 2019; 181:R107-18.
79. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. Pituitary. 2016; 19:82-92.
80. Caputo M, Mele C, Prodam F et al. Clinical picture and the treatment of TBI-induced hypopituitarism. Pituitary. 2019; 22:261-9.
81. Karaca Z, Tanrıverdi F, Ünlühızarcı K et al. GH and pituitary hormone alterations after traumatic brain injury. Prog Mol Biol Transl Sci. 2016; 138:167-91.
82. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K et al. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2105-11.
83. Kokshoorn NE, Wassenaar, MJ, Biermasz NR et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. Eur J Endocrinol. 2010; 162:11-8.
84. Emelifeonwu JA, Flower H, Loan JJ et al. Prevalence of anterior pituitary dysfunction twelve months or more following traumatic brain injury in adults: a systematic review and meta-analysis. J Neurotrauma. 2020; 37:217-26.
85. Kelestimur F, Tanriverdi F, Atmaca H et al. Boxing as a sport activity associated with isolated GH deficiency. J Endocrinol Investig. 2004; 27:RC28-32.
86. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kocyigit I et al. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. Ann Intern Med. 2008; 148:827-31.
87. Kelly DF, Chaloner C, Evans D et al. Prevalence of pituitary hormone dysfunction, metabolic syndrome, and impaired quality of life in retired professional football players: a prospective study. J Neurotrauma. 2014; 31:1161-71.
88. Hayes F, Dwyer A, Pitteloud N. Hypogonadotropic hypogonadism (HH) and gonadotropin therapy. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000-2013.
89. Zheng R, Cao L, Cao W et al. Risk factors for hypogonadism in male patients with type 2 diabetes. J Diabetes Res. 2016; 2016:5162167.
90. Godoy-Matos AF, Moreira RO, Guedes EP. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003; 47:410-21.
91. Rose SR, Schreiber RE, Kearney NS et al. Hypothalamic dysfunction after chemotherapy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17:55.
92. Insel JR, Dhanjal N. Pituitary infarction resulting from intranasal cocaine abuse. Endocr Pract. 2004; 10:478-82.
93. James E, Kelkar PN. Hypopituitarism after viperine bite. J Assoc Physicians. India. 2001; 49:937-8.
94. Dunlop KA, Woodman D, Carson DJ. Hypopituitarism following cerebral oedema with diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child. 2002; 87:337-8.
95. Ozdemir A, Seymen P, Yurekli OA et al. Transient hypothalamic hypothyroidism and diabetes insipidus after electrical injury. South Med J. 2002; 95:467-8.
96. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited.J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:1532-40.
97. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. Growth Horm IGF Res. 2008; 18:1-16.
98. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. Eur J Endocrinol. 2011; 165:881-9.
99. Carvalho-Furtado ACL, Carvalho-Louro DM, Reggatieri NAT et al. Transient elastography and controlled attenuation parameter (CAP) in the assessement of liver steatosis in severe adult growth hormone deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:364.
100. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. Baillières Clin Endocrinol Metab. 1985; 14:947-76.
101. Mukherjee A, Murray RD, Columb B et al. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic–pituitary axis. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 59:743-8.
102. Yuen KCJ. Growth hormone stimulation tests in assessing adult growth hormone deficiency. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018.
103. Cook DM, Yuen KC, Biller BM et al.; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients – 2009 update. Endocr Pract. 2009; 15(Suppl 2):1-29.

104. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007; 157:695-700.

105. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1587-609.

106. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019; 25:1191-232.

107. Garcia JM, Swerdloff R, Wang C et al. Macimorelin (AEZS-130)-stimulated growth hormone (GH) test: validation of a novel oral stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:2422-9.

108. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M et al. Macimorelin as a diagnostic test for adult GH deficiency. J Clin. Endocrinol. Metab. 2018; 103:3083-93.

5

Tratamento do Hipopituitarismo na Vida Adulta

Cesar Luiz Boguszewski

INTRODUÇÃO

O hipopituitarismo decorre da produção deficiente de um ou mais hormônios secretados pela porção anterior da glândula hipófise (adeno-hipófise), causada por doenças congênitas ou adquiridas que acometem a hipófise e/ou o hipotálamo. Tem incidência anual de aproximadamente 42 novos casos por milhão de habitantes, com prevalência entre 290 e 455 casos por milhão de habitantes. Entretanto, esses números são subestimados, particularmente pelo não reconhecimento de inúmeros casos resultantes de traumatismo craniano, hemorragia subaracnóidea, irradiação cerebral para tumores não hipofisários e processos autoimunes.[1-4]

O hipopituitarismo se associa a redução na qualidade de vida, significativas morbidades e aumento da mortalidade – especialmente no sexo feminino – em consequência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.[5,6] Existem inúmeras explicações possíveis para a maior mortalidade observada em relação à população geral, incluindo doença de base, radioterapia prévia e desenvolvimento de novos tumores cerebrais, assim como falta de tratamento ou tratamento inadequado das deficiências hormonais *per se*. Neste aspecto, a insuficiência estrogênica não tratada e as crises adrenais em situações de estresse ou na vigência de infecções intercorrentes têm sido especialmente associadas a maior mortalidade.[6,7] A morbimortalidade elevada e a cronicidade do quadro ressaltam a importância do tratamento e do monitoramento adequados por toda a vida dos pacientes diagnosticados com hipopituitarismo.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

Os hormônios hipofisários apresentam secreção pulsátil e ritmos secretórios que variam com uma gama enorme de fatores. Por esse motivo, não é possível a reposição fisiológica dos hormônios hipofisários no tratamento do hipopituitarismo, que é feito quase sempre mediante a substituição dos hormônios dos órgãos-alvo. A exceção é o tratamento com hormônio do crescimento (GH), embora este também não reproduza a fisiologia normal.[8] O Quadro 5.1 resume os princípios gerais da terapia de reposição hormonal no paciente adulto com hipopituitarismo. A ordem de aparecimento dos déficits hormonais, suas amplitudes, combinações e eventuais reversibilidades variam com a etiologia de cada caso. Dependendo da deficiência hormonal a ser tratada, os objetivos e as abordagens terapêuticas podem variar de acordo com fatores como sexo e faixa etária, custo e disponibilidade das medicações, além de preferências do paciente, conforme detalhado a seguir. Mais importante, entretanto, é o conhecimento das inúmeras interações fisiológicas existentes entre os eixos hipofisários, que são modificadas no hipopituitarismo e afetadas de várias maneiras pelo tratamento (Figura 5.1). Os principais objetivos da terapia do hipopituitarismo são o alívio dos sintomas, a melhora nos diferentes aspectos relacionados com a qualidade de vida e a normalização ou redução das morbidades e das taxas de mortalidade associadas à enfermidade.[8]

Deficiência de GH

Os objetivos, o monitoramento e os resultados esperados do tratamento de reposição com GH humano recombinante (rhGH) no hipopituitarismo variam com a fase da vida em que ele é utilizado.[9] Nas crianças com deficiência de GH

(DGH), o objetivo é aumentar o crescimento linear, normalizar a velocidade de crescimento e levar o indivíduo a alcançar uma estatura final dentro do seu alvo familiar. A resposta é influenciada pelo início precoce, pela adesão e pela duração da terapia com rhGH, assim como pela altura no início do tratamento e no início da puberdade. O acompanhamento da curva de crescimento é, assim, a melhor maneira de monitorar o tratamento.[9]

Quadro 5.1 Princípios gerais de doses e monitoramento da terapia de reposição hormonal do paciente adulto com hipopituitarismo.

Hormônio	Reposição	Dose habitual	Monitoramento
GH	GH humano recombinante (rhGH)	Dose inicial: 0,1 a 0,3 mg/dia (0,45 a 0,9 UI/dia) SC à noite, com titulação até dose de manutenção (média de 0,43 mg/dia para homens e 0,53 mg/dia para mulheres)	Resposta clínica Composição corporal Qualidade de vida Perfil metabólico IGF-1 (mediana-limite superior)
ACTH	Hidrocortisona	10 a 20 mg/dia VO, 2 a 3 tomadas	Resposta clínica (observar sinais de sub e superdosagem) Cartão de alerta ou bracelete
	Acetato de cortisona	15 a 25 mg/dia VO, 2 a 3 tomadas	
	Prednisona	2,5 a 7,5 mg/dia VO, 1 a 2 tomadas	
TSH	Levotiroxina sódica	Dose inicial: 25 a 100 µg/dia VO, 1 tomada, com titulação até dose de manutenção [0,7 a 1,6 µg/kg/dia (50 a 200 µg/dia)]	T_4 livre (terço superior)
LH e FSH (sexo masculino)	Testosterona	Cipionato de testosterona: 200 mg IM, durante 2 a 4 semanas Ésteres de testosterona: 250 mg IM, durante 2 a 4 semanas Undecanoato de testosterona: 1.000 mg IM, durante 3 meses Solução tópica a 2%: 60 a 120 mg/dia Gel: 25 a 100 mg/dia	Resposta clínica Testosterona total Hematócrito PSA (> 45 anos) Perfil metabólico e hepático
LH e FSH (sexo feminino)	Estrogênio	Estrogênios conjugados: 0,3 a 1,25 mg/dia VO Estradiol micronizado: 1 a 2 mg/dia VO Etinilestradiol: 0,01 a 0,03 mg/dia VO Valerato de estradiol: 2 mg/dia VO Estrogênios transdérmicos: 25 a 50 µg, 2 vezes/semana	Resposta clínica Perfil metabólico e hepático Perfil cardiovascular Exames ginecológicos

		Estrogênio em gel hemi-hidratado: 0,5 a 1,5 g/dia	
	Progesterona	Medroxiprogesterona: 2,5 a 10 mg/dia VO* Progesterona micronizada: 100 a 200 mg/dia VO* Noretindrona: 0,35 mg/dia VO* Gestodeno: 0,75 mg/dia VO* Levonorgestrel: 0,075 mg/dia VO*	

*7 a 10 dias do ciclo estrogênico. GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; TSH: hormônio tireoestimulante; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculestimulante; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; T_4: tiroxina; PSA: antígeno prostático específico; SC: via subcutânea; VO: via oral; IM: via intramuscular.

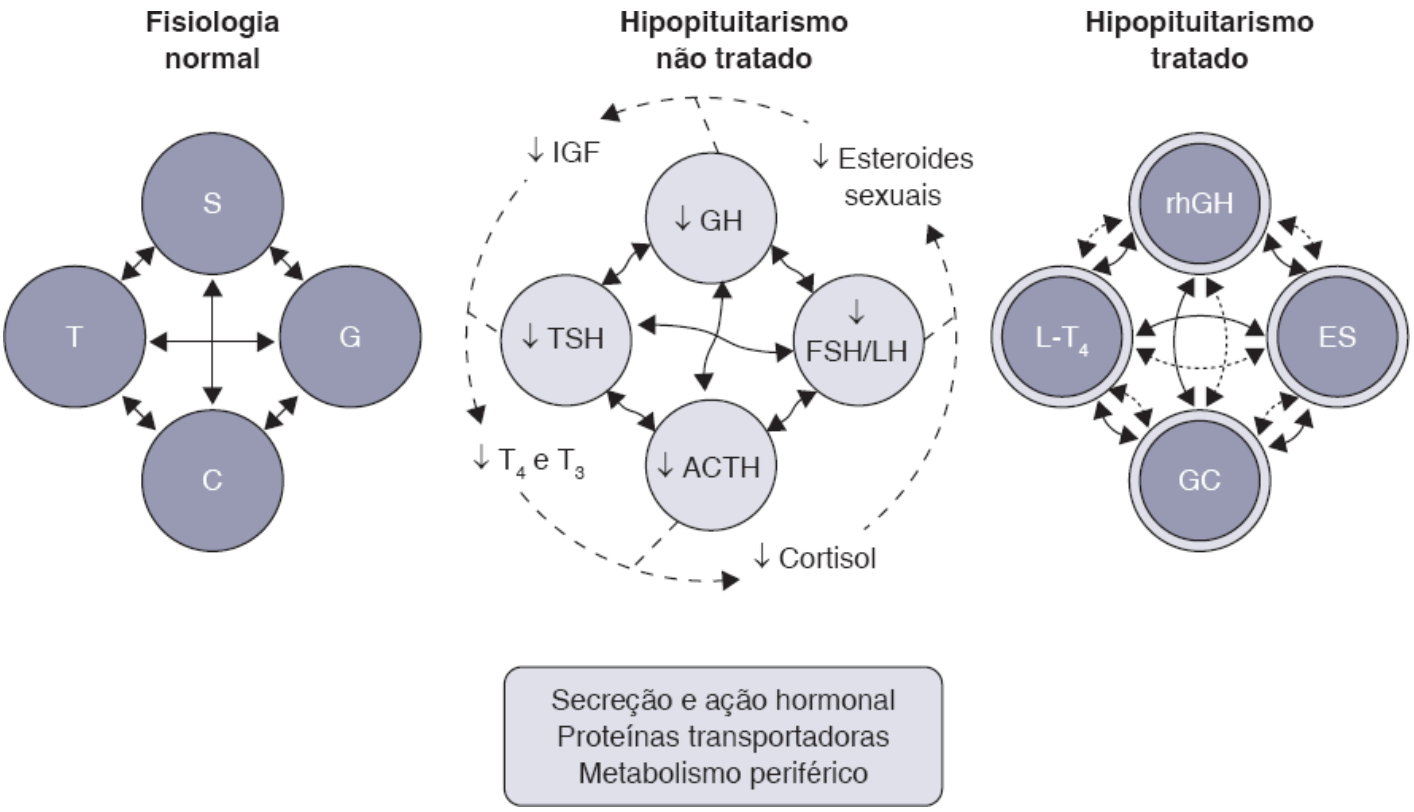


Figura 5.1 Representação esquemática demonstrando as interações entre os eixos somatotrófico (S), gonadotrófico (G), corticotrófico (C) e tireotrófico (T). À esquerda, fisiologia normal: os diferentes eixos se inter-relacionam (*setas*), influenciando a secreção e a ação biológica dos diferentes componentes de cada eixo, suas ligações a proteínas transportadoras e seu metabolismo periférico. Ao centro, hipopituitarismo não tratado: cada deficiência hormonal hipofisária e a consequente redução na produção dos hormônios dos órgãos-alvo promovem modificações fisiológicas que afetam não apenas seus próprios eixos, mas também os demais eixos a nível periférico (*setas tracejadas*) ou central (*setas contínuas*). À direita, hipopituitarismo tratado: a reposição hormonal busca normalizar os níveis hormonais circulantes, mas não restaura a fisiologia normal dos eixos hipofisários (*setas contínuas*), e cada tratamento promove modificações nos outros eixos hipofisários (*setas tracejadas*). GH: hormônio do crescimento; FSH: hormônio foliculestimulante; LH: hormônio luteinizante; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; TSH: hormônio tireoestimulante; rhGH: GH humano recombinante; ES: esteroides sexuais; GC: glicocorticoides; L-T_4: levotiroxina.

A terapia com rhGH deve ser continuada na fase de transição para a vida adulta nos pacientes que persistam com DGH, especialmente naqueles sintomáticos, com baixa massa óssea para a idade e alterações na composição corporal. Nestes casos, o esquema deve seguir o padrão da reposição na vida adulta, com doses menores e não calculadas por peso corporal, e monitoramento por dosagens de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). A normalização da

composição corporal e a obtenção do pico de massa óssea devem ser acompanhadas anualmente ou a cada 2 anos, utilizando-se a absorciometria de dupla energia de raios X (DXA).[10,11]

Nos adultos, a dose inicial de rhGH é de 0,1 a 0,4 mg/dia (0,45 a 1,2 UI/dia), administrada por via subcutânea ao deitar, sem relação com o peso corporal. Nas deficiências hormonais combinadas, o ideal é começar a reposição com rhGH somente quando os outros déficits já estiverem adequadamente tratados. Na fase de titulação, a dose de rhGH é ajustada a cada 4 a 6 semanas de acordo com eventos adversos e os níveis séricos de IGF-1, que devem ser mantidos entre o valor médio e o limite superior da faixa de referência ajustada para a idade do paciente. Os ajustes consistem em variação da dose de 0,1 a 0,2 mg/dia para mais ou para menos. Ao se alcançar a dose de manutenção, o monitoramento com IGF-1 pode ser semestral ou anual.[12] A dose de manutenção tem grande variabilidade individual, sendo maior nas mulheres, nos pacientes jovens e nos obesos, com doses médias de 0,43 mg/dia nos homens e 0,53 mg/dia nas mulheres.[13] No Brasil, o rhGH está atualmente regulamentado para tratamento do hipopituitarismo em crianças e adultos na rede pública pela Portaria nº 28, de 30 de novembro de 2018.[14] Formulações injetáveis para uso semanal ou quinzenal vêm sendo testadas para potencialmente melhorar a adesão de crianças e adultos ao tratamento com GH.[15]

Recomenda-se que as mulheres que façam uso concomitante de terapia estrogênica deem preferência às preparações transdérmicas (gel ou adesivos), pois o estrogênio oral antagoniza os efeitos do GH, tornando necessário o emprego de doses muito mais altas de rhGH, o que reduz a eficácia e eleva significativamente o custo do tratamento.[16] O monitoramento terapêutico inclui também avaliação anual da composição corporal e da massa óssea mediante dados antropométricos, bioimpedância e/ou DXA; acompanhamento do perfil metabólico e cardiovascular; e avaliação da qualidade de vida, que pode ser feita de modo genérico ou por questionário específico, já validado no Brasil.[17] É importante atentar para o aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência adrenal e hipotireoidismo e monitorar os níveis séricos de cortisol e tiroxina (T_4) livre, pois quadros subclínicos de deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio tireoestimulante (TSH) podem se manifestar com o início do tratamento com rhGH.[8,11-13] Diversos estudos mostraram que o uso do rhGH causa redução do T_4 livre, associada ou não à elevação dos níveis de T_3. Assim, 36 a 47% dos pacientes previamente eutireóideos podem necessitar da reposição de levotiroxina após a introdução do rhGH.[11-13] Na deficiência de GH, observa-se aumento da atividade da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (HSD11B1), enzima que converte a inativa cortisona em cortisol. Com a reposição de rhGH, cessa a hiperatividade da HSD11B1 e o hipocortisolismo pode tornar-se evidente.[8,11-13]

Os efeitos colaterais mais frequentes em adultos são cefaleia, artralgias, mialgias, síndrome do túnel do carpo e edema de extremidades.[18] Esses efeitos são dose-dependentes e têm relação com a retenção hídrica provocada pelo GH. Nos adultos, o início do tratamento com doses baixas, não relacionadas com o peso corporal e progressivamente tituladas até a dose de manutenção, minimiza muito o aparecimento dos efeitos adversos.[8,11-13,18] As contraindicações absolutas para o tratamento com rhGH são doença maligna ativa, hipertensão intracraniana benigna e retinopatia diabética proliferativa.[8,11-13] Não há contraindicação para seu uso em diabéticos, mas deve-se intensificar o monitoramento mediante dosagens de glicemia de jejum e hemoglobina glicada nos pacientes com mais de 60 anos de idade, nos obesos e naqueles com história familiar de diabetes melito tipo 2.[18] De modo similar, não há evidência de recorrência de lesões hipofisárias ou doenças neoplásicas ou do surgimento de novos tumores com o tratamento.[19] Por esse motivo, o rastreamento de neoplasias na população adulta em tratamento ou previamente tratada com rhGH deve seguir os procedimentos-padrão recomendados para a população geral.[18,19]

Deficiência de ACTH | Insuficiência adrenal secundária ou terciária

Em contraste com a insuficiência adrenal primária, não há comprometimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona nos quadros de insuficiência adrenal central por deficiência de ACTH.[20] Por isso, não há necessidade de reposição de mineralocorticoides nessas situações. Os quadros agudos, como na apoplexia hipofisária, podem colocar o paciente em risco de morte por crise adrenal (hipotensão, hipoglicemia e choque). Esses casos podem ser agravados por vômitos, fadiga extrema e hiponatremia.[21] Nos casos crônicos, a instalação é mais insidiosa, e alguns pacientes com formas brandas de deficiência de ACTH comprovada laboratorialmente são assintomáticos e podem permanecer estáveis clinicamente mesmo sem reposição de glicocorticoides, mas devem ser sempre alertados e orientados sobre o risco de crise adrenal em situações de estresse.[1,2,8,20] Os pacientes com insuficiência adrenal devem ser sempre orientados a levar consigo um cartão de alerta, bracelete ou corrente, com informações sobre sua doença e a possibilidade de crise adrenal, e devem ter facilmente disponível uma preparação de corticosteroide injetável para uso emergencial. Tais medidas são de fundamental

importância e devem ser cuidadosamente enfatizadas pelo médico ou profissional de saúde em todas as consultas ambulatoriais.[8]

O objetivo do tratamento é repor, do modo mais fisiológico possível, a menor dose de glicocorticoide que mantenha o paciente livre dos sintomas de insuficiência adrenal e sem os riscos do hipercortisolismo iatrogênico. Para tanto, é importante lembrar que a produção fisiológica diária de cortisol em indivíduos sadios é de cerca de 5 a 10 mg/m^2 de área corporal, correspondendo à dose de reposição de aproximadamente 15 a 20 mg/dia de hidrocortisona.[22]Em crianças, a dose diária calculada de hidrocortisona oral fica entre 10 e 24 mg/m^2 para o tratamento de reposição. Com o tratamento prolongado, mesmo doses suprafisiológicas modestas podem provocar obesidade visceral, aumento de pressão arterial, dislipidemia, perda acentuada de massa óssea e fraturas vertebrais, além de potencial impacto negativo sobre a mortalidade.[23,24]

Há várias preparações e esquemas terapêuticos para reposição de glicocorticoides. Um dos esquemas mais comumente utilizados é com a hidrocortisona por via oral, na dose de 20 mg/dia, administrada da seguinte maneira: 10 mg ao acordar pela manhã, 5 mg ao meio-dia e 5 mg no final da tarde. Muitos autores acreditam que 2 tomadas diárias resultem em níveis muitos baixos de cortisol no final da tarde e à noite, com piora na qualidade de vida dos pacientes.[1,2,8,20] No entanto, alguns pacientes podem evoluir bem com doses de 10 mg/dia ou com 2 tomadas diárias, e o tratamento precisa ser individualizado. Doses diárias superiores a 20 mg de hidrocortisona ou equivalente têm se associado a sinais e sintomas de hipercortisolismo e, portanto, não devem ser rotineiramente empregadas.[23] Na Europa, já foi aprovada uma formulação de hidrocortisona que procura replicar o ritmo circadiano do cortisol, isto é, níveis maiores pela manhã ao acordar que vão decaindo progressivamente ao longo do dia, fornecendo aos pacientes um tratamento substitutivo mais fisiológico. O comprimido modificado, tomado em dose única pela manhã ao acordar, possui uma camada externa que promove a liberação imediata de hidrocortisona após a ingestão do medicamento, e uma porção central, que permite a liberação de menores quantidades do fármaco de modo progressivo ao longo do dia.[24]

Outra opção terapêutica é o acetato de hidrocortisona, que é metabolizado para cortisol, com início de ação mais lento e atividade biológica mais prolongada que a hidrocortisona. Ele é usado em doses orais diárias de 15 a 25 mg (15 a 20 mg/m^2/dia) em 2 ou 3 tomadas. A prednisona também é utilizada e, devido à sua meia-vida maior, pode ser administrada em dose única pela manhã, variando de 2,5 a 5 mg, ou dividida em 2 tomadas diárias (2/3 pela manhã e 1/3 no meio da tarde), com doses de até 7,5 mg/dia.[8,20]

As doses de glicocorticoides podem necessitar de ajustes nos pacientes que iniciam tratamento com rhGH. Na verdade, como visto anteriormente, o início de tratamento com rhGH pode tornar clínica uma insuficiência adrenal secundária não diagnosticada previamente, pois o GH suprime a conversão da cortisona para cortisol (via redução da atividade da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo I).[25] Qualquer ajuste neste e em outros casos depende de avaliação clínica, uma vez que nenhuma dosagem hormonal (cortisol sérico ou salivar, cortisol livre urinário, ACTH) é útil para monitorar o tratamento. Nas situações de estresse, como doenças infecciosas agudas, gastrenterites, traumatismos e cirurgias de médio e grande porte, o paciente deve dobrar ou triplicar a dose de glicocorticoide oral ou fazer reposição por via parenteral. Se houver qualquer sinal de crise adrenal aguda, devem ser administrados 50 a 100 mg de hidrocortisona intravenosa ou intramuscular; dependendo da situação, essa dose será repetida outras vezes na evolução até a resolução da crise adrenal e de seu fator desencadeante.[1,2,8,20]

A reposição de deidroepiandrosterona (DHEA) em mulheres para correção da insuficiência androgênica também não é feita rotineiramente, pela falta de preparações farmacêuticas confiáveis e de dados sobre eficácia e segurança.[8,26] Da mesma maneira, existem poucos estudos sobre a eficácia e a segurança da reposição de testosterona para correção de sinais e sintomas de insuficiência androgênica feminina, além de não ser aprovada em bula para esta finalidade terapêutica.[26,27] Assim, o tratamento da insuficiência androgênica feminina permanece como um grande desafio terapêutico, devendo sempre ser individualizado e realizado de comum acordo com a paciente, após orientação cuidadosa sobre os eventuais benefícios na libido e na qualidade de vida, não totalmente corroborados por estudos controlados, e sobre os eventuais riscos de eventos adversos masculinizantes, elevação do hematócrito, alterações hepáticas e piora do perfil lipídico.[26,27]

Deficiência de TSH | Hipotireoidismo central

A reposição com levotiroxina sódica é geralmente feita em doses orais únicas ao acordar pela manhã, aproximadamente 15 a 30 minutos antes de se alimentar. Entretanto, alguns estudos demonstram que a reposição ao se deitar pode ser tão efetiva quanto a matinal, sendo uma alternativa terapêutica para certos pacientes.[28] Nos adultos, pode-se iniciar o

tratamento com doses variando entre 50 e 100 µg/dia, exceto em idosos e cardiopatas, nos quais convém iniciar com doses mais baixas de 25 µg/dia, ajustando a cada 15 dias até alcançar a dose de manutenção. A dose média de manutenção é de 0,7 a 1,6 µg/kg/dia (variando entre 50 e 200 µg/dia), sendo um pouco maior nos pacientes em uso concomitante de rhGH e estrogênios.[12,29]Quando se inicia o tratamento com rhGH ou estrogênios, os níveis séricos de T_4 livre devem se monitorados em 6 semanas para ajuste da dose da levotiroxina.[12,29] Com o início de tratamento com rhGH, a queda dos níveis de T_4 livre para faixa mediana dos valores de referência não requer aumento da dose de levotiroxina, uma vez que ocorre aumento concomitante nos níveis de tri-iodotironina (T_3) sérica, devido à maior conversão de T_4 para T_3 promovida pelo GH. Nesta situação, pode ser necessário monitorar os níveis séricos de T_3 total para detectar o uso de doses excessivas de levotiroxina.[25,30] O hipocortisolismo deve ser documentado e tratado antes ou ao mesmo tempo da reposição com o hormônio tireoidiano, pois a levotiroxina pode aumentar o requerimento por glicocorticoides e eventualmente precipitar uma crise adrenal. O monitoramento e os ajustes das doses devem ser feitos de acordo com o quadro clínico e os níveis de T_4 livre, que, de modo geral, devem ser mantidos no terço superior da faixa de normalidade.[8,25,29] Os exames devem ser feitos a cada 6 a 8 semanas até se alcançar a dose de manutenção, e então semestral ou anualmente. O paciente deve ser orientado a tomar levotiroxina somente após a coleta de sangue nos dias do exame, para evitar interferência com as dosagens de T_4 livre. Não se deve jamais monitorar o tratamento do hipotireoidismo central com dosagens de TSH, e não há indicação para uso concomitante de T_3.[8,29] De modo geral, o tratamento de reposição com levotiroxina nas doses habituais é bem tolerado e praticamente isento de eventos adversos graves. Devem-se evitar doses mais altas de levotiroxina em pacientes com deficiência de GH ou hipogonadismo não tratados, pois isso pode elevar o risco de fraturas vertebrais.[31]

Deficiência de FSH e LH | Hipogonadismo hipogonadotrófico

■ *Sexo masculino*

Nos homens adultos, a reposição com androgênios proporciona efeitos benéficos sobre composição corporal, densidade mineral óssea, eritropoese, função sexual, humor e comportamento.[32] Entretanto, há diferença na resposta ao tratamento com relação aos sintomas sexuais em pacientes com hipogonadismo recente em comparação aos de longa duração e entre aqueles com doença congênita ou adquirida na vida adulta. O uso de ésteres de testosterona por via intramuscular, em injeções aplicadas na região glútea a intervalos individualizados de 2 a 4 semanas, é uma terapia barata e comumente utilizada na prática clínica, mas que se associa a importantes flutuações (“picos e vales”) nos níveis de testosterona. As preparações encontradas no mercado brasileiro são o cipionato de testosterona em ampolas de 2 mℓ com 200 mg, e um combinado de ésteres de testosterona em ampolas de 1 mℓ com 250 mg. Na maioria das vezes, aplica-se a dose de uma ampola inteira, mas doses menores (110 a 150 mg) e mudanças nos intervalos podem ser usadas para tentar evitar as oscilações, especialmente em crianças, adolescentes e idosos. Para evitar as flutuações nos níveis de testosterona, também se dispõe de uma preparação de undecanoato de testosterona de duração prolongada, porém de mais alto custo, apresentada em ampolas de 4 mℓ com 1.000 mg (250 mg/mℓ). O tratamento é feito com intervalo entre a primeira e a segunda injeção intramuscular de 6 semanas, e depois a cada 3 a 4 meses.[1,2,8,32]

Nos últimos anos, passou-se a contar na prática clínica com duas soluções tópicas de testosterona para o tratamento de reposição, cuja principal vantagem é a manutenção de concentrações séricas mais estáveis de testosterona, porém a um custo terapêutico maior. Uma delas é apresentada na forma de solução tópica a 2%, contendo 30 mg de testosterona em 1,5 mℓ para administração nas axilas. A dose inicial recomendada é de 60 mg (1 aplicação em cada axila ao dia), podendo alcançar a dose máxima diária de 120 mg. A outra é apresentada em forma de gel, contendo 25 ou 50 mg de testosterona para aplicação sobre a pele dos ombros ou braços. A dose inicial diária recomendada é de 50 mg, não devendo ultrapassar 100 mg. Os pacientes devem ser orientados a lavarem as mãos após a aplicação para evitar transferência do produto para outras pessoas. Irritação no local da aplicação pode ocorrer.[8,32]

A terapia de reposição androgênica está contraindicada em homens com câncer de próstata ou mama. Também não se deve iniciar terapia androgênica em homens com nódulo prostático palpável, níveis de antígeno prostático específico (PSA) > 4 ng/mℓ ou 3 ng/mℓ naqueles com alto risco para câncer de próstata, hematócrito > 52%, apneia obstrutiva do sono grave não tratada, hiperplasia prostática benigna com sintomas urinários significativos (escore internacional de sintomas prostáticos [IPSS] > 19) ou com insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV.[32]

O tratamento deve ser inicialmente monitorado a cada 3 a 6 meses, observando-se a sintomatologia clínica, os eventos adversos e os níveis de testosterona total. Após estabilização, o acompanhamento pode ser feito anualmente. A amostra de sangue para dosagem de testosterona total deve ser coletada em jejum pela manhã, no dia anterior ou no mesmo dia da

injeção. Nestes casos, os níveis séricos devem estar nos limites inferiores da normalidade. Se a amostra for coletada 1 semana após a aplicação, os níveis séricos devem estar na média da faixa de referência. Para pacientes em tratamento com preparações tópicas de testosterona ou de duração prolongada, o objetivo é manter as concentrações séricas no meio da faixa de referência normal. Hemoglobina, hematócrito, perfil lipídico e função hepática devem ser monitorados trimestralmente após cada ajuste na dose, e depois anualmente. Deve-se considerar interrupção temporária do tratamento caso o hematócrito ultrapasse 54% ou ocorra piora da apneia do sono. Densitometria deve ser feita antes da reposição e, depois, a cada 1 ou 2 anos. Deve-se realizar monitoramento prostático nos pacientes com mais de 45 anos de idade, mediante toque retal, ecografia de próstata e medidas sequenciais de PSA, observando se não ocorrem aumentos maiores do que 1,4 ng/mℓ nas concentrações séricas em um período de 12 meses de tratamento.[8,32]

Quando o objetivo terapêutico for promover aumento testicular ou restauração da fertilidade, pode-se empregar a terapia pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), restrita a centros de pesquisas, ou a terapia com gonadotrofinas. Entretanto, quanto menor for o volume testicular inicial, menor será a chance de se obter aumento testicular, aumento no número de espermatozoides e fertilidade. Criptorquidia também é um fator de mau prognóstico. Nos casos de hipogonadismo com surgimento pré-puberal, recomenda-se a combinação de gonadotrofina coriônica humana (hCG), que funciona como hormônio luteinizante (LH), e hormônio foliculestimulante (FSH), na forma de gonadotrofina menopáusica humana (hMG) ou FSH recombinante humano (rhFSH). Nas outras situações, a indução de fertilidade pode ser obtida com o uso de isolado de hCG, em doses de 750 a 2.000 U por via intramuscular ou, de preferência, subcutânea, 2 a 3 vezes/semana. A dose é titulada a cada 1 a 2 meses de acordo com o volume testicular e a testosterona sérica. Em geral, a espermatogênese é obtida após 6 a 12 meses de terapia, mas alguns pacientes requerem mais tempo, e raramente a contagem de espermatozoides fica totalmente normal. A adição de hMG ou rhFSH pode ser considerada nos pacientes não responsivos à hCG. A resposta é pior e mais tardia nos pacientes com formas congênitas graves do que nos homens com hipogonadismo hipogonadotrófico pós-puberal. Nesses casos, a terapia combinada geralmente se faz necessária.[33,34] Para maiores detalhes, ver Capítulo 47, *Hipogonadismo Masculino | Tratamento*.

■ *Sexo feminino*

A reposição estrogênica em mulheres com útero deve ser sempre acompanhada da administração cíclica ou contínua de progestógenos. Há várias formas de apresentação, incluindo comprimidos, adesivos, implantes ou géis. Podem-se usar 1 a 2 mg de estradiol micronizado, 0,01 a 0,03 mg de etinilestradiol ou 2 mg de valerato de estradiol. Em geral, essas doses determinam níveis séricos de estradiol entre 30 e 50 pg/mℓ, que correspondem aos valores observados no início da fase folicular. A aplicação de uma dose de 1,5 g de gel contendo estradiol hemi-hidratado ou 50 μg de 17β-estradiol transdérmico equivale aproximadamente à dose oral de 1 a 2 mg de estradiol micronizado.[1,2,8]

Uma importante desvantagem da estrogenoterapia oral em relação ao uso em gel ou transdérmico é a primeira passagem hepática, que resulta em estímulo para síntese de proteínas pró-inflamatórias e pró-trombóticas, e tem efeitos indesejáveis sobre a pressão arterial e os níveis de globulina de ligação dos hormônios sexuais. Além disso, o estrogênio oral reduz a produção hepática de IGF-1, o que pode implicar a necessidade do uso de doses maiores de rhGH.[16,25] Por outro lado, a terapia oral propicia um perfil lipídico menos aterogênico, por aumentar o HDL-colesterol e diminuir o LDL-colesterol.[16,25]

A reposição de progesterona associada à terapia estrogênica evita a hiperplasia endometrial e regulariza a menstruação. A escolha deve ser individualizada para cada mulher, de acordo com a preferência e a resposta terapêutica. As preparações disponíveis incluem o acetato de medroxiprogesterona (2,5 a 10 mg), a progesterona micronizada (100 a 200 mg) e os progestógenos tipo 19-nor: noretindrona 0,35 mg, gestodeno 0,75 mg ou levonorgestrel 0,075 mg. Eles podem ser usados nos últimos 7 a 10 dias do ciclo estrogênico.[1,2,8]

O monitoramento da terapêutica nas mulheres é baseado no quadro clínico, não sendo úteis as dosagens hormonais de gonadotrofinas ou de esteroides sexuais para determinar a efetividade e a segurança do tratamento. Os cuidados maiores são em relação aos potenciais efeitos adversos sobre peso, sistema cardiovascular, doença tromboembólica e risco de câncer de mama.[1,2,8] Nas mulheres em idade de menopausa que estão se beneficiando da terapia de reposição com esteroides sexuais, sem eventos adversos significativos e sem contraindicações para seu uso, o tratamento pode ser mantido por mais tempo, a depender do julgamento clínico individualizado para cada caso.[8]

Em mulheres hipogonádicas, a indução da ovulação pode ser obtida com o uso de gonadotrofinas, com taxas de sucesso de até 80%. A indução da ovulação pode começar com rhFSH recombinante ou hMG, com cuidadoso acompanhamento por ultrassonografia para observar desenvolvimento folicular e detectar superestimulação ovariana. Na

presença de folículo maduro, uma dose única de 5.000 UI de hCG é administrada para estimular a ovulação, que geralmente ocorre após 36 a 48 horas. Uma alternativa às gonadotrofinas é a terapia com hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pulsátil, habitualmente restrita a centros de pesquisas. Nas pacientes com DGH associada, é importante o tratamento concomitante com rhGH. O tratamento de infertilidade dessas pacientes é dispendioso e apresenta riscos; por isso, deve ser realizado somente em centros de reprodução com experiência em técnicas de estimulação ovariana.[8,34]

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Cirurgias

Pacientes com deficiência de ACTH devem receber doses de estresse de glicocorticoide parenteral antes de grandes cirurgias e nos primeiros dias de pós-operatório, com retorno gradual para as doses orais habituais ainda no ambiente hospitalar. Nos casos de cirurgias hipofisárias, alguns autores sugerem uma dose profilática de glicocorticoide parenteral no pós-operatório, mesmo para pacientes com função adrenal normal, até que a integridade do eixo corticotrófico possa ser reavaliada. Em procedimentos cirúrgicos menores, é suficiente duplicar ou triplicar a dose oral habitual durante 48 a 72 horas. A reposição de levotiroxina deve ser mantida inalterada. A deficiência nos eixos somatotrófico e gonadotrófico e o tratamento de reposição com rhGH e esteroides sexuais não têm implicações maiores sobre os riscos cirúrgicos.[1,2,8,35]

Gestação

O Quadro 5.2 resume os principais aspectos da conduta terapêutica para a gestante com diagnóstico de hipopituitarismo. Em gestantes com deficiência de ACTH, a hidrocortisona é o glicocorticoide preferível para tratamento de reposição, uma vez que ela é degradada pela enzima 11β-hidroxiesteroide deidrogenase-2 e não cruza a barreira placentária. A dose deve ser mantida em 12 a 15 mg/m^2 de área corporal, com ajustes baseados em julgamento clínico. Durante o trabalho de parto, deve ser administrada uma dose de estresse de 50 mg de hidrocortisona parenteral; no caso de cesariana, recomendam-se doses de 100 mg a cada 6 a 8 horas.[36]

Em gestantes com hipotireoidismo central, a reposição de levotiroxina deve ser monitorada com dosagens de T_4 livre ou T_4 total a cada 4 a 6 semanas. Dosagens de TSH não têm utilidade. As doses podem necessitar de reajustes na fase inicial da gestação, assim como nas mulheres com hipotireoidismo primário, embora de modo menos acentuado, uma vez que a tireoide normal das mulheres com hipotireoidismo central pode responder ao estímulo do hCG.[37]

Embora o tratamento com rhGH possa ser seguro para a mãe e o feto, ele deve ser descontinuado em mulheres com hipopituitarismo que venham a engravidar. Essa descontinuação deve ocorrer, sobretudo, após o primeiro trimestre, uma vez que nessa fase gestacional a produção placentária de GH tem início e substitui, fisiologicamente, a secreção hipofisária de GH.[12,38]

Interações medicamentosas

Pacientes com hipopituitarismo que fazem uso de medicamentos que aumentam a atividade hepática da isoenzima CYP450 3A4 (CYP3A4) (rifampicina, mitotano, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato etc.) podem precisar de aumento nas doses de glicocorticoides, especialmente aqueles em uso de dexametasona, prednisona e prednisolona. Contraceptivos orais, estrogênios conjugados, eritromicina, indometacina, cetoconazol e naproxeno diminuem o *clearance* dos glicocorticoides, com consequente aumento das concentrações plasmáticas e necessidade de diminuição da dosagem. As medicações que interferem na CYP3A4 podem também reduzir os níveis séricos dos hormônios sexuais.[39] Por outro lado, o uso combinado de estrogênios e progesterona em mulheres com epilepsia pode reduzir os níveis terapêuticos de certos fármacos, como a lamotrigina, com potencial aumento da atividade epileptogênica nas pacientes. Várias medicações antiepilépticas também interferem no metabolismo do hormônio tireoidiano, e seu uso concomitante em pacientes com hipotireoidismo central requer ajustes nas doses de levotiroxina.[39]

Quadro 5.2 Princípios gerais da terapia de reposição hormonal na gestante com hipopituitarismo.

Hormônio	Reposição	Ajuste de dose	Monitoramento
GH	GH humano recombinante	Tratamento normalmente descontinuado assim que a gestação é confirmada	Desnecessário

	(rhGH)	Alguns estudos sugerem a continuidade da reposição no 1ºtrimestre (indicação não aprovada em bula)	
ACTH	Hidrocortisona	1º e 2º trimestres: manter a mesma dose pré-gestacional (exceto se houver sintomas ou sinais clínicos de insuficiência adrenal) 3º trimestre: pode ser necessário aumento de 30 a 40% da dose até o parto Parto: 50 a 100 mg de 8/8 h por via intravenosa	Resposta clínica
TSH	Levotiroxina sódica	1º trimestre: se necessário, aumentar a dose para manter T_4 livre e T_4 total na metade superior da faixa de normalidade 2º e 3º trimestres: manter a dose	T_4 livre e T_4 total a cada 4 a 6 semanas

Resumo

O hipopituitarismo se caracteriza pela deficiência de um ou mais hormônios da hipófise anterior. Pode ser congênito, mas, na maioria das vezes, é adquirido, como resultado, sobretudo, da presença de tumores na região selar ou como consequência de seu tratamento. O hipopituitarismo se associa a redução na qualidade de vida, significativas morbidades e aumento da mortalidade, em decorrência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, daí a importância maior de diagnóstico e tratamento precoces. O tratamento consiste na adequada reposição dos hormônios que estão deficientes, de acordo com cada caso: reposição de hormônio do crescimento (GH), reposição androgênica (no sexo masculino) ou estroprogestogênica (no feminino), administração de um glicocorticoide e/ou terapia com levotiroxina. Adicionalmente, pode-se empregar a terapia com gonadotrofinas ou hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pulsátil (para propiciar a fertilidade em ambos os sexos).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider HJ, Almaretti GA, Kreitschmann-Andermah I et al. Hypopituitarism. Lancet. 2007; 369:1461-70.
2. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary. 2006; 9:335-42.
3. Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: expanding the cause of hypopituitarism. Eur J Endocrinol. 2017; 176:R269-82.
4. Takahashi Y. Mechanisms in endocrinology: autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. Eur J Endocrinol. 2020; 182(4):R59-66.
5. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR et al. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1405-11.
6. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. 2010; 31:301-42.
7. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1466-75.
8. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:3888-921.
9. Clayton P, Gleeson H, Monson J et al. Growth hormone replacement throughout life: insights into age-related responses to treatment. Growth Horm IGF Res. 2007; 17:369-82.
10. Lanes R, Boguszewski CL, Calzada R et al. Growth hormone deficiency: transition from adolescence to adulthood. Highlights from a Latin-American Serono Symposia International Foundation Conference. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010; 23:225-33.
11. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019; 25:1191-232.
12. Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. F1000Res. 2017; 6:2017.
13. Van Bunderen CC, Glad C, Johannsson G et al. Personalized approach to growth hormone replacement in adults. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:592-600.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 28, de 30 de novembro de 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0028_14_12_2018.html. Acesso em: 10/02/20.

15. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-acting growth hormone preparations: current status and future considerations. J Clin Endocrinol Metab. 2019. pii: dgz149. [Epuh ahead of print]
16. Isotton AL, Wender MC, Casagrande A et al. Effects of oral and transdermal estrogen on IGF1, IGFBP3, IGFBP1, serum lipids, and glucose in patients with hypopituitarism during GH treatment: a randomized study. Eur J Endocrinol. 2012; 166:207-13.
17. Ribeiro-Oliveira A Jr, Mol SS, Twiss J et al. The Brazilian version of the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA): four-stage translation and validation. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54:833-41.
18. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. Eur J Endocrinol. 2015; 174:P1-9.
19. Boguszewski CL, Boguszewski MCS. Growth hormone's links to cancer. Endocr Rev. 2019; 40:558-74.
20. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW et al. Central hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:4027-36.
21. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59:259-64.
22. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72:39-45.
23. Johannsson G, Ragnarsson O. Cardiovascular and metabolic impact of glucocorticoid replacement therapy. Front Horm Res. 2014; 43:33-44.
24. Johannsson G, Skrtic S, Lennernäs H et al. Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: a review of current and future treatments. Curr Med Res Opin. 2014; 30:1833-47.
25. Filipsson H, Johannsson G. GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies. Eur J Endocrinol. 2009; 161:S85-95.
26. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3489-510.
27. Weiss RV, Hohl A, Athayde A et al. Testosterone therapy for women with low sexual desire: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:190-8.
28. Geer M, Potter DM, Ulrich H. Alternative schedules of levothyroxine administration. Am J Health Syst Pharm. 2015; 72:373-7.
29. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. Endocr Connect. 2019; 8:R44-54.
30. Martins MR, Doin FC, Komatsu WR et al. Growth hormone replacement improves thyroxine biological effects: implications for management of central hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4144-53.
31. Mazziotti G, Mormando M, Cristiano A et al. Association between L-thyroxine treatment, GH deficiency, and radiological vertebral fractures in patients with adult-onset hypopituitarism. Eur J Endocrinol. 2014; 170:893-9.
32. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1715-44.
33. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11:547-64.
34. Marques JVO, Boguszewski CL. Fertility issues in aggressive pituitary tumors. Rev Endocr Metab Disord. 2020. [Epub ahead of print]
35. Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. Surgery. 1997; 121:123-9.
36. Kamoun M, Mnif MF, Charfi N et al. Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies. Am J Med Sci. 2014; 347:64-73.
37. Du X, Yuan Q, Yao Y et al. Hypopituitarism and successful pregnancy. Int J Clin Exp Med. 2014; 7:4660-5.
38. Wirén L, Boguszewski CL, Johannsson G. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient women during pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57:235-9.
39. Paragliola RM, Prete A, Kaplan PW et al. Treatment of hypopituitarism in patients receiving antiepileptic drugs. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3:132-40.

6

Patologia dos Tumores Neuroendócrinos, Adenomas e Craniofaringiomas

Alexandre Vasiljevic • Gérald Raverot

INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários são os tumores mais frequentes na região selar e representam aproximadamente 85% de todas as neoplasias nesse local. São seguidos por craniofaringiomas (3,2%), meningiomas (1%), metástases (0,6%) e cordomas (0,5%).[1] A classificação de tumores de órgãos endócrinos da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017 introduziu o conceito de linhagem embriológica de células hipofisárias associado ao conteúdo hormonal na definição de adenomas pituitários.[2]

Os adenomas produtores de hormônio do crescimento (GH) são referidos como adenomas "somatotróficos" e derivados da linhagem celular PIT1 (fator de transcrição específico da hipófise 1) que também abrange os tumores lactotróficos, tireotróficos e somatoprolactínicos. A análise histopatológica detalhada dos adenomas da hipófise traz informações cruciais para avaliação prognóstica e planejamento terapêutico. A avaliação imuno-histoquímica dos adenomas hipofisários substituiu a tradicional análise demorada por microscopia eletrônica. A imuno-histoquímica permite agora o reconhecimento da maioria dos diferentes subtipos histopatológicos da última classificação da OMS (Quadro 6.1).

Os craniofaringiomas são os segundos tumores mais frequentes da região selar e estão divididos em duas entidades principais: adamantinomatoso e papilar. Além das características histopatológicas diferentes, esses dois tipos de craniofaringiomas são caracterizados por dois mecanismos fisiopatológicos moleculares distintos. A compreensão e a identificação adequada desses mecanismos permitem um melhor diagnóstico em casos desafiadores e o desenvolvimento de terapias direcionadas e personalizadas.

Neste capítulo, serão descritas as principais características patológicas dos dois tumores mais frequentes da região selar: adenomas da hipófise e craniofaringiomas.

DESENVOLVIMENTO E HISTOLOGIA DA HIPÓFISE | BREVE RESUMO

Histologia da adeno-hipófise normal

A adeno-hipófise normal é composta por três partes principais: o lobo anterior, o lobo intermediário (inconstante) e o lobo tuberal (localizado ao longo da haste da hipófise). O lobo anterior normal exibe uma arquitetura acinar (Figura 6.1 A). Cada ácino compreende várias células produtoras de hormônios (Figura 6.1 B).[3] As células acidófilas correspondem principalmente às células somatotróficas produtoras de GH. As células basofílicas com um vacúolo claro paranuclear (o chamado "corpo enigmático", um lisossomo dilatado) correspondem à célula corticotrófica produtora de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

As células gonadotróficas produtoras de hormônio foliculestimulante (β-FSH) e/ou hormônio luteinizante (β-LH) fazem parte das células cromofóbicas que não apresentam características tintoriais específicas.

O desenvolvimento de adenomas está associado a uma ruptura do padrão acinar. O patologista pode facilmente diferenciar o arranjo acinar normal da adeno-hipófise usando coloração de reticulina ou imuno-histoquímica anticolágeno IV (Figura 6.1 C). Essas colorações adicionais são extremamente úteis na busca de microadenomas em amostras cirúrgicas quando as áreas tumorais não são óbvias na coloração-padrão de hematoxilina-eosina (Figura 6.1 D).

Fatores de transcrição envolvidos na citodiferenciação da hipófise

A formação da hipófise, também chamada de glândula pituitária, resulta do encontro de duas estruturas diferentes. A neuro-hipófise é derivada de uma evaginação do assoalho do diencéfalo. A adeno-hipófise é derivada da bolsa de Rathke, uma invaginação ectodérmica do teto da boca ou *estomodeum* primitivo.[4] A citodiferenciação dos progenitores de bolsa de Rathke em células especializadas da adeno-hipófise produtoras de hormônios é controlada por um conjunto de fatores de transcrição específicos que constituem a base da classificação da OMS de 2017:

Quadro 6.1 Classificação histopatológica e imuno-histoquímica da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017) para tumores hipofisários.

Subtipo histopatológico	Perfil imuno-histoquímico I (principais marcadores)	Principais fatores de transcrição	Aspectos característicos
Tumores da família PIT1			
Adenoma somatotrófico			
• Densamente granulado	GH	PIT1	Expressão perinuclear de LMWK (CAM5.2; citoqueratina 18)
• Esparsamente granulado	GH	PIT1	"Corpos fibrosos"
Adenoma misto GH-PRL	GH, PRL	PIT1, ERα	–
Adenoma mamossomatotrófico	GH, PRL	PIT1, ERα	–
Adenoma lactotrófico			
• Densamente granulado	PRL	PIT1, ERα	Imunopositividade citoplasmática difusa para PRL
• Esparsamente granulado	PRL	PIT1, ERα	Imunopositividade justanuclear (no complexo de Golgi) para PRL
Adenoma tireotrófico	TSH, α-SU	PIT1, GATA2*	–
Tumores da família TPIT			
Adenoma corticotrófico			
• Densamente granulado	ACTH	TPIT	Expressão forte e difusa de LMWK
• Esparsamente granulado	ACTH (fraco)	TPIT, GATA3	Expressão forte e difusa de LMWK
	ACTH	TPIT	

Adenoma de células de Crooke			Expressão em forma de anel de LMWK, semelhante às células de Crooke
Tumores da família SF1			
Adenoma gonadotrófico	β-FSH, β-LH, α-SU	SF1, ERα, GATA2*	–
Tumores imunonegativos			
Adenoma "*null cell*"	Nenhum	Nenhum	–
Adenoma pluri-hormonal com combinação de hormônios não habitualmente vista (*raro*)	Múltiplos	Múltiplos	Esta categoria não inclui tumores pluri-hormonais com combinação usual, como observado em tumores secretores de GH, PRL e TSH

As variantes raras "adenoma de células-tronco acidófilas" e "adenoma pluri-hormonal positivo para PIT1" não estão incluídas neste quadro. O termo "adenoma duplo" refere-se a dois adenomas distintos com diferenciação distinta. Isso não deve ser confundido com "adenoma pluri-hormonal". *GATA2 pode ser detectado por um anticorpo anti-GATA3. GH: hormônio do crescimento; PRL: prolactina; TSH: hormônio tireoestimulante; α-SU: subunidade alfa; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; β-FSH: hormônio foliculestimulante; β-LH: hormônio luteinizante; PIT1: fator de transcrição específico da hipófise 1; ER: receptor estrogênico; TPIT: fator de transcrição *T-box*; SF1: fator esteroidogênico 1; LMWK: citoqueratinas de baixo peso molecular; CAM5.2: antimonoclonal anticitoqueratina. Adaptado de Osamura et al., 2017.[2]

- PIT1 (fator de transcrição específico da hipófise tipo 1; do inglês, *pituitary-specific transcription factor 1 encoded by POU1F1 or POU class 1 homeobox 1*): está envolvido na diferenciação de várias células da hipófise, incluindo somatotrofos, lactotrofos e tireotrofos. O receptor nuclear de estrogênio (ER) é um cofator importante da transcrição no desenvolvimento de lactotrofos
- TPIT (fator de transcrição *T-box*; do inglês, *encoded by TBX19 or T-box transcription factor 19 gene*): é um fator crucial de transcrição envolvido na diferenciação de corticotróficos. Sua interação com outros cofatores, como o NeuroD1, é necessária para ativar o gene da pró-opiomelanocortina (POMC)
- SF1 (fator esteroidogênico 1; do inglês, *steroidogenic factor 1*) ou NR5A1 (*nuclear receptor subfamily 5 group A member 1*): envolvido na diferenciação dos gonadotrofos, em associação com os receptores estrogênicos
- GATA2 (*GATA binding protein 2*): está envolvido na diferenciação de células gonadotróficas e tireotróficas. Em um estudo, a expressão de GATA3 foi detectada em tumores produtores de gonadotrofinas e hormônio tireoestimulante (β-TSH).[5,6] Isso sugere que o anticorpo anti-GATA3 possa ser uma ferramenta para detectar GATA2 em neoplasias da hipófise.

Os principais fatores de transcrição envolvidos na diferenciação das células adeno-hipofisárias, como PIT1, TPIT e SF1, foram introduzidos na classificação da OMS de 2017 para melhor caracterizar os adenomas da hipófise.[2] São descritas três linhagens ou famílias celulares principais: a família PIT1, incluindo os tumores somatotróficos, lactotróficos e tireotróficos; a família TPIT, incluindo tumores corticotróficos; e a família SF1, incluindo tumores gonadotróficos.[2]

Além de seu produto hormonal, um adenoma hipofisário é agora definido pelo principal fator de transcrição que impulsiona sua citodiferenciação, detectado por imuno-histoquímica. Isso é especialmente útil no diagnóstico de tumores pouco imunorreativos com dispersas células positivas para hormônios, além de ser muito importante para o diagnóstico diferencial dos tumores imunonegativos ou do chamado "adenoma de células nulas (*null cells*)".[7]

Os principais fatores de transcrição e suas linhagens/famílias hipofisárias estão listados no Quadro 6.1.

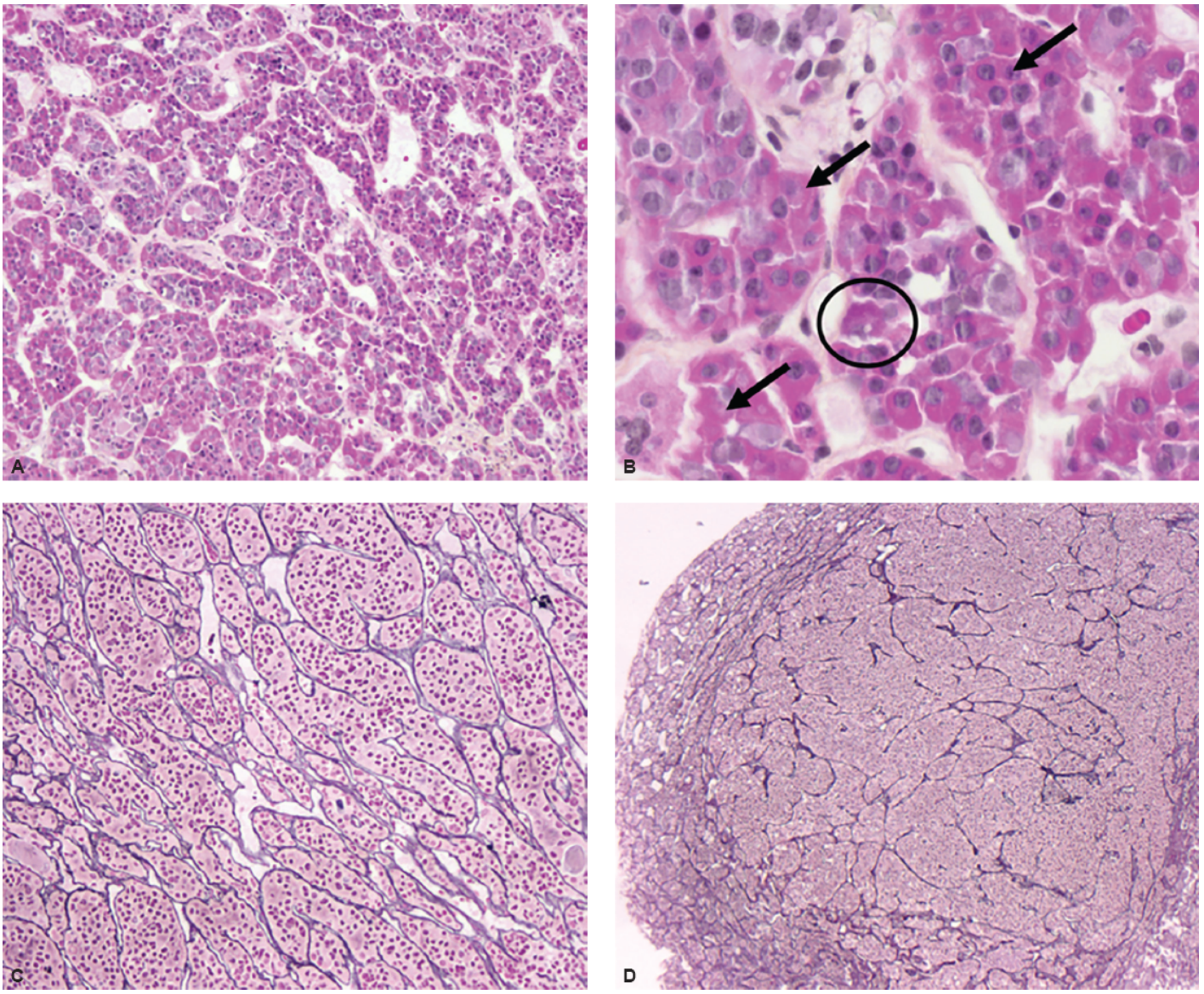


Figura 6.1 Hipófise normal. **A.** A adeno-hipófise normal é caracterizada por uma arquitetura acinar. (Ampliação original × 100, hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** Ácinos são compostos de vários tipos de células, incluindo células granulares eosinofílicas brilhantes correspondentes a somatotrofos (*setas*) e células basofílicas com um vacúolo intracitoplasmático claro (o "corpo enigmático") correspondente a corticotrofos (*círculo preto*). (Coloração em microscopia óptica [OM] × 400, HPS.) **C.** A coloração com prata da reticulina destaca a arquitetura acinar normal da adeno-hipófise. (OM × 100, coloração com prata da reticulina.) **D.** O desenvolvimento de adenomas está associado a uma ruptura da rede acinar normal. (OM × 100, mancha de reticulina com prata.)

TUMORES HIPOFISÁRIOS NEUROENDÓCRINOS OU ADENOMAS DA HIPÓFISE | DEBATE EM ANDAMENTO

Em 2017, o International Pituitary Pathology Club (IPPC) sugeriu uma revisão da nomenclatura de adenomas da hipófise, de "adenoma" para "tumor", e cunhou o termo PitNET para *tumores neuroendócrinos da hipófise*.[8] De fato, o termo "adenoma" normalmente se refere a tumores benignos de crescimento lento. No entanto, esse termo genérico também é usado para designar tumores grandes e invasivos com morbidade significativa e tumores agressivos com recorrências precoces e/ou resistência ao tratamento farmacológico. Além disso, os tumores anteriormente chamados de "adenomas" serão renomeados como "carcinomas" se forem identificadas metástases. O termo "tumor" pode, portanto, ser mais adequado para explicar esse amplo espectro de comportamento biológico. Essa sugestão também está alinhada com a proposta dos especialistas da International Agency for Research on Cancer (IARC) e da OMS para harmonizar a terminologia das neoplasias neuroendócrinas.[9] Alguns endocrinologistas compartilharam suas reservas em relação a essa nova terminologia.[10] O debate está em andamento e, provavelmente, um consenso surgirá nos próximos anos.[11]

PATOLOGIA DOS TUMORES E ADENOMAS NEUROENDÓCRINOS DA HIPÓFISE

Família PIT1

A família PIT1 abrange tumores somatotróficos, lactotróficos e tireotróficos. Os tumores somatotróficos são divididos em duas variantes histológicas: densamente granulada e esparsamente granulada. A família PIT1 também inclui os tumores somatoprolactínicos e o chamado adenoma de linhagem PIT1 pluri-hormonal pouco diferenciado, mencionado na classificação da OMS de 2017.

■ *Adenoma somatotrófico densamente granulado*

Os adenomas somatotróficos densamente granulados (DG) são caracterizados por uma população de células neoplásicas que exibem um citoplasma fortemente eosinofílico e granular (Figura 6.2 A).[12-14] Eles mostram uma distribuição perinuclear de citoqueratinas de baixo peso molecular (LMWK) (Figura 6.2 B), uma expressão difusa de GH (Figura 6.2 C) e nenhuma imunorreatividade significativa à prolactina (Figura 6.2 D). Os tumores somatotróficos DG fazem parte da família PIT1 e, como tal, expressam fortemente esse fator de transcrição (Figura 6.2 E). O receptor 2A da somatostatina (SSTR2A), alvo preferencial de análogos da somatostatina, como octreotide e lanreotide, é expresso difusa e fortemente nas membranas das células neoplásicas na maioria dos casos (Figura 6.2 F).

■ *Adenoma somatotrófico esparsamente granulado*

Os adenomas somatotróficos esparsamente granulados (SG) são compostos de placas de células tumorais cromofóbicas pouco coesas.[12-14] Seu citoplasma é preenchido por inclusão hialina esférica, chamada de "corpo fibroso", em mais de 70% das células neoplásicas (Figura 6.3 A). Os corpos fibrosos são facilmente detectados por imuno-histoquímica para LMWK e são uma característica patognomônica dessa variante histológica (Figura 6.3 B). Anisocariose é geralmente mais pronunciada em comparação com variantes DG. As expressões de GH e SSTR2A são tipicamente mais baixas em comparação com os tumores DG (Figura 6.3 C e D). A E-caderina, uma proteína envolvida na formação de junções de aderência intercelular, é menor nas variantes SG.[15] Curiosamente, seu perfil transcriptômico difere dos tumores DG e tem homologia com os de adenomas de linhagem de células PIT1 tireotróficas e pluri-hormonais pouco diferenciadas.[16]

■ *Tumores somatotróficos densamente versus esparsamente granulados*

Comparados aos tumores DG, os adenomas somatotróficos SG apresentam-se geralmente em idade mais jovem e com maior volume tumoral.[17-21] Alguns autores sugerem a predominância feminina, embora não observada consistentemente.[21] Em alguns estudos, os tumores DG são relatados como mais propensos à invasão,[17,18,20] enquanto em outros não foi observada diferença significativa entre os tumores DG e SG.[15,21,22] Uma taxa mais baixa de remissão após a cirurgia foi relatada nos tumores SG em comparação aos tumores DG.[21] Outros estudos não observaram, contudo, diferenças comportamentais francas entre os tumores SG e DG.[23] Na classificação da OMS de 2017, os adenomas somatotróficos SG são reconhecidos como adenomas com evolução clínica mais agressiva.[2] No entanto, como descrito anteriormente, os resultados referentes ao comportamento agressivo dos tumores SG ainda são conflitantes.

■ *Fatores teranósticos | O exemplo de receptores de somatostatina*

Um fator teranóstico pode ser definido como um processo diagnóstico para estratificar pacientes que provavelmente responderão a um tratamento específico. Os análogos da somatostatina (SA) são moléculas que mimetizam o efeito inibidor da somatostatina nas secreções endócrinas, como a secreção de GH. Sua ação biológica é mediada pela ligação em receptores de somatostatina (SSTR). Foi demonstrado que os SA normalizam a secreção de GH em aproximadamente 60% dos pacientes com acromegalia.[24] A distinção entre adenomas somatotróficos DG e SG é clinicamente importante e tem implicações terapêuticas. Os adenomas somatotróficos DG são mais responsivos aos SA do que os adenomas SG.[15,21,22] Essa diferença pode estar associada à menor expressão de SSTR2A nos últimos.[25] Pacientes com alta expressão de SSTR2A apresentaram resposta significativamente melhor ao teste agudo de octreotide.[26] O uso de um escore que combina a porcentagem de células positivas e a intensidade da coloração (IRS; do inglês, *immunoreactive score*) permite a melhor apreciação do *status* do SSTR.

■ *Tumores de GH-prolactina | Somatoprolactínicos*

Esses tumores são membros da família PIT1. Dois tipos histológicos diferentes podem ser delineados. Os tumores com duas populações neoplásicas distintas – uma lactotrófica, a outra somatotrófica – são denominados tumores somatotróficos-lactotróficos mistos. Os tumores com uma única população celular expressando prolactina e GH são

referidos como tumores mamossomatotróficos. Seu perfil transcriptômico se assemelha ao grupo de tumores somatotróficos DG e difere daquele dos tumores lactotróficos.[16]

■ *Adenomas lactotróficos*

A grande maioria dos adenomas lactotróficos é caracterizada por grupos de células tumorais levemente basofílicas e pouco granuladas com núcleos redondos, nucléolo eosinofílico proeminente e cromatina grossa (Figura 6.4 A).[12-14] A variante densamente granulada do adenoma lactotrófico é extremamente rara. Na imuno-histoquímica, a expressão de prolactina é tipicamente encontrada como uma reatividade paranuclear (complexo de Golgi) (Figura 6.4 B). Eles podem estar associados a calcificações psamomatosas e infiltrados linfocitários. Após o tratamento com agonistas dopaminérgicos, o tumor geralmente mostra grandes áreas de fibrose e calcificações (Figura 6.4 C). Agrupamentos raros de células neoplásicas são observados no tecido fibrótico. Essas células têm aparência semelhante à de linfócitos com tamanho pequeno, citoplasma reduzido e núcleo redondo e hipercromático. A classificação da OMS de 2017 reconhece os tumores lactotróficos nos homens como adenomas da hipófise com alto risco de comportamento agressivo.[2]

No sexo masculino, os tumores lactotróficos são maiores, mais invasivos, mais frequentemente resistentes aos agonistas dopaminérgicos e mostram um nível mais baixo de receptor de estrogênio alfa (ERα), o que pode estar relacionado à menor diferenciação.[27]

■ *Adenomas tireotróficos*

Os adenomas tireotróficos são os tumores mais raros entre os tumores neuroendócrinos da hipófise. Clinicamente, podem manifestar-se com hipertireoidismo ou ser secretores silenciosos de TSH. São tipicamente compostos por células cromofóbicas poligonais e fusiformes com processos citoplasmáticos alongados.[28,29] O estroma é geralmente fibroso, o que explica a firmeza desses tumores. Calcificações psamomatosas podem ser observadas. Imuno-histoquimicamente, os tumores tireotróficos expressam PIT1, GATA3 (substituto de GATA2), subunidade alfa e β-TSH. Eles podem ser pluri-hormonais e mostrar expressão de outros hormônios da família PIT1, como GH e prolactina.

■ *Adenomas pluri-hormonais de linhagem PIT1 pouco diferenciados*

No passado, esses tumores eram denominados “adenomas hipofisários silenciosos do subtipo 3” e reconhecidos na microscopia eletrônica pela presença de inclusões nucleares chamadas “esferídios”. Recentemente, uma reavaliação dessas neoplasias possibilitou definir melhor suas características histopatológicas.[30] Esses tumores fazem parte da família PIT1. Clinicamente, nem sempre são “silenciosos” e podem estar associados a hipertireoidismo, acromegalia e hiperprolactinemia.

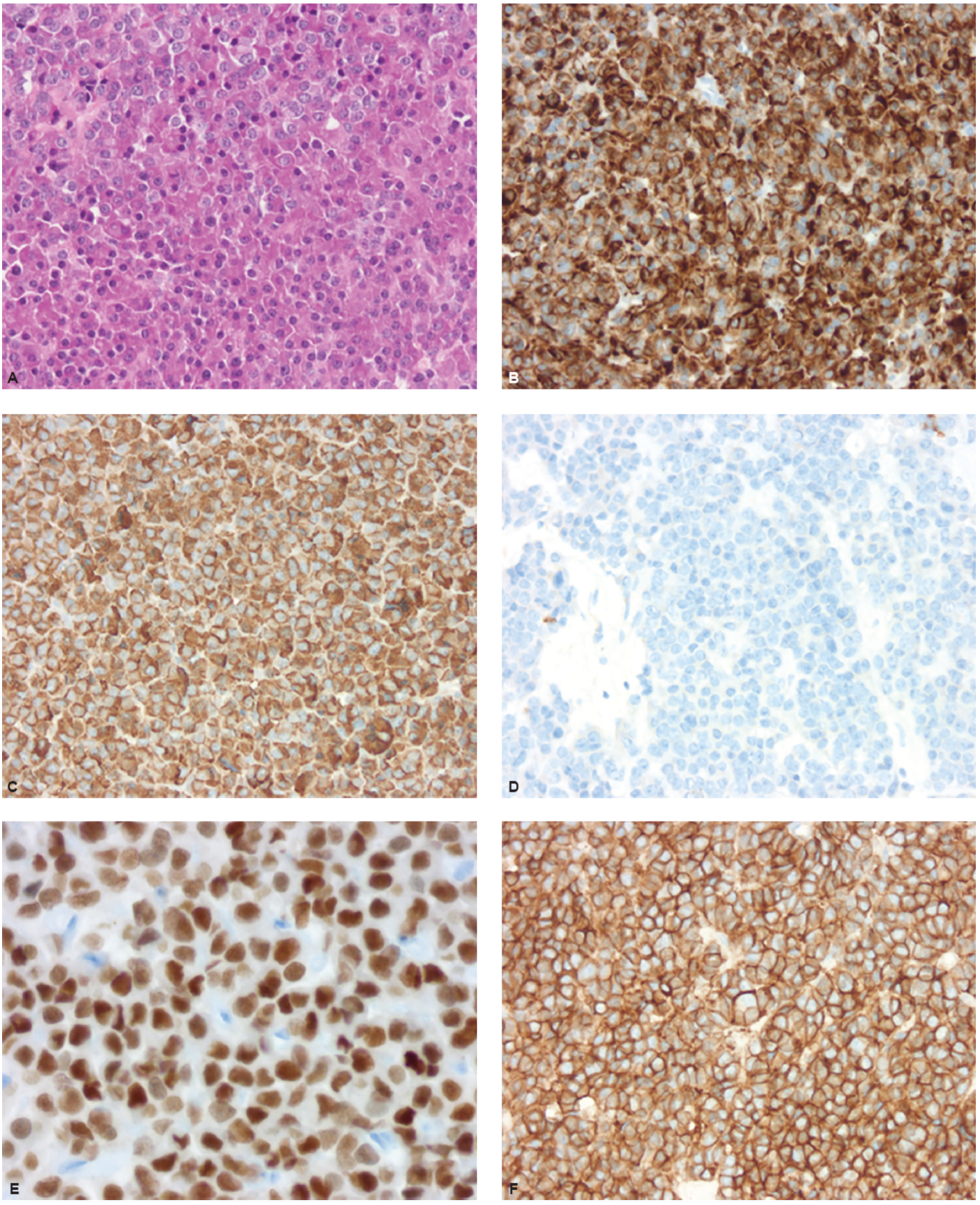


Figura 6.2 Características histopatológicas dos adenomas somatotróficos densamente granulados. **A.** A variante densamente granulada dos adenomas somatotróficos é caracterizada por citoplasma granular fortemente acidofílico (vermelho). (Ampliação original × 200, hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** Distribuição perinuclear de queratinas de baixo peso molecular. (OM × 200, imunocoloração anticitoqueratina 18.) **C.** Não há expressão significativa de prolactina. (OM × 200, imunocoloração antiprolactina.) **D.** A imunoexpressão de hormônio do crescimento (GH) é tipicamente forte e difusa. (OM × 200, imunocoloração anti-GH.) **E.** Os adenomas somatotróficos pertencem à linhagem PIT1, como mostrado pela expressão nuclear difusa desse fator de transcrição na imuno-histoquímica. (OM × 200, imunocoloração anti-PIT1.) **F.** A variante densamente granulada dos adenomas somatotróficos mostra uma expressão forte e difusa de SSTR2A. (OM × 200, imunocoloração anti-SSTR2A.)

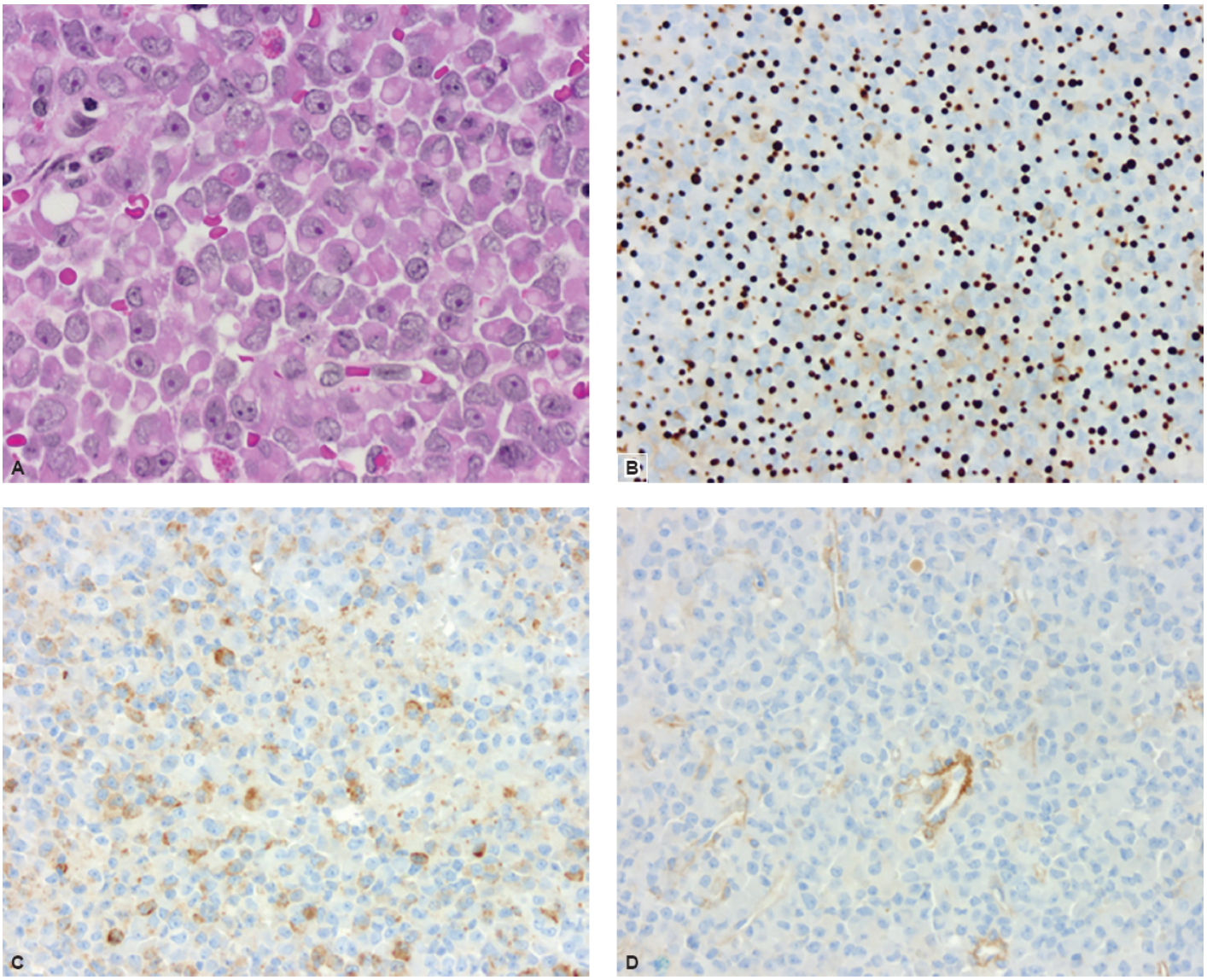


Figura 6.3 Características histopatológicas dos adenomas somatotróficos esparsamente granulados (SG). **A.** A variante esparsamente granulada dos adenomas somatotróficos é composta por células redondas cromofóbicas, com inclusão citoplasmática globular hialina. (Aumento original × 200, coloração com hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** "Corpos fibrosos" são a principal característica diagnóstica dos adenomas somatotróficos SG. Eles consistem em um acúmulo paranuclear globular de queratinas de baixo peso molecular que é facilmente detectado por imuno-histoquímica. (OM × 200, imunocoloração anticitoqueratina 18.) **C.** Na variante SG, a imunoexpressão de hormônio do crescimento (GH) é tipicamente menor do que na variante densamente granulada. (OM × 200, imunocoloração anti-GH.) **D.** Na variante SG, a imunopositividade para SSTR2 é tipicamente menor em comparação com a variante densamente granulada. (OM × 200, imunocoloração anti-SSTR2.) Neste exemplo, a imunocoloração é negativa (controles internos positivos: vasos).

Geralmente consistem em distribuição difusa de células epitelioides cromofóbicas a epitelioides eosinofílicas e/ou fusiformes (Figura 6.5 A). Imuno-histoquimicamente, exibem distribuição perinuclear citoplasmática de LMWK (Figura 6.5 B) e mostram positividade dispersa ou focal para GH e/ou prolactina e/ou β-TSH (Figura 6.5 C a E). Em casos raros, podem ser negativos para todos os três hormônios da linhagem PIT1. Como esperado, a imunorreatividade ao fator de transcrição PIT1 é difusa (Figura 6.5 F). A classificação da OMS de 2017 inclui esse subtipo no grupo de "adenomas agressivos". No entanto, os dados sobre seu comportamento agressivo são escassos e conflitantes e precisam ser confirmados em estudos de maior escala.[31]

Família TPIT

■ *Adenomas corticotróficos*

O típico microadenoma corticotrófico densamente granulado, como observado na doença de Cushing, é composto por células neoplásicas granofílicas e basofílicas (Figura 6.6 A).[12-14] As granulações citoplasmáticas parecem arroxeadas sob coloração com ácido periódico de Schiff (PAS) (Figura 6.6 B). Os adenomas corticotróficos são caracterizados por uma expressão difusa citoplasmática de LMWK (Figura 6.6 C), contrastando com sua positividade geralmente baixa para

cromogranina A. Eles mostram expressão citoplasmática difusa de ACTH (Figura 6.6 D), juntamente com a expressão do fator de transcrição TPIT (Figura 6.6 E). A análise da adeno-hipófise peritumoral pode divulgar as células de Crooke. Essas células são corticotróficas normais, caracterizadas por acúmulo hialino de LMWK em forma de anel em seu citoplasma (Figura 6.6 F).

■ *Adenoma corticotrófico silencioso*

O adenoma hipofisário corticotrófico silencioso (SCA; do inglês, *silent corticotroph adenoma*)[32] manifesta-se clinicamente como um adenoma hipofisário não secretor, mas o exame microscópico mostra um adenoma corticotrófico densamente granulado (subtipo 1 silencioso) ou adenoma corticotrófico esparsamente granulado (subtipo silencioso 2).[33]Histologicamente, a aparência típica do SCA inclui uma arquitetura pseudopapilar (Figura 6.7 A), células neoplásicas esparsamente granuladas (Figura 6.7 B), expressão citoplasmática de LMWK (Figura 6.7 C) e expressão variável de ACTH (Figura 6.7 D). O diagnóstico de SCA implica que a investigação endocrinológica foi extensa e completa e que esse tumor não é referido como "silencioso" apenas com base em um conjunto incompleto de dosagens bioquímicas.[34] Alguns autores associaram SCA a pior prognóstico, e a classificação da OMS de 2017 identifica esses tumores como um subtipo de adenoma "agressivo".[2]

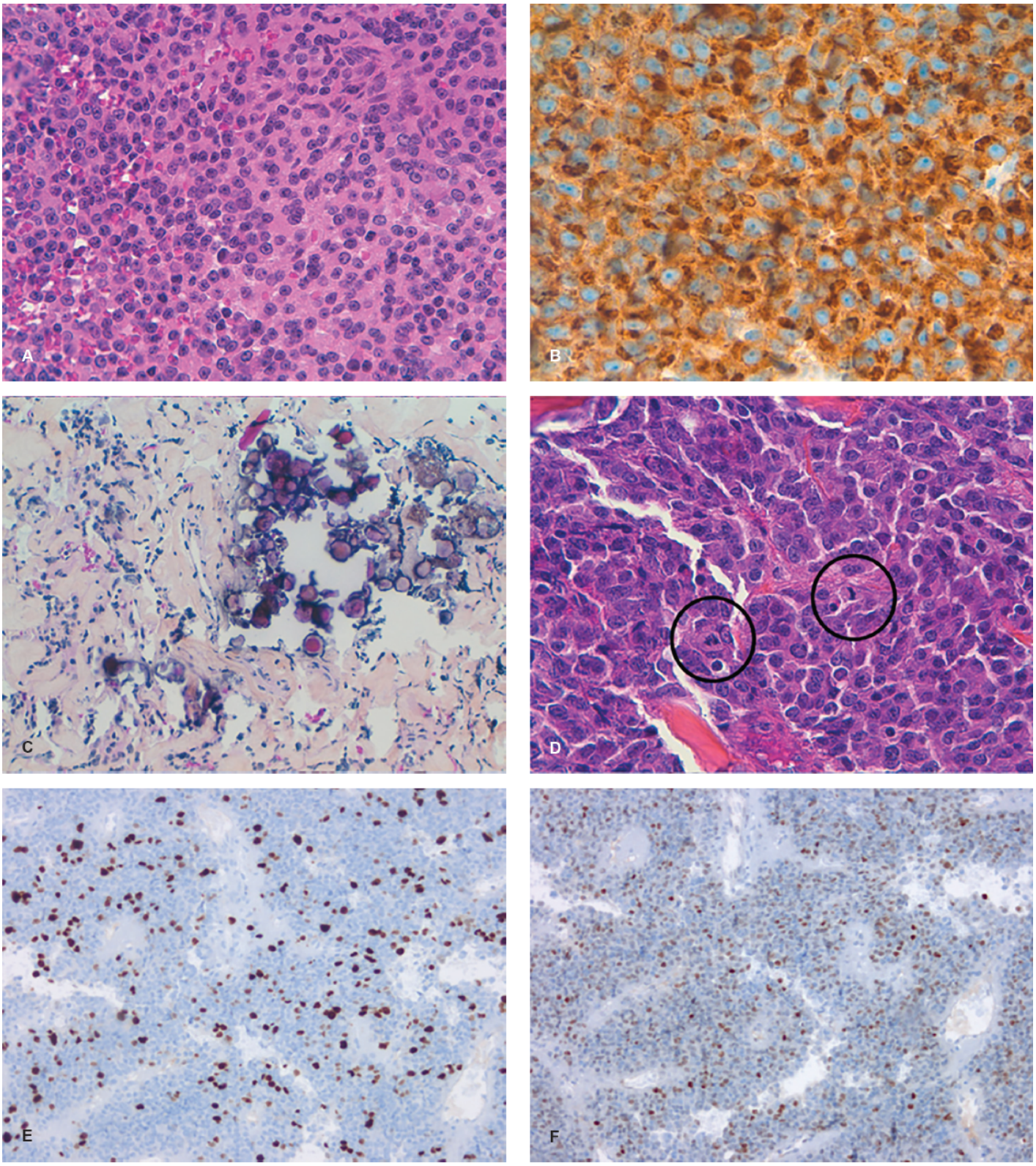


Figura 6.4 Características histopatológicas dos adenomas lactotróficos. **A.** Os adenomas lactotróficos são compostos por grupos de células tumorais levemente basofílicas com núcleos irregulares, mostrando nucléolo proeminente. (Aumento original × 400, hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** Nos prolactinomas esparsamente granulados, a imunoexpressão da prolactina é tipicamente distribuída. (OM × 600, imunocoloração por prolactina.) **C.** Após o tratamento com agonistas dopaminérgicos, as células neoplásicas são dispersas e incorporadas em um estroma fibroso e calcificado. As células tumorais mostram uma quantidade reduzida de citoplasma e um núcleo hipercromático redondo, que resulta em uma aparência linfocítica. (OM × 200, HPS.) **D.** Neste exemplo de tumor lactotrófico, numerosas mitoses podem ser observadas. (OM × 200, HPS.) **E.** Alto índice de proliferação de Ki-67 em um adenoma lactotrófico. (OM × 100, imunocoloração anti-Ki-67.) **F.** Imunopositividade significativa para F-P53 em um adenoma lactotrófico. (OM × 100, imunocoloração anti-P53.)

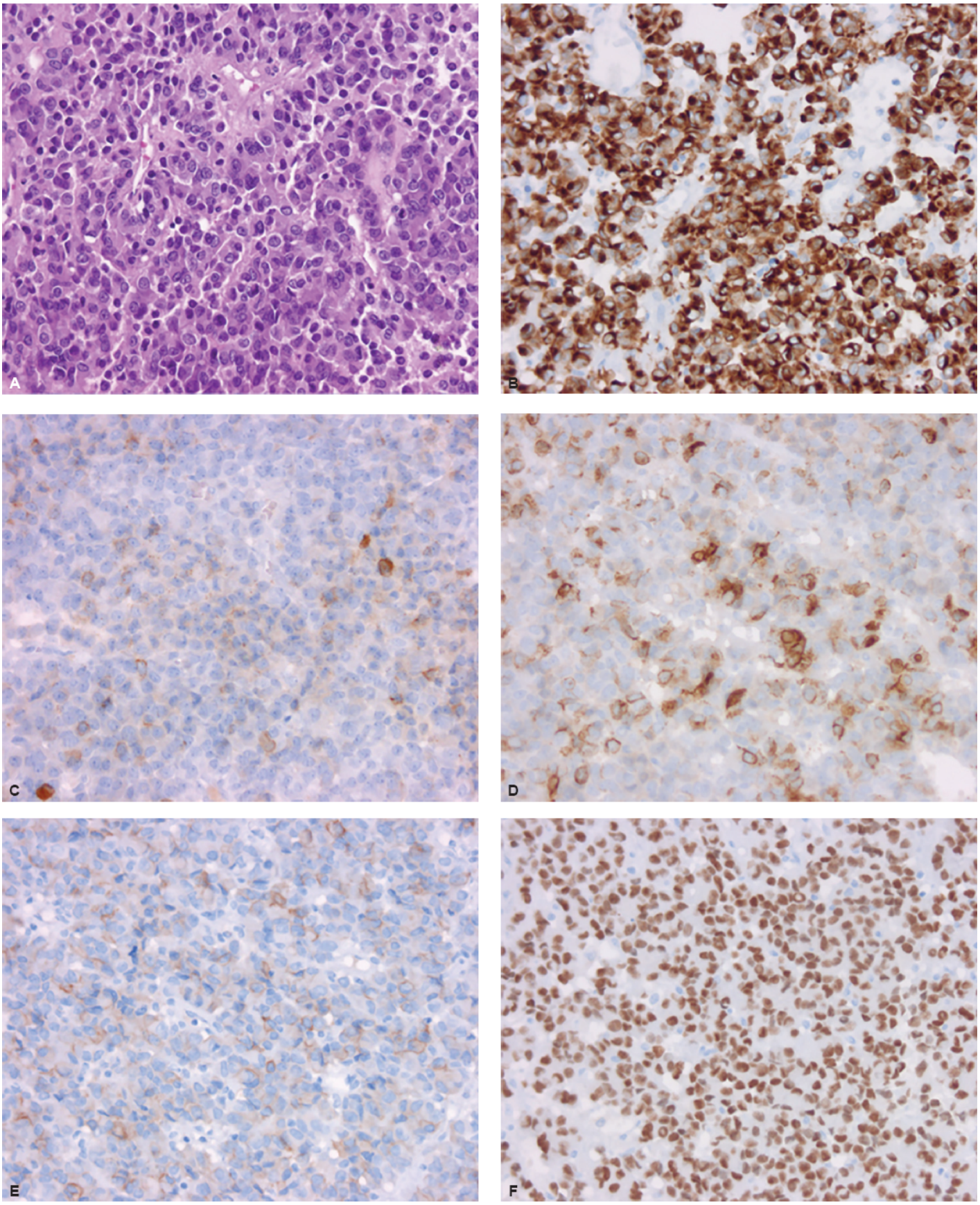


Figura 6.5 Características histopatológicas do adenoma da linhagem PIT1 pouco diferenciado pluri-hormonal. **A.** As células neoplásicas nesta variante histológica são geralmente cromofóbicas, sem a granulação eosinofílica forte de adenomas somatotróficos densamente granulados. (Ampliação original × 200, coloração com hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** A distribuição das citoqueratinas é perinuclear. Os corpos fibrosos são geralmente raros. (OM × 200, imunocoloração anticitoqueratina 18.) **C** a **E.** Os hormônios da família PIT1 são, em geral, fracamente positivos ou negativos. (OM × 200, anti-GH, prolactina e β-TSH, respectivamente.) **F.** Por definição, a imunopositividade nuclear de PIT1 é difusa nesta variante. (OM × 200, imunocoloração anti-PIT1.)

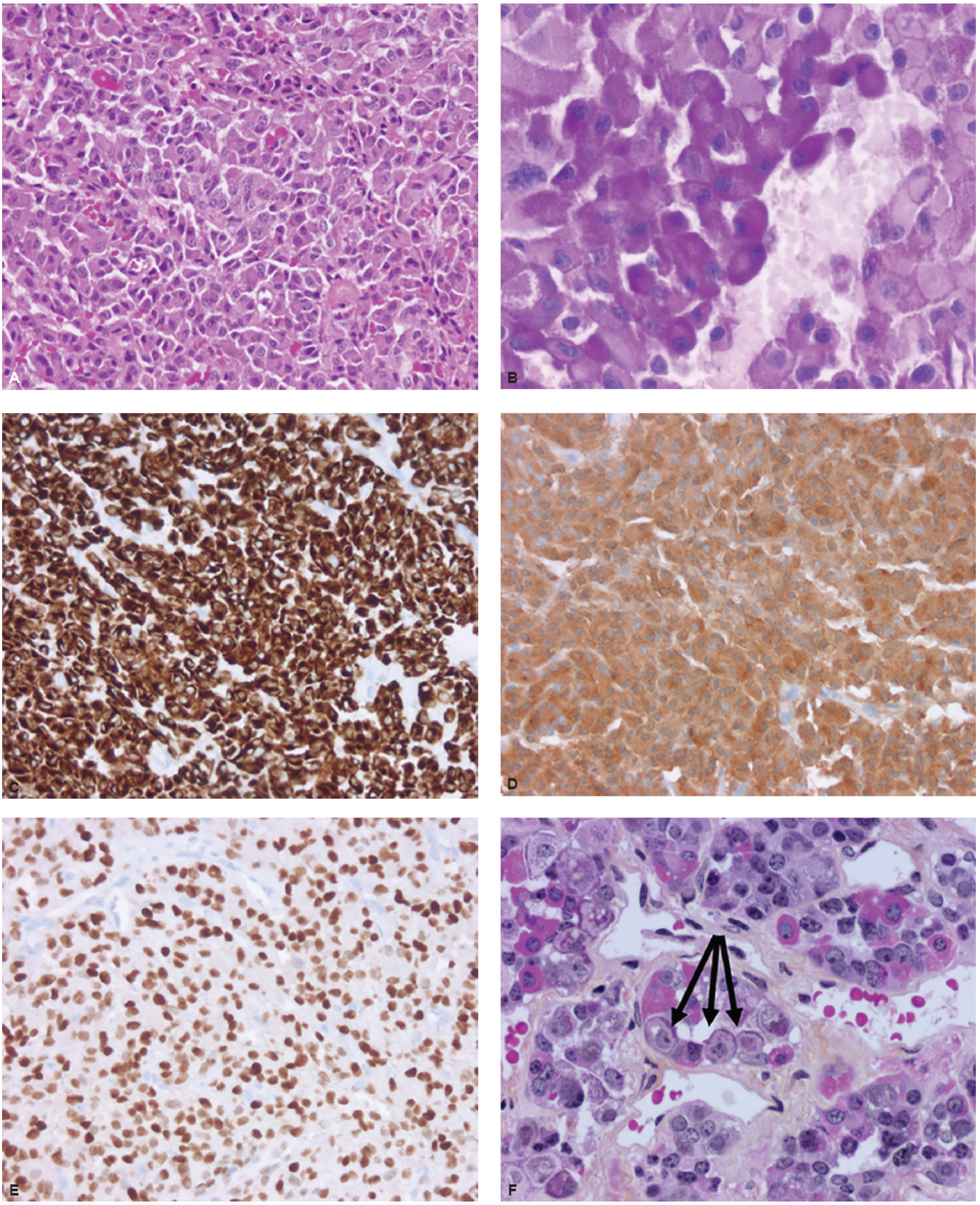


Figura 6.6 Características histopatológicas dos adenomas corticotróficos. **A.** Os adenomas corticotróficos típicos são compostos por células neoplásicas com citoplasma fortemente basofílico e granular. (Aumento original × 200, hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** As granulações basofílicas dos adenomas corticotróficos são fortemente positivas para o ácido periódico de Schiff (PAS). (OM × 400, coloração PAS.) **C.** Uma característica típica dos adenomas corticotróficos é a forte imunoexpressão citoplasmática de citoqueratinas de baixo peso molecular. (OM × 200, imunocoloração anticitoqueratina 18.) **D.** A imunoexpressão de ACTH é difusa. (OM × 200, imunocoloração anti-ACTH.) **E.** A expressão nuclear do fator de transcrição de assinatura TPIT é tipicamente forte e difusa. (OM × 200, imunocoloração anti-TPIT.) **F.** A presença de células de Crooke na hipófise adjacente é a consequência do hipercortisolismo crônico. A célula de Crooke é uma célula corticotrófica normal caracterizada por hialinização

intracitoplasmática em forma de anel grosso. Essa hialinização resulta do acúmulo de queratina e desloca as granulações basofílicas para a periferia do citoplasma. (OM × 400, HPS.)

No entanto, uma metanálise dos casos relatados de SCA até 2017 não encontrou nenhuma evidência apoiando maior risco de recorrência em comparação com outros adenomas hipofisários não funcionantes.[35] A ausência de expressão da galectina-3 pode ser uma característica adicional que favorece o diagnóstico de adenoma corticotrófico silencioso.[36]

Curiosamente, o SCA caracteriza-se por assinaturas transcriptômicas semelhantes às corticotróficas e gonadotróficas.[16] A natureza mista de corticotrófico-gonadotrófico do SCA foi sugerida anteriormente.[38] A natureza gonadotrófica desses tumores é demonstrada pela expressão de GATA3, juntamente com o fator de transcrição específico TPIT,[16] da linhagem corticotrófica (Figura 6.7 E e F).[16]

■ *Adenoma de células de Crooke*

O adenoma de células de Crooke é um subtipo extremamente raro (0,03%) e peculiar de tumor secretor de ACTH, composto por células neoplásicas que abrigam alterações hialinas citoplasmáticas.[1,39] Essa alteração hialina corresponde ao acúmulo de citoqueratina e é semelhante ao observado em corticotróficos normais de pacientes com hipercortisolismo (Figura 6.8).[40]

Os adenomas de células de Crooke são principalmente macroadenomas (77,2%) que podem estar clinicamente associados à doença de Cushing (75,6%) ou se apresentar como tumores não funcionantes (24,4%). Em comparação aos macroadenomas com doença de Cushing, o seio cavernoso é invadido com mais frequência, mas não foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de recorrência.[40] A imunoexpressão de O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) no adenoma de células de Crooke é principalmente baixa, em contraste com os adenomas corticotróficos clássicos.[41] Apesar do baixo número de casos disponíveis para análise, a classificação da OMS de 2017 reconheceu o adenoma de células de Crooke como uma variante agressiva do adenoma da hipófise.[2]

■ *Adenoma corticotrófico e USP8*

Mutações de ganho de função do gene *USP8*, codificador da protease específica da ubiquitina 8, são observadas em 35 a 62% dos adenomas corticotróficos associados à doença de Cushing.[42,43] O perfil transcriptômico dos tumores corticotróficos com mutação no *USP8* difere do perfil dos tumores do tipo selvagem USP8.[16] A enzima codificada pelo USP8 tem como função desubiquitinar substratos como o receptor de crescimento epidérmico (EGFR). A mutação no *USP8* aumenta a desubiquitinação do EGFR. Isso resulta em acúmulo de EGFR na membrana celular que estimula a superprodução de ACTH por meio do promotor POMC.[44] Em um estudo de 60 adenomas corticotróficos, o USP8 do tipo selvagem foi associado ao subtipo de adenoma de células de Crooke (13,3% *versus* 42,2%), a tamanho maior, menor remissão cirúrgica e menor expressão de SSTR5 e MGMT.[45] Essas diferenças provavelmente não são fatores independentes e relacionam-se principalmente com o maior número de adenoma de células de Crooke entre os tumores USP8 do tipo selvagem.

Entretanto, estudos sugerem que os tumores com *USP8* mutado têm maior probabilidade de responder à pasireotida, enquanto uma resposta à temozolomida é esperada em tumores USP8 de tipo selvagem. Considerando que a sinalização sustentada de EGFR provavelmente seja um fator importante nos adenomas corticotróficos com doença de Cushing, o uso de inibidores de tirosinoquinase ou inibidores USP8 foi sugerido no tratamento de tumores com *USP8* mutados.[44] Contudo, não se espera que os tumores com *USP8* do tipo selvagem respondam a essa terapia direcionada. Entre os tumores do tipo selvagem USP8, recentemente foram identificadas mutações no *USP48*, outra deubiquitinase e BRAF, um membro da via da proteína quinase ativada por monofostato de adenosina (MAPK).[46,47]

Família SF1

Os tumores gonadotróficos são compostos de células cromofóbicas frequentemente dispostas em pseudo-orifícios perivasculares (Figura 6.9 A).[12-14] Os núcleos são regulares, com uma cromatina fina e um nucléolo imperceptível. Nestes tumores, os microcistos mucoides podem ser numerosos. Imuno-histoquimicamente, eles geralmente não têm expressão de LMWK, mas expressam a cromogranina A em uma distribuição difusa ou perivascular. A expressão das gonadotrofinas β-FSH e β-LH é variável, geralmente focal e tipicamente mais forte em áreas perivasculares (Figura 6.9 C e D). Os tumores gonadotróficos expressam os fatores de transcrição SF1 e GATA3 (Figura 6.9 E e F).

■ *Adenoma de células nulas (null cells)*

A classificação da OMS de 2017 define o adenoma de células nulas como adenoma da hipófise sem expressão hormonal, nem positividade de fatores de transcrição.[12] Em um estudo com 31 adenomas de células nulas, esses tumores foram mais agressivos ao diagnóstico e tiveram sobrevida livre de progressão mais curta em comparação com os adenomas gonadotróficos.[48]

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE TUMORES E ADENOMAS NEUROENDÓCRINOS DA HIPÓFISE | TUMORES HIPOFISÁRIOS AGRESSIVOS E CARCINOMAS HIPOFISÁRIOS

Predizer o comportamento biológico de tumores/adenomas neuroendócrinos da hipófise permanece um desafio. Muitos esforços foram feitos para identificar os tumores que evoluirão mal. Infelizmente, o diagnóstico de carcinoma da hipófise ainda requer a identificação de implantes cranioespinais ou metástases sistêmicas, de acordo com a classificação da OMS de 2017.[2]

Os carcinomas hipofisários são tumores raros, responsáveis por 0,2% de todos os tumores hipofisários. Apresentam principalmente diferenciação corticotrófica e lactotrófica.[36] Os especialistas da OMS não endossaram nenhum sistema de classificação prognóstica, mas sugerem fortemente a avaliação de marcadores de invasão e proliferação (contagem mitótica e índice de proliferação Ki-67) para tumores hipofisários. Isso está de acordo com as diretrizes da European Society of Endocrinology (ESE), que recomendam pelo menos uma análise histopatológica, incluindo imunodetecções de hormônios e Ki-67. Elas também sugerem a avaliação da imunoexpressão de P53 e contagem mitótica, quando o índice de proliferação do Ki-67 é ≥ 3%.[49]

A ESE define “tumores hipofisários agressivos” como neoplasias radiologicamente invasivas com um crescimento tumoral extraordinariamente rápido ou crescimento clinicamente relevante do tumor, apesar das terapias-padrão ideais.[49]

A classificação da OMS de 2017 também distingue tipos histológicos específicos de adenomas hipofisários que seguem um curso mais agressivo: o adenoma somatotrófico esparsamente granulado, o adenoma corticotrófico silencioso, o adenoma de células de Crooke, o adenoma lactotrófico em homens e o adenoma pluri-hormonal positivo para o PIT1.

Na classificação da OMS de 2004, a terminologia “adenomas atípicos” incluía tumores com “características morfológicas atípicas sugestivas de comportamento agressivo, como crescimento invasivo”.[50] Essas características incluíam “um índice mitótico elevado e um índice de rotulagem de Ki-67 superior a 3%, bem como uma coloração nuclear extensa para a imunorreatividade à p53’’. No entanto, essa definição permanece vaga, difícil de aplicar na prática diária, sem valor prognóstico, e não é mais recomendada.

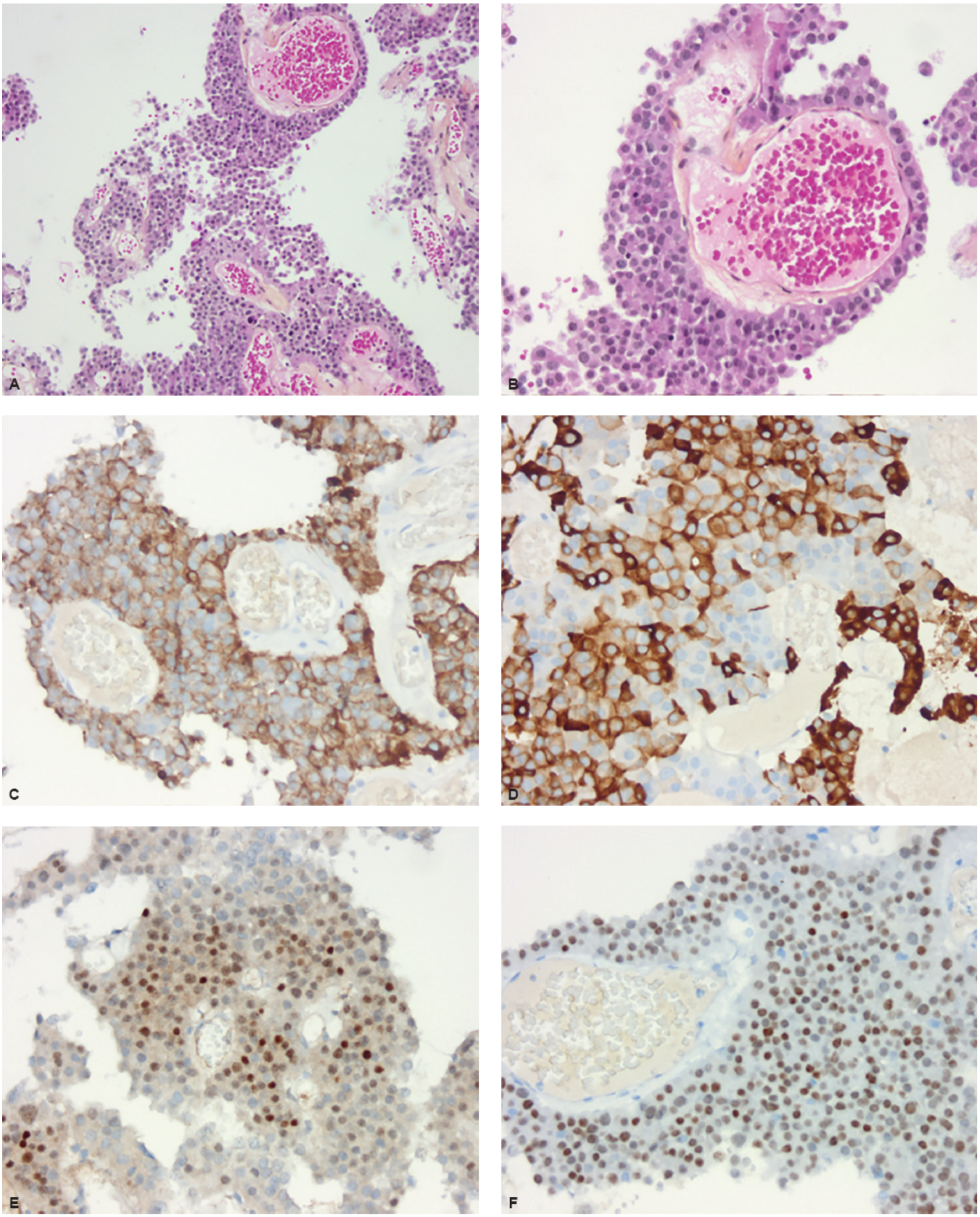


Figura 6.7 Características histopatológicas dos adenomas corticotróficos silenciosos. **A.** Os adenomas corticotróficos silenciosos frequentemente mostram uma arquitetura pseudopapilar. (Ampliação original × 100, hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** Adenoma composto por células neoplásicas cromofóbicas ou levemente basofílicas, que são mais regulares e menos granulares do que as células secretoras. (Coloração OM × 200, HPS.) **C.** Expressam citoqueratinas de baixo peso molecular. (OM × 200, imunomarcação anticitoqueratina 18.) **D.** A imunoexpressão de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é variável, de células positivas dispersas a focos imunopositivos heterogêneos de células. (OM × 200, imunocoloração anti-ACTH.) **E.** A expressão nuclear do TPIT é mais baixa e mais focal em comparação com as células secretoras. (OM × 200, imunocoloração anti-TPIT.) **F.** Adenomas corticotróficos silenciosos geralmente apresentam imunoexpressão de GATA3. (OM × 200, imunocoloração anti-GATA3.)

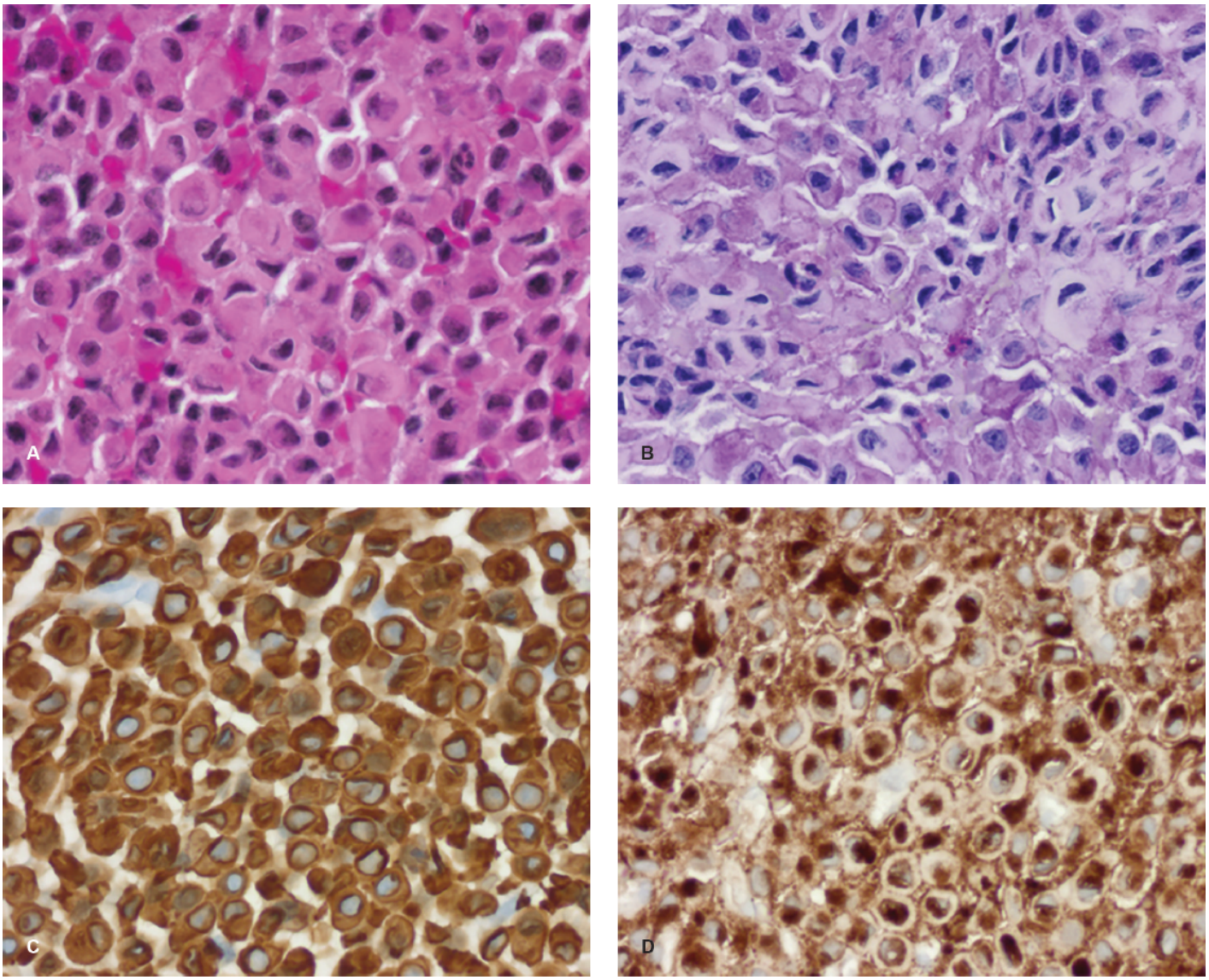


Figura 6.8 Características histopatológicas do adenoma de células de Crooke. **A.** O adenoma de células de Crooke é um tumor corticotrófico que exibe em mais de 60% das células neoplásicas uma hialinização citoplasmática semelhante a um anel, remanescente das células de Crooke. (Ampliação original × 400, hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** As granulações positivas para o ácido periódico de Schiff (PAS) são localizadas na periferia do citoplasma. (Coloração OM × 400, PAS.) **C.** A hialinização do tipo anel é fortemente positiva para queratinas de baixo peso molecular. (OM × 400, imunocoloração citoqueratina 18.) **D.** A imunoexpressão de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) não é difusa e reduzida a uma positividade paranuclear e periférica semelhante à borda. (OM × 400, imunocoloração por ACTH.)

Propusemos uma classificação clinicopatológica prognóstica para adenomas da hipófise que integra dados radiológicos, clínicos e histopatológicos e foi baseada em um estudo caso-controle de 410 pacientes.[51] Esta classificação baseia-se primeiro na avaliação da invasividade que pode ser obtida por imagem (ressonância magnética), visão intraoperatória (endoscopia) ou, mais raramente, histopatologia (invasão da mucosa respiratória do seio esfenoidal à microscopia). Uma das limitações é que somente a invasão do seio esfenoidal ou seio cavernoso é levada em consideração como um sinal de invasão, mas não o crescimento suprasselar do tumor. Os tumores não invasivos são graduados como 1; tumores invasivos, como 2; e tumores metastáticos carcinomas, como 3 (Quadro 6.2). Em segundo lugar, três critérios histopatológicos são analisados: contagem mitótica, índice de proliferação de Ki-67 e imunoexpressão de p53. Neste contexto, são considerados como positivos:

- Uma contagem mitótica > 2 mitoses por 10 campos de alta potência (HPF; do inglês, *high-power fields*)
- Um índice de proliferação Ki-67 ≥ 3% (se for utilizado fixador de formalina)
- Mais de 10 núcleos fortemente imunorreativos a p53 por 10 HPF (ver Figura 6.4 D a F).

A positividade de dois critérios entre os três é necessária para classificar os tumores como "b". Caso contrário, os tumores são classificados como "a". Consequentemente, essa classificação delineia cinco grupos de tumores hipofisários:

- 1a (não invasivo/não proliferativo)
- 1b (não invasivo/proliferativo)
- 2a (invasivo/não proliferativo)
- 2b (invasivo/proliferativo)
- 3 (carcinoma).

No seguimento de 8 anos, os pacientes com tumores de grau 2b tiveram risco 25 vezes maior de mostrar evidência de doença (níveis aumentados de hormônios plasmáticos, com ou sem tumor na imagem) e risco 8 vezes maior de experimentar progressão ou recorrência tumoral do que pacientes com tumores de grau 1a. Entre 8 carcinomas da hipófise, 6 foram inicialmente diagnosticados como tumores de grau 2b.[51] Devido à sua potencial agressividade, o reconhecimento precoce dos tumores da hipófise de grau 2b pode facilitar o estabelecimento de acompanhamento pós-operatório e intervenção terapêutica ideais. Essa classificação foi validada em dois estudos belgas e italianos retrospectivos independentes.[52,53]

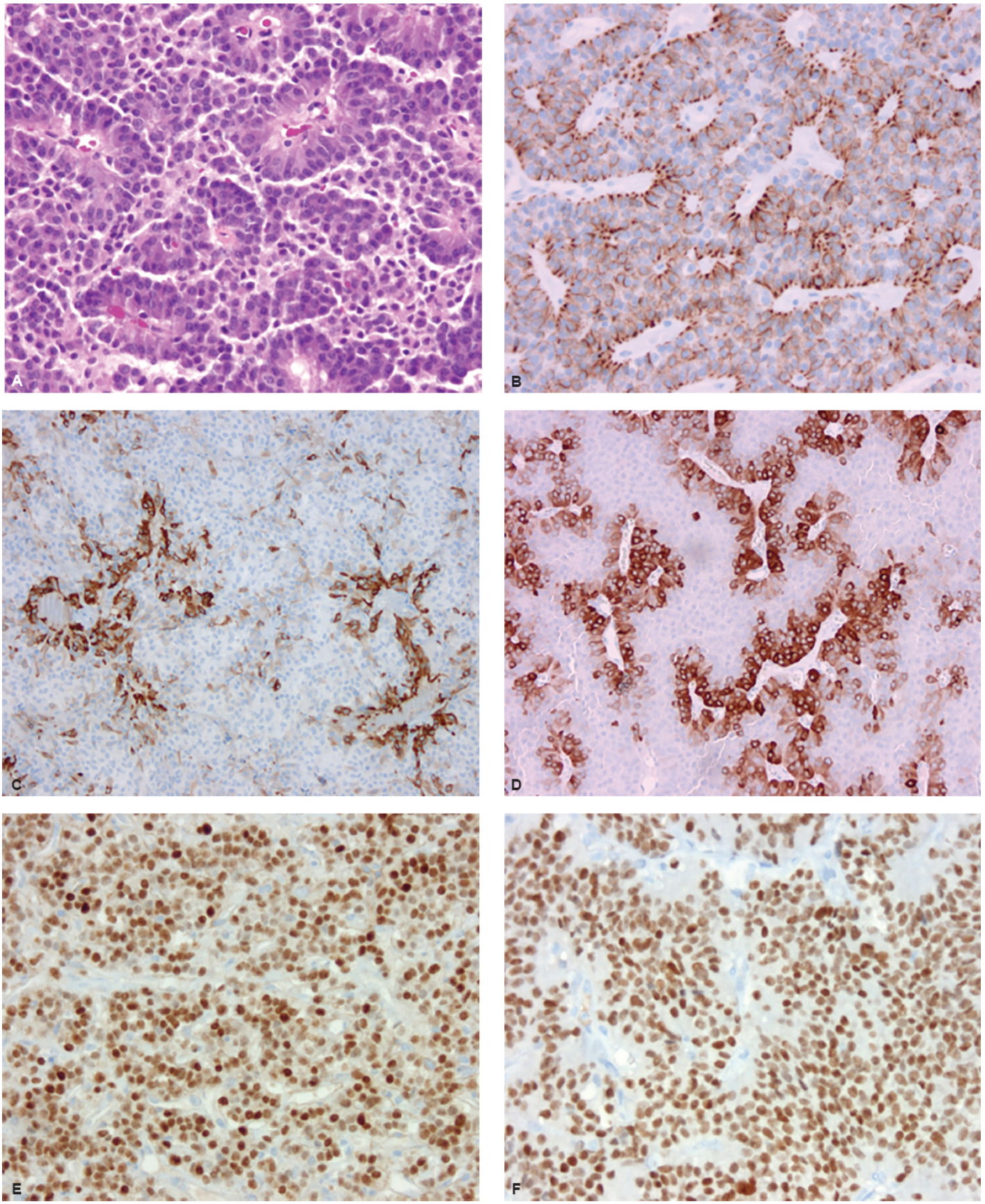


Figura 6.9 Características histopatológicas dos adenomas gonadotróficos. **A.** Os adenomas gonadotróficos são compostos por células tumorais cromofóbicas regulares que são frequentemente dispostas em pseudo-orifícios perivasculares. (Ampliação original × 200, hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** Na grande maioria dos casos, a imunodetecção de citoqueratinas de baixo peso molecular é negativa. Em alguns casos, uma imunopositividade puntiforme pode ser encontrada em áreas perivasculares. (OM × 200, imunocoloração anticitoqueratina 18.) **C.** A imunoexpressão de hormônio foliculestimulante (β-FSH) é altamente variável, desde células positivas dispersas até reação difusa e forte e tipicamente perivascular. (OM × 100, imunocoloração anti-β-FSH.) **D.** Em nossa experiência, a imunoexpressão de hormônio luteinizante (β-LH) é menor do que a do β-FSH. Neste exemplo, o β-LH é tipicamente expresso em áreas perivasculares. (OM × 100, imunocoloração anti-β-LH.) **E.** Os adenomas de gonadotrofos são caracterizados por uma imunoexpressão nuclear variável do fator de transcrição SF1. (OM × 200, imunocoloração anti-SF1.) **F.** A imunoexpressão nuclear GATA3 é

positiva nos adenomas gonadotróficos e é considerada um substituto do GATA2 nesse cenário. (OM × 200, imunoexpressão anti-GATA3.)

Quadro 6.2 Classificação prognóstica clinicopatológica francesa em cinco níveis.

Invasão	Proliferação		Metástase +
	Não	Sim	
Não	1a	1bs	3
Sim	2a	2b	

Invasão é definida por evidência histológica e/ou de imagem e/ou intraoperatória de invasão do seio cavernoso e/ou do seio esfenoidal.

Proliferação é definida por, pelo menos, 2 dos 3 seguintes critérios: (1) contagem mitótica superior a 2 mitoses por 10 campos de alta potência (HPF); (2) índice de proliferação Ki-67 ≥ 3%.

1a: não invasivo/não proliferativo;1b: não invasivo/proliferativo; 2a: invasivo/não proliferativo; 2b: invasivo/proliferativo; (3) carcinoma. Adaptado de Trouillas et al., 2013.[51]

FATORES TERANÓSTICOS | O EXEMPLO DA MGMT

A temozolamida (TMZ) é um agente alquilante usado na quimioterapia de pacientes com glioblastomas.[54] Administrado em conjunto com a radioterapia, provou adicionar um benefício de sobrevida a pacientes cujos tumores apresentavam metilação do promotor MGMT. Desde 2006, vários relatos têm mostrado ser a TMZ eficaz no tratamento de tumores e carcinomas hipofisários não controlados e agressivos.[55,56] Em teoria, a metilação desse promotor está associada à inibição da transcrição de MGMT e, finalmente, à ausência da proteína MGMT nas células neoplásicas. O principal papel da MGMT é reparar os danos no DNA induzidos por agentes alquilantes, como a temozolomida. Consequentemente, a falta dessa proteína nas células tumorais está associada a maior sensibilidade a esses quimioterápicos. A resposta à TMZ é geralmente mais alta nos tumores secretores de prolactina e ACTH, quando comparados aos adenomas hipofisários não funcionantes, principalmente os adenomas de células nulas.[57]

Alguns estudos sugerem que a imuno-histoquímica da MGMT pode ser uma ferramenta confiável para prever a resposta da TMZ em adenomas da hipófise.[58-60] Em um estudo, a imunorreatividade positiva para MGMT em menos de 50% das células foi preditiva da resposta terapêutica em pacientes com adenoma hipofisário agressivo ou carcinoma tratado com temozolomida.[60] Outros estudos não confirmaram esses resultados.[61,62] A comparação entre todos esses estudos é, contudo, limitada pela falta de confiabilidade entre os protocolos de imunomarcação. Os anticorpos utilizados para a avaliação MGMT são diferentes (clone MT23.2; clone MT 3.1), bem como as diluições (de 1: 50 a 1: 8000). Além disso, em um estudo, a concordância interobservadores na pontuação imuno-histoquímica do MGMT foi pobre a moderada, refletindo a difícil apreciação dessa coloração (heterogeneidade, intensidade nuclear variável, artefatos técnicos).[61] O percentual de células positivas para caracterizar baixa expressão da MGMT tampouco foi uniforme em todos os estudos, variando de < 10% a < 50%.[60,63,64] No estudo da ESE, regressão volumétrica foi frequentemente observada em tumores com baixa expressão de MGMT, raramente ocorrendo em tumores com alta expressão.[36] No entanto, a presença de exceções (respondedores com alta MGMT e não respondentes com baixa MGMT) não sugere o uso da imuno-histoquímica da MGMT como a melhor ferramenta para decidir a administração de TMZ. O *status* de metilação da MGMT também pode ser avaliado por reação da cadeia de polimerase (PCR) específica para metilação (MSP) ou pirosequenciamento.[61,62] A correlação entre a metilação do promotor do gene *MGMT* e a imunoexpressão da proteína MGMT não é confiável em tumores hipofisários.[60,61,64] Devido à falta de confiabilidade entre o *status* da MGMT e a resistência à TMZ, o tratamento com TMZ não deve ser negado com base apenas nos dados de imuno-histoquímica e/ou metilação.[49]

HISTOPATOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DOS CRANIOFARINGIOMAS

Craniofaringiomas são neoplasias relativamente benignas (OMS grau I) que normalmente surgem nas regiões selar e suprasselar. Eles representam cerca de 1 a 5% dos tumores cerebrais primários e podem ocorrer em qualquer parte do

infundíbulo (desde o assoalho do terceiro ventrículo até a hipófise). Existem dois subtipos histológicos, o adamantinomatoso (3 a 9 vezes mais frequente) e o papilífero, que diferem não apenas na aparência, mas também no prognóstico e na epidemiologia.[65]

Craniofaringioma adamantinomatoso

O craniofaringioma adamantinomatoso (ACP; do inglês, *adamantinomatous craniopharyngioma*) acomete predominantemente crianças, mas também pode ser observado em adultos.[63,65] Macroscopicamente, o ACP mostra componentes sólidos e císticos. Áreas calcárias brancas, correspondentes a calcificações, e áreas acastanhadas, correspondentes a hemorragias antigas, são frequentemente observadas macroscopicamente. Os ACP geralmente têm bordas irregulares e infiltrativas que tornam desafiadora a remoção cirúrgica segura.[63,65]

■ *Histopatologia*

Características histopatológicas

Os ACP exibem aparência microscópica característica, que geralmente é fácil de reconhecer.[66,67] Os ACP são compostos por ninhos epiteliais complexos com áreas sólidas e císticas. O epitélio neoplásico mostra uma organização característica (Figura 6.10 A). Uma camada de células epiteliais colunares em paliçada circunda a periferia dos ninhos epiteliais (epitélio paliçada) (Figura 6.10 A, *ponta da seta*). Uma camada celular baixa, conhecida como retículo estrelado, fica acima do epitélio paliçada (Figura 6.10 A, *asterisco*). Essa camada é semelhante ao retículo estrelado encontrado no órgão de esmalte em desenvolvimento. Nódulos de "queratina úmida" são uma característica patognomônica do ACP. Eles correspondem a agregados de "células fantasmas" escamosas anucleares que perderam sua coloração basofílica nuclear (Figura 6.10 A, *seta espessa*). Especialmente no limiar da invasão, o epitélio neoplásico mostra aglomerados redondos de células também conhecidas como "espirais" (Figura 6.10 A, *seta fina*). Por imuno-histoquímica, a expressão nuclear de β-catenina é tipicamente observada nesses agregados celulares (ver "Patologia molecular", adiante) (Figura 6.10 C). O exame intraoperatório, sob luz polarizada, do líquido cístico de um ACP pode revelar cristais romboides birrefringentes que sugerem o diagnóstico (Figura 6.10 D).

Os ACP geralmente sofrem extensas alterações regressivas que incluem calcificações (Figura 6.10 B), fissuras de colesterol com fagocitose macrofágica, detritos necróticos, infiltrados inflamatórios crônicos, depósitos de hemossiderina (resultantes de hemorragias focais) e áreas de fibrose. Na interface entre o tumor e o tecido nervoso, é típica uma gliose piloide florida e pode mimetizar um astrocitoma pilocítico (Figura 6.10 A, *ponto preto*).

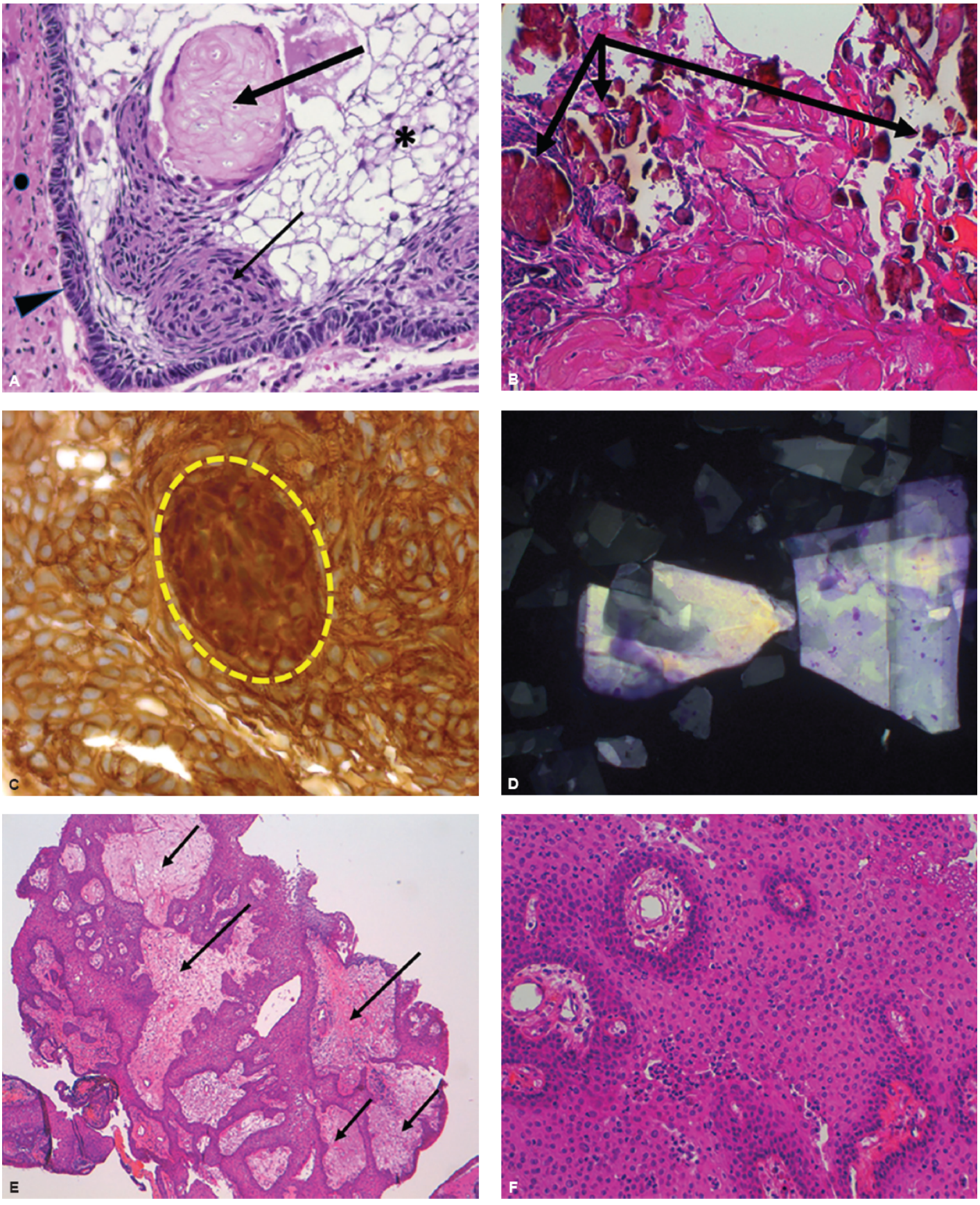


Figura 6.10 Características histopatológicas dos craniofaringiomas. **A.** O craniofaringioma adamantinomatoso (ACP) é tipicamente composto de ninhos epiteliais com epitélio paliçada (*ponta de seta*), retículo estrelado (*asterisco*), "espirais" (*seta fina*) e aglomerados de "queratina molhada" (*seta espessa*). O tumor gera uma gliose piloide no tecido nervoso circundante (*ponto preto*). (Ampliação original × 200, coloração com hematoxilina, floxina, açafrão [HPS].) **B.** As calcificações são frequentes no ACP (*setas*) e facilmente detectadas na tomografia computadorizada. Essas calcificações frequentemente correspondem à "queratina úmida" calcificada. (Ampliação original × 100, HPS.) **C.** ACP é caracterizado pela imunopositividade nuclear focal em espirais, da β-catenina (a positividade membranar não é uma característica específica do ACP). (OM × 400, imunocoloração anticatenina.) **D.** O líquido do cisto do ACP normalmente contém cristais de colesterol que parecem birrefringentes sob luz polarizada. (OM × 200, amostra fresca, coloração com azul de toluidina sob luz polarizada.) **E.** O craniofaringioma papilífero (PCP) exibe arquitetura papilar com epitélio escamoso cobrindo

núcleos fibrovasculares (*setas*). (OM × 25, HPS.) **F.** O epitélio neoplásico do PCP mostra uma diferenciação escamosa sem queratinização, calcificações ou infiltrados macrofágicos. (Coloração OM × 100, HPS.)

Patologia molecular

Mutações do gene *CTNNB1* que codifica para β-catenina são encontradas em 76,1 a 100% dos casos de ACP, destacando o papel da via canônica de Wnt/b-catenina na patogênese desse tumor.[68,69] A β-catenina é um elemento essencial da via canônica Wnt (local de integração sem asas), uma cascata de sinalização fortemente regulada que está envolvida em vários processos celulares, como desenvolvimento e homeostase.[70] Na ausência de ligantes Wnt, a β-catenina é fisiologicamente fosforilada pelo chamado "complexo de destruição".[71] Esse complexo permite o reconhecimento adequado da β-catenina, sua ubiquitinação e, em seguida, sua degradação pelo proteassoma. Esse sistema evita qualquer acúmulo de β-catenina livre no citoplasma e no núcleo e, portanto, os genes-alvo da β-catenina permanecem inativos. Nos ACP, mutações nos locais de fosforilação da β-catenina impedem a degradação da β-catenina e permitem seu acúmulo citosólico e translocação nuclear. Nesta situação, a Wnt/β-catenina é ativada na ausência de ligantes Wnt. Na avaliação imuno-histoquímica, as mutações podem causar acúmulo núcleo-citoplasmático de β-catenina. Esse acúmulo não é observado em todas as células tumorais, apenas em grupos celulares discretos ("espirais") (ver Figura 6.10 D).[65,70,71]

Craniofaringioma papilífero

O craniofaringioma papilífero (PCP) ocorre quase exclusivamente em adultos, com idade média de 44,7 anos.[72] Os PCP são principalmente supraselares e, macroscopicamente, são compostos por áreas sólidas e císticas. Ao contrário dos ACP, os PCP são geralmente bem delineados a partir do tecido nervoso circundante, permitindo remoção cirúrgica mais fácil.[65,72]

■ *Histopatologia*

Em baixa ampliação, o tumor aparece em forma de "couve-flor". Apresenta grandes vegetações periféricas que explicam a aparência macroscópica "papilífera" (ver Figura 6.10 E).[66,67,72] Essas vegetações são compostas por núcleos fibrovasculares (ver Figura 6.10 E, *setas*) cobertos por um epitélio escamoso não queratinizado bem diferenciado (ver Figura 6.10 F). O estroma fibroso das papilas é geralmente infiltrado por um pequeno número de células inflamatórias crônicas. Comparado com o ACP, não há epitélio paliçado, nem "queratina úmida" ou retículo estrelado. Alterações degenerativas, como fibrose, necrose, calcificações, colesterol e depósitos de hemossiderina, também estão ausentes.[66,67,72]

■ *Patologia molecular*

A patologia molecular do PCP é caracterizada por superativação da via da MAPK como resultado da mutação BRAF V600E. Uma mutação V600E no gene *BRAF* é encontrada em 77 a 100% dos casos de PCP,[68,73,74] resultando principalmente em proliferação celular. A presença da proteína mutada BRAFV600E pode ser detectada por imuno-histoquímica, usando o anticorpo VE1.[68] Alguns relatos de casos mostram uma resposta tumoral significativa do PCP com mutação BRAF V600E em tratamento com inibidor de BRAF ou uma combinação de inibidores de BRAF/MEK.[75,76]

▸ Resumo

Analisados separadamente, sintomas clínicos, dosagens hormonais, características radiológicas e histopatologia falharam em prever com eficiência o comportamento dos tumores da hipófise. A combinação de todos esses dados permite o manejo ideal de pacientes afetados por adenomas da hipófise. O desenvolvimento de classificação mista, levando em consideração a invasão tumoral na ressonância magnética ou na cirurgia, associado a características histopatológicas de agressividade, é uma maneira de melhorar a avaliação prognóstica de tumores hipofisários agressivos. O patologista pode desempenhar um papel mais ativo do que o anteriormente analisado na avaliação clinicopatológica de pacientes com tumores hipofisários. Ao identificar possíveis tumores hipofisários agressivos e ao analisar fatores teranósticos, ele pode informar mais diretamente a escolha do manejo pós-operatório ideal desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. Eur J Endocrinol. 2007; 156:203-16.
2. Osamura RY, Grossman A, Korbonits M et al. Pituitary adenoma. In: Lloyd RV et al. (Eds.). WHO classification of tumours of endocrine organs. 4. ed. Lyon: IARC; 2017. pp. 14-8.
3. Asa SL. Pituitary histopathology in man: normal and abnormal. In: Feingold KR et al. (Eds.). South Dartmouth: Endotext; 2000.
4. Dubois PM, Elamraoui A. Embryology of the pituitary gland. Trends Endocrinol Metab. 1995; 6:1-7.
5. de Moraes DC, Vaisman M, Conceicao FL et al. Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. J Endocrinol. 2012; 215:239-45.
6. Mete O, Kefeli M, Caliskan S et al. GATA3 immunoreactivity expands the transcription factor profile of pituitary neuroendocrine tumors. Mod Pathol. 2019; 32:484-9.
7. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. Virchows Arch. 2019; 475:687-92.
8. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. Endocr Relat Cancer. 2017; 24:C5-8.
9. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Mod Pathol. 2018; 31:1770-86.
10. Ho KKY, Fleseriu M, Wass J et al. A tale of pituitary adenomas: to NET or not to NET: Pituitary Society position statement. Pituitary. 2019; 22:569-73.
11. Asa SL, Asioli S, Bozkurt S et al. Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs): nomenclature evolution, not clinical revolution. Pituitary. 2019. [Epub ahead of print]
12. Al-Brahim NY, Asa SL. My approach to pathology of the pituitary gland. J Clin Pathol. 2006; 59:1245-53.
13. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Acta Neuropathol. 2017; 134:521-35.
14. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. Endocr Pathol. 2017; 28:228-43.
15. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A et al. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:96-102.
16. Neou M, Villa C, Armignacco R et al. Pangenomic classification of pituitary neuroendocrine tumors. Cancer Cell. 2020; 37:123-34.e5.
17. Mazal PR, Czech T, Sedivy R et al. Prognostic relevance of intracytoplasmic cytokeratin pattern, hormone expression profile, and cell proliferation in pituitary adenomas of akromegalic patients. Clin Neuropathol. 2001; 20:163-71.
18. Obari A, Sano T, Ohyama K et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. Endocr Pathol. 2008; 19:82-91.
19. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH et al. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. Pituitary. 2013; 16:490-8.
20. Mori R, Inoshita N, Takahashi-Fujigasaki J et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas in 242 acromegaly patients: classification according to hormone production and cytokeratin distribution. ISRN Endocrinol. 2013; 2013:723432.
21. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT et al. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. Endocrine. 2015; 49:231-41.
22. Bakhtiar Y, Hirano H, Arita K et al. Relationship between cytokeratin staining patterns and clinico-pathological features in somatotropinomae. Eur J Endocrinol. 2010; 163:531-9.
23. Sarkar S, Chacko AG, Chacko G. An analysis of granulation patterns, MIB-1 proliferation indices and p53 expression in 101 patients with acromegaly. Acta Neurochir (Wien). 2014; 156:2221-30; discussion 30.
24. Shimon I. Somatostatin receptors in pituitary and development of somatostatin receptor subtype-selective analogs. Endocrine. 2003; 20:265-9.
25. Chinezu L, Vasiljevic A, Jouanneau E et al. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies. Hum Pathol. 2014; 45:71-7.
26. Casar-Borota O, Heck A, Schulz S et al. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E1730-9.
27. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A et al. Clinical, pathological, and molecular factors of aggressiveness in lactotroph tumours. Neuroendocrinology. 2019; 109:70-6.
28. Wang EL, Qian ZR, Yamada S et al. Clinicopathological characterization of TSH-producing adenomas: special reference to TSH-immunoreactive but clinically non-functioning adenomas. Endocr Pathol. 2009; 20:209-20.
29. Capraru OM, Gaillard C, Vasiljevic A et al. Diagnosis, pathology, and management of TSH-secreting pituitary tumors. A single-center retrospective study of 20 patients from 1981 to 2014. Ann Endocrinol (Paris). 2019; 80:216-24.
30. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. Mod Pathol. 2016; 29:131-42.
31. Manojlovic-Gacic E, Bollerslev J, Casar-Borota O. Invited review: pathology of pituitary neuroendocrine tumours: present status, modern diagnostic approach, controversies and future perspectives from a neuropathological and clinical standpoint. Neuropathol Appl Neurobiol. 2019. [Epub ahead of print]
32. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. Pituitary. 2018; 21:183-93.
33. Lopez JA, Kleinschmidt-Demasters Bk B, Sze CI et al. Silent corticotroph adenomas: further clinical and pathological observations. Hum Pathol. 2004; 35:1137-47.

34. Raverot G, Assie G, Cotton F et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. Ann Endocrinol (Paris). 2015; 76:201-9.
35. Fountas A, Lavrentaki A, Subramanian A et al. Recurrence in silent corticotroph adenomas after primary treatment: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018. [Epub ahead of print]
36. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:2473-89.
37. Thodou E, Argyrakos T, Kontogeorgos G. Galectin-3 as a marker distinguishing functioning from silent corticotroph adenomas. Hormones (Athens). 2007; 6:227-32.
38. Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. Horm Cancer. 2010; 1:80-92.
39. George DH, Scheithauer BW, Kovacs K et al. Crooke's cell adenoma of the pituitary: an aggressive variant of corticotroph adenoma. Am J Surg Pathol. 2003; 27:1330-6.
40. Di Ieva A, Davidson JM, Syro LV et al. Crooke's cell tumors of the pituitary. Neurosurgery. 2015; 76:616-22.
41. Takeshita A, Inoshita N, Taguchi M et al. High incidence of low O(6)-methylguanine DNA methyltransferase expression in invasive macroadenomas of Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2009; 161:553-9.
42. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. Nat Genet. 2015; 47:31-8.
43. Ma ZY, Song ZJ, Chen JH et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease. Cell Res. 2015; 25:306-17.
44. Jian F, Cao Y, Bian L et al. USP8: a novel therapeutic target for Cushing's disease. Endocrine. 2015; 50:292-6.
45. Hayashi K, Inoshita N, Kawaguchi K et al. The USP8 mutational status may predict drug susceptibility in corticotroph adenomas of Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2016; 174:213-26.
46. Chen J, Jian X, Deng S et al. Identification of recurrent USP48 and BRAF mutations in Cushing's disease. Nat Commun. 2018; 9:3171.
47. Sbiera S, Perez-Rivas LG, Taranets L et al. Driver mutations in USP8 wild-type Cushing's disease. Neuro Oncol. 2019; 21:1273-83.
48. Almeida JP, Stephens CC, Eschbacher JM et al. Clinical, pathologic, and imaging characteristics of pituitary null cell adenomas as defined according to the 2017 World Health Organization criteria: a case series from two pituitary centers. Pituitary. 2019; 22:514-9.
49. Raverot G, Burman P, McCormack A et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018; 178:G1-24.
50. Llyod RV, Kovacs K, Young Jr WF et al. Pituitary tumours: introduction. In: DeLellis RA et al. (Eds.). Classification of tumours – Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004. pp. 10-3.
51. Trouillas J, Roy P, Sturm N et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. Acta Neuropathol. 2013; 126:123-35.
52. Lelotte J, Mourin A, Fomekong E et al. Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. Eur J Endocrinol. 2018; 178:237-46.
53. Asioli S, Righi A, Iommi M et al. Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. Eur J Endocrinol. 2019; 180:127-34.
54. Wick W, Weller M, van den Bent M et al. MGMT testing – the challenges for biomarker-based glioma treatment. Nat Rev Neurol. 2014; 10:372-85.
55. Lim S, Shahinian H, Maya MM et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. Lancet Oncol. 2006; 7:518-20.
56. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:769-75.
57. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. Eur J Clin Invest. 2011; 41:1133-48.
58. Kovacs K, Scheithauer BW, Lombardero M et al. MGMT immunoexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to temozolomide therapy. Acta Neuropathol. 2008; 115:261-2.
59. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 71:226-33.
60. Bengtsson D, Schroder HD, Andersen M et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1689-98.
61. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O(6)-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:E280-90.
62. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4592-9.
63. Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M et al. O(6)-methylguanine DNA methyltransferase immunoexpression in nonfunctioning pituitary adenomas: are progressive tumors potential candidates for temozolomide treatment? Cancer. 2009; 115:1070-80.
64. Jiang XB, Hu B, He DS et al. Expression profiling of O(6) methylguanine-DNA-methyl transferase in prolactinomas: a correlative study of promoter methylation and pathological features in 136 cases. BMC Cancer. 2015; 15:644.
65. Muller HL. Craniopharyngioma. Handb Clin Neurol. 2014; 124:235-53.
66. Bulsei R, Rushing EJ, Giangaspero F et al. In: David N, Louis DN et al. (Eds.). WHO Classification of tumours of the central nervous system.4. ed. rev. Lyon: IARC; 2016. pp. 324-8.
67. Larkin SJ, Ansorge O. Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas. Pituitary. 2013; 16:9-17.
68. Holsken A, Sill M, Merkle J et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. Acta Neuropathol Commun. 2016; 4:20.

69. Sekine S, Shibata T, Kokubu A et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. Am J Pathol. 2002; 161:1997-2001.
70. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. Oncogene. 2017; 36:1461-73.
71. Stamos JL, Weis WI. The beta-catenin destruction complex. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013; 5:a007898.
72. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF Jr et al. Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. J Neurosurg. 1995; 83:206-14.
73. Larkin SJ, Preda V, Karavitaki N et al. BRAF V600E mutations are characteristic for papillary craniopharyngioma and may coexist with CTNNB1-mutated adamantinomatous craniopharyngioma. Acta Neuropathol. 2014; 127:927-9.
74. Marucci G, de Biase D, Zoli M et al. Targeted BRAF and CTNNB1 next-generation sequencing allows proper classification of nonadenomatous lesions of the sellar region in samples with limiting amounts of lesional cells. Pituitary. 2015; 18:905-11.
75. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM et al. Dramatic response of BRAF V600E mutant papillary craniopharyngioma to targeted therapy. J Natl Cancer Inst. 2016; 108.
76. Rostami E, Witt Nystrom P, Libard S et al. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. Acta Neurochir (Wien). 2017; 159:2217-21.

7

Acromegalia | Visão Geral

Luciana Ansaneli Naves • Moisés Mercado • Bruno Freitas Vilar • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença sistêmica crônica, decorrente da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH; do inglês, *growth hormone*) e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1; do inglês, *insulin-like growth factor-1*).[1] Clinicamente, caracteriza-se pelo surgimento de feições grosseiras e crescimento de extremidades.[2] Devido a suas complicações sistêmicas, a acromegalia não adequadamente tratada está associada a elevada morbimortalidade e redução na expectativa de vida.[3] Na sua quase totalidade, é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma).[2,3]

Neste capítulo, serão revistos os fatores envolvidos na secreção e os mecanismos de ação do GH e do IGF-1. Ademais, serão analisados os aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos da acromegalia, bem como suas complicações e seu diagnóstico clinicolaboratorial.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO EIXO SOMATOTRÓFICO

Durante a organogênese adeno-hipofisária, as células pluripotenciais originam diversos subtipos celulares. Na família mamossomatotrófica, a diferenciação envolve pré-somatotrofos, células mamossomatotróficas e, finalmente, somatotrofos.[4] Muitos fatores de transcrição estão envolvidos, sendo de grande importância o PROP-1 e o POU1F1 (do inglês, *pituitary-specific POU-class homeodomain transcription factor 1*),[4,5] que atuam no processo de citodiferenciação, proliferação celular e atividade hormonal, com possível regulação pelos receptores estrogênicos.[6]

A regulação hormonal ocorre sob o controle principal de dois peptídeos hipotalâmicos: o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), que estimula a secreção do hormônio pela hipófise anterior, e a somatostatina (SST), que inibe tal secreção (Figura 7.1).[7]

O GHRH age em receptores de membrana acoplados à proteína G estimulatória, ativa o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), eleva a adenilatociclase, aumenta o influxo de cálcio intracelular, induz e mantém a função trófica dos somatotrofos, além de estimular a transcrição do gene do GH e sua secreção.[7,8] Outro secretagogo do GH é a ghrelina, hormônio oriundo do trato gastrintestinal, que atua principalmente no hipotálamo e o sinaliza mediante seu receptor tipo Ia (GHS-RIa) para, em sinergismo com o GHRH, induzir a secreção de GH.[9,10] A SST pode ligar-se a cinco subtipos de receptores acoplados à proteína G inibitória (SSTR), dos quais o SSTR2 e o SSTR5 são os mais expressos na hipófise.[7]

A secreção de GH é caracterizada por pulsos episódicos, intercalados com mínima secreção basal, determinada por idade, sexo, nutrientes específicos, neurotransmissores, exercício e estresse. Quando o GH é medido em indivíduos saudáveis por ensaios-padrão, seus níveis são, em geral, indetectáveis (< 0,2 µg/ℓ durante a maior parte do dia). Contudo, existem aproximadamente 10 pulsos intermitentes de GH a cada 24 horas, mais frequentemente à noite, quando seus valores podem ser tão altos quanto 30 µg/ℓ (ng/mℓ), picos esses que são superponíveis aos níveis encontrados em casos de acromegalia. Envelhecimento e obesidade atenuam a secreção do GH, enquanto desnutrição e jejum prolongado resultam em elevação na frequência e amplitude dos pulsos de GH. Na acromegalia, esses pulsos têm frequência e amplitude superiores às observadas nos indivíduos saudáveis (Figura 7.2).[3,7,11]

Mecanismos de ação do GH e IGF-1

O GH age sobre receptores transmembranários expressos principalmente nos músculos, no fígado e nas cartilagens, e sobre um composto de dímeros pré-formados que sofrem modificação conformacional quando ocupados pelo GH, promovendo a sinalização.[12] A clivagem do receptor do GH libera a sua porção extramembranária, que origina uma proteína de ligação do GH sérico (GHBP1). Esta última prolonga a meia-vida e medeia o transporte celular do hormônio. O GH liga-se ao receptor e ativa uma tirosinoquinase intracelular denominada quinase Janus 2 (JAK2). Tanto o receptor quanto a JAK2 são fosforilados, possibilitando a ligação a esse complexo das proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição (STAT), que são, então, fosforiladas e translocadas para o núcleo, o que inicia a transcrição das proteínas-alvo do GH.[12] A sinalização intracelular do GH é suprimida por diversas proteínas, especialmente os supressores da sinalização das citocinas (Figura 7.3).[12,13]

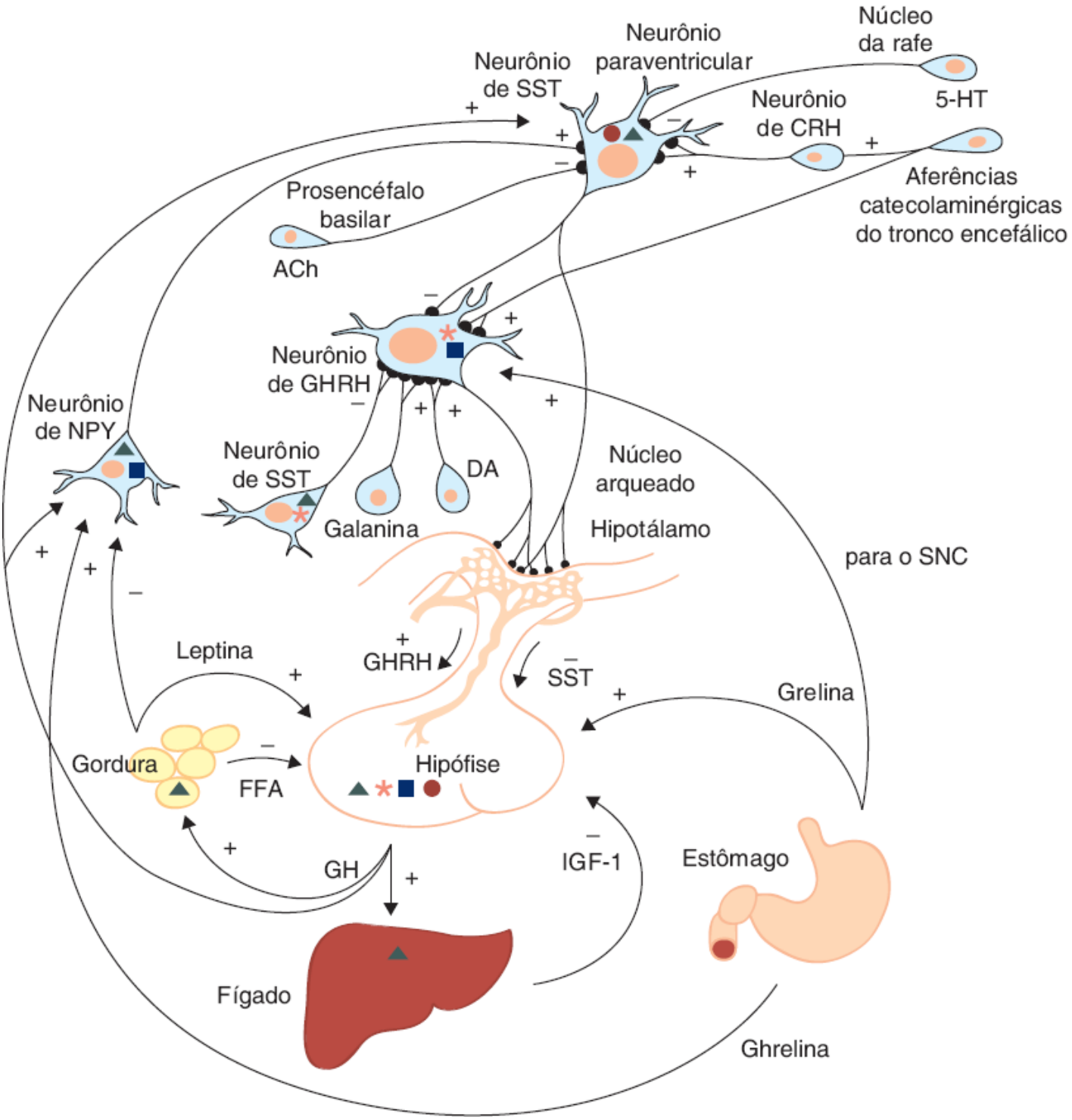


Figura 7.1 Representação do controle do eixo GH-IGF-1. GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; SNC: sistema nervoso central; SST: somatostatina; GHRH: hormônio liberador do hormônio do crescimento; 5-HT: 5-hidroxitriptamina; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; ACh: acetilcolina; NPY: neuropeptídeo Y; DA: dopamina; FFA: ácidos graxos livres.

O GH estimula a geração do IGF-1, um hormônio polipeptídico sintetizado predominantemente no fígado (80%) e nos tecidos extra-hepáticos (principalmente osso, músculo e rim), inclusive na própria glândula hipofisária.[7] O IGF-1 tem importante papel na regulação do eixo somatotrófico pela retroalimentação (*feedback*) sobre o hipotálamo e a hipófise (ver Figuras 7.1 e 7.4). De fato, ele causa diminuição da secreção do GH, não apenas por suprimir diretamente o somatotrofo, mas também por estimular a liberação hipotalâmica de somatostatina.[3,7] Como é um fator de crescimento, o IGF-1 estimula a proliferação celular e inibe a apoptose.[7]

O GH apresenta efeitos somáticos e metabólicos. O crescimento linear ocorre primordialmente de maneira indireta, mediada pelo IGF-1, o qual atua igualmente sobre vários órgãos (Figura 7.4).[7] Os efeitos metabólicos ocorrem por ação direta do GH sobre os carboidratos, lipídios e proteínas.[3,7] No que se refere aos carboidratos, o GH em excesso provoca resistência insulínica, levando ao aumento da produção hepática de glicose e às menores oxidação e captação da glicose pelos tecidos periféricos. Como consequência, ocorrem hiperinsulinismo secundário, tolerância diminuída à glicose e diabetes melito.[7]

O IGF-1 atua de modo endócrino em tecidos a distância, mas pode ser sintetizado localmente em tecidos-alvo, nos quais age de modo autócrino/parácrino.[3,7] Ele circula no plasma ligado a proteínas carreadoras, cujo representante principal é a proteína de ligação 3 do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-3; do inglês, *insulin-like growth factor binding protein-3*), também GH-dependente.[14] Age sobre receptores transmembranários, do tipo tirosinoquinase, aos quais se liga com grande afinidade.[14] Os níveis de IGF-1 são mais elevados durante a adolescência tardia e declinam ao longo da vida adulta. Esses níveis, determinados pelo sexo e por fatores genéticos, ficam elevados durante a puberdade e a gravidez, e na acromegalia. Em contrapartida, a produção de IGF-1 encontra-se suprimida em pacientes com desnutrição, doença hepática, hipotireoidismo ou diabetes melito mal controlado.[14,15]

EPIDEMIOLOGIA

A acromegalia é uma doença rara, mas certamente subdiagnosticada. Estudo recente revisou os dados de pesquisas populacionais realizadas nos EUA, na Europa e na Ásia, e estimou prevalência de 2,8 a 13,7 casos/100.000 e incidência anual de 2 a 11 novos casos/milhão.[16-19]Acredita-se que esses dados sejam semelhantes aos observados na América Latina; porém, estudos com bases de dados representativas não foram publicados nessa região. A determinação e o conhecimento das características epidemiológicas da acromegalia são fundamentais para o adequado planejamento dos serviços de saúde; entretanto, até o momento, poucos estudos utilizaram ferramentas como georreferenciamento[20] e farmacoeconomia.[21]

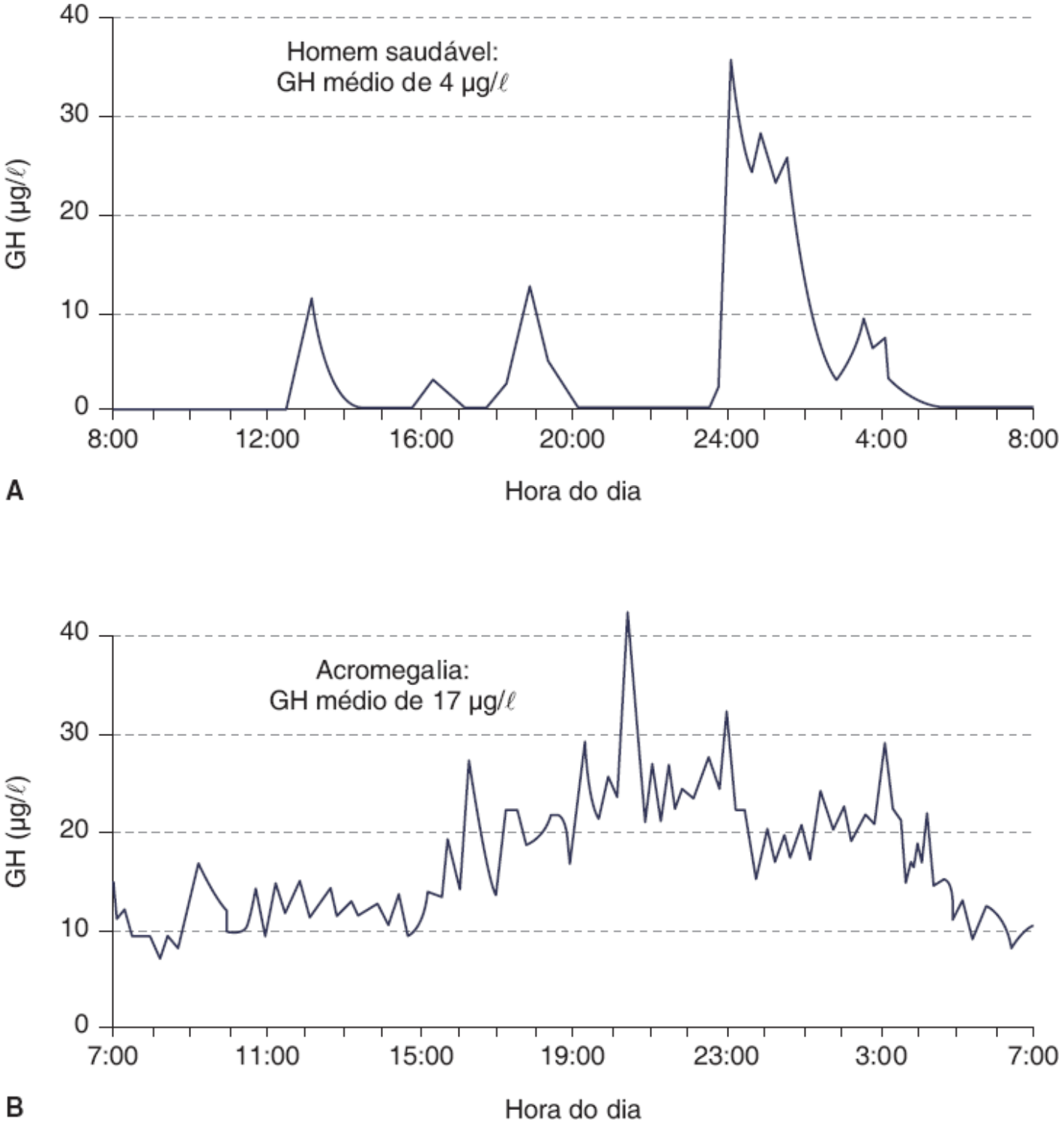


Figura 7.2 Pulsatilidade do hormônio do crescimento (GH) em indivíduo saudável (**A**) e com acromegalia (**B**) ao longo de 24 horas. Na acromegalia, notam-se maiores frequência e amplitude dos pulsos de GH.

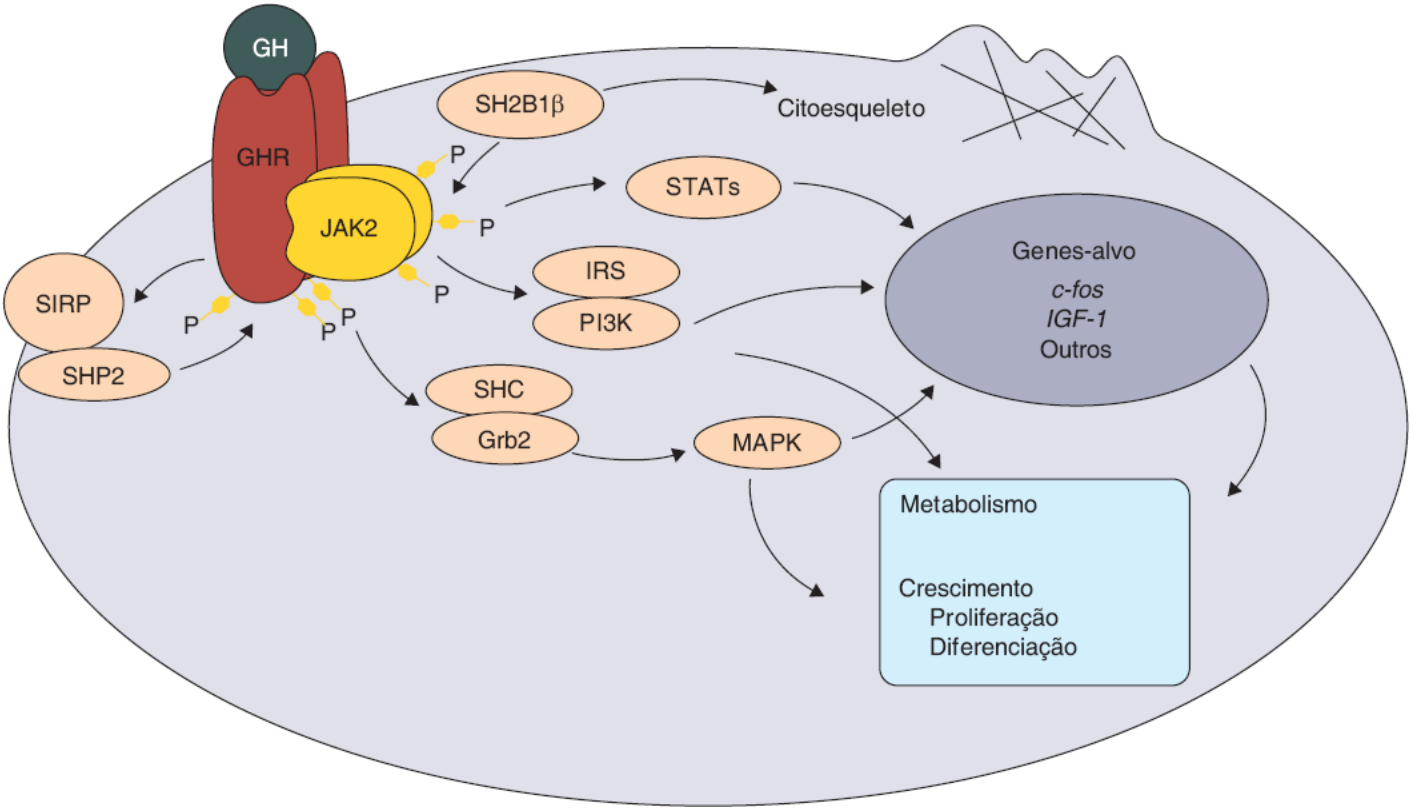


Figura 7.3 Vias de sinalização do hormônio do crescimento (GH). GHR: receptor do GH; STAT: proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição; MAPK: proteinoquinase ativada por mitógeno; IRS: substrato do receptor de insulina; JAK2: quinase Janus 2; SIRP: proteína reguladora de sinal.

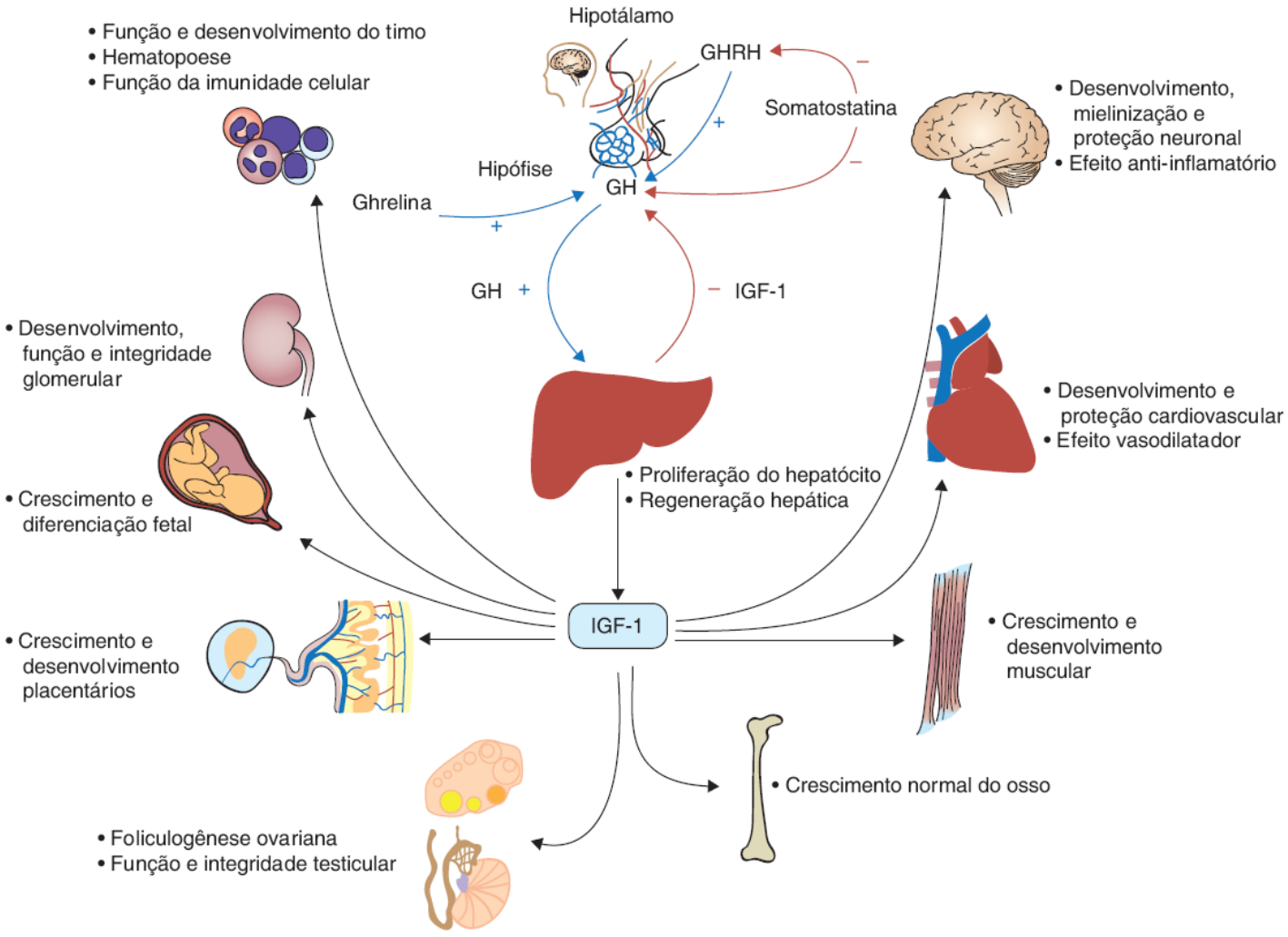


Figura 7.4 Representação das funções metabólicas do IGF-1.

A doença ocorre com igual frequência em homens e mulheres, podendo acontecer em qualquer idade, embora seja mais comum entre 30 e 50 anos. Quando a secreção excessiva de GH se inicia antes do fechamento das cartilagens de crescimento, acontecem crescimento linear excessivo e gigantismo, enquanto excesso de GH após a fusão epifisária provoca acromegalia.[3,16,17]

Em razão da evolução insidiosa da doença, seu diagnóstico é frequentemente feito em torno de 5 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas.[2,3] Em dois estudos europeus, o atraso no diagnóstico foi de 1 a 15 anos na Inglaterra (mediana de 4,5 anos)[17] e 1 a 25 anos na Bélgica (mediana de 5 anos).[18] No Brasil, estudos demonstram média de 5,8 anos e mediana de 5 anos.[20]

Tal fato é extremamente relevante, uma vez que o diagnóstico e o tratamento mais precoces poderiam evitar ou minimizar o surgimento das complicações cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas, principais responsáveis pelo aumento de mortalidade na acromegalia.[3]

ETIOLOGIA

Aproximadamente 98% dos pacientes com acromegalia albergam um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma), que pode ser um adenoma de células puras de GH ou um adenoma misto, com células de GH e prolactina (PRL). Cerca de 80% desses adenomas são macroadenomas (≥ 10 mm) por ocasião do diagnóstico. Muito raramente, a acromegalia resulta de hipersecreção de GHRH, hipotalâmica ou ectópica (cerca de 2% dos casos). Excepcionalmente, tumores ectópicos secretores de GH são a causa da acromegalia; também bastante rara é a acromegalia familiar.[2,3,7,20]

Excesso de GH

■ *Causas hipofisárias*

Os somatotropinomas podem ocorrer de maneira esporádica ou raramente, com agregação familiar.[3] Quando se desenvolvem na infância ou adolescência, antes da fusão das placas epifisárias, apresentam-se com o fenótipo de *gigantismo*; quando o excesso de GH ocorre na vida adulta, desenvolve-se a *acromegalia*. Os somatotropinomas são originalmente monoclonais, e diversas teorias têm sido propostas para a compreensão de sua patogênese.[1,3,17]

Diferentes tipos de adenomas somatotróficos, caracterizados de acordo com sua expressão hormonal e seus aspectos ultraestruturais, podem ser responsáveis por variáveis apresentações clínicas da acromegalia (Quadro 7.1).[22] Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) revisou a classificação de tumores hipofisários, sem necessidade de avaliação dos aspectos ultraestruturais por microscopia eletrônica. Todavia, integrou a designação de linhagens celulares adeno-hipofisárias e sugeriu a avaliação de fatores de transcrição envolvidos na citodiferenciação, salientando a importância do PIT-1 (atualmente, mais chamado de PROP-1) para a linhagem somatotrófica.[23]

Quadro 7.1 Aspectos clínicos e patológicos dos adenomas somatotróficos.

Tipo	Prevalência (%)	Produção hormonal	Aspectos clínicos	Características patológicas
Adenoma de células de GH densamente granuladas	30	GH	Crescimento lento; clinicamente insidioso; responde bem aos análogos da somatostatina (SA)	Assemelha-se aos somatotrofos normais; numerosos grânulos secretórios grandes
Adenoma esparsamente granulado	30	GH	Crescimento lento; frequentemente invasivo; responde mal aos SA	Pleomorfismo celular

Adenoma misto com células secretoras de GH e PRL	25	GH e PRL	Variável	Somatotrofos densamente granulados, lactotrofos esparsamente granulados
Adenoma de células mamossomatotróficas	10	GH e PRL	Comum em crianças; gigantismo, hiperprolactinemia discreta	Ambos, GH e PRL, na mesma célula, frequentemente no mesmo grânulo secretório
Adenoma de célula-tronco acidofílica	2	GH e PRL	De crescimento rápido, invasivo; hiperprolactinemia dominante	Ultraestrutura distinta; mitocôndria gigante
Adenomas pluri-hormonais	2	GH (PRL com aGSU, FSH/LH, TSH ou ACTH)	Os produtos hormonais secundários são, muitas vezes, clinicamente silenciosos	Variáveis; podem ser monomórficos ou plurimórficos
Carcinoma somatotrófico	0,5	GH	Em geral agressivo	Metástases documentadas

PRL: prolactina; aGSU: subunidade alfa; FSH: hormônio foliculestimulante; LH: hormônio luteinizante; TSH: hormônio tireoestimulante; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico. Adaptado de Ben-Shlomo e Melmed, 2008;[3] Low, 2011;[7] Mete e Lopes, 2017;[23] Melmed, 2011.[24]

Sessenta por cento desses tumores são somatotropinomas puros, que contêm grânulos citoplasmáticos positivos para GH, densa ou esparsamente distribuídos. Os primeiros surgem de modo insidioso, têm crescimento lento e se manifestam durante ou após a meia-idade; os últimos crescem rapidamente e aparecem em indivíduos mais jovens, com doença mais grave.[22,23]

Tumores mistos de células de GH e PRL podem expressar a secreção hormonal em células distintas; todavia, em alguns casos, os adenomas mamossomatotróficos expressam tanto GH quanto PRL em uma única célula. Raros tumores podem ser pluri-hormonais (< 5%) e expressar GH com qualquer combinação de PRL, hormônio tireoestimulante (TSH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou subunidade α. Tais pacientes podem apresentar aspectos clínicos de acromegalia, associados a hiperprolactinemia, hipercortisolismo ou, raramente, hipertireoidismo.[22-26]

Carcinomas somatotróficos são extremamente raros, e seu diagnóstico é fundamentado na detecção de metástases a distância.[22] Tumores que exibem atividade mitótica, hipercelularidade e pleomorfismo nuclear sem metástase não devem ser erroneamente classificados como malignos, mesmo que tenham crescimento muito rápido e sejam invasivos.[22,23]

Há, ainda, os *somatotropinomas silenciosos*, que não são acompanhados de manifestações clínicas, a despeito de suas células se mostrarem positivas para o GH à imuno-histoquímica. Os níveis séricos de GH e/ou PRL apresentam-se normais ou modestamente elevados em cerca de metade dos casos.[23,25]

Condições genéticas e moleculares

Nos últimos 20 anos houve grande progresso na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento do GHoma, com a identificação de causas genéticas nos casos esporádicos ou familiares (Quadro

7.2).[7,27] As neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) tipos 1 e 4 podem cursar com adenomas hipofisários e tumores pancreáticos e paratireoidianos, relacionando-se a mutações no gene *Menin* no cromossomo 11q13 ou mutações *CDKN1B (p27^{Kip1})* no cromossomo 12p13.1, respectivamente.[27] Mutações ativadoras do gene *GNAS1*, no cromossomo 20q13.32, estão relacionadas ao surgimento da síndrome de McCune Albright, em que a acromegalia se associa a hiperostose, macrocefalia e assimetria facial.[27,29] Mutações no *PRKAR1A* (cromossomo 17q24.2) estão ligadas ao complexo de Carney, que pode cursar com mixomas atriais, lentiginose e acromegalia.[27] Mutações no gene da proteína de interação do receptor aril-hidrocarboneto (AIP) no cromossomo 11q13 são a causa mais comum dos adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA).[27,30] Finalmente, a síndrome de acrogigantismo ligado ao X (X-LAG) cursa com tumores secretores de GH de comportamento agressivo na infância e está relacionada com a presença de microduplicação no cromossomo Xq26.3, no qual se encontra o gene *GRP101*.[31,32] Todas essas síndromes serão discutidas mais detalhadamente no Capítulo 13, *Adenomas Hipofisários Familiares*.

Os adenomas hipofisários (particularmente os secretores de GH) podem também surgir em associação com paraganglioma/feocromocitoma em síndrome clínica heterogênea decorrente de mutações em diferentes genes.[33] Esta síndrome é também conhecida como a "associação de 3 P ou 3 PA" (do inglês, ***p**ituitary adenoma, **p**araganglioma, **p**heochromocitoma*).[32]

■ *Causas extra-hipofisárias*

Adenomas hipofisários ectópicos

Adenomas ectópicos secretores de GH podem excepcionalmente surgir de remanescentes hipofisários no seio esfenoidal, no osso temporal petroso, na cavidade nasofaringiana ou na região suprasselar (Quadro 7.3).[33,34]

Tumores periféricos secretores de GH

O GH imunorreativo foi identificado em tecidos normais de fígado, pulmão, cólon, estômago e cérebro, bem como em extratos de adenocarcinoma de pulmão, câncer de mama e tecidos ovarianos, sem evidência clínica de acromegalia.[33,34] Na literatura, há apenas dois casos de acromegalia por secreção ectópica de GH: um tumor de ilhotas pancreáticas intramesentérico[34,35] e um linfoma não Hodgkin.[36]

Quadro 7.2 Síndromes genéticas associadas ao desenvolvimento do adenoma hipofisário secretor de GH.

Síndrome clínica	Gene	Cromossomo	Aspectos clínicos	Características patológicas	Herança
Adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA)	*AIP*	11q13	Pacientes jovens	Adenomas grandes	Autossômica dominante ou esporádica
MEN-1	*Menin*	11q13.1	Tumores pancreáticos, paratireóideos ou hipofisários	Adenoma	Autossômica dominante
MEN-4	*CDKN1B*	12p13.1	–	Adenoma	Autossômica dominante
Síndrome de McCune-Albright	*PRKAR1A*	20q13.32	Hiperfunção hormonal, manchas café com leite, assimetria facial	Hiperplasia de células somatotróficas	Esporádica

Complexo de Carney	*PRKAR1A*	17q24.2	Mixomas atriais, adenoma hipofisário, lentiginose	Adenoma	Autossômica dominante
Síndrome de acrogigantismo ligado ao X (X-LAG)	*GPR101*	Xq26.3	Gigantismo na primeira infância	Hiperplasia e macroadenomas invasivos	Ligada ao X ou esporádica
3 PA – paraganglioma, feocromocitoma, adenoma hipofisário	*SDHA* *SDHB* *SDHC* *SDHD*	5p15.33, 1p36.13 1p23.3 11q23.1	Hipertensão, paroxismos, adenoma hipofisário	Hipertensão, paroxismos, adenoma hipofisário	Autossômica dominante ou esporádica, ou *imprinting* genômico para SDHD

MEN-1: neoplasia endócrina múltipla do tipo 1; MEN-4: neoplasia endócrina múltipla do tipo 4. Adaptado de Colao et al., 2019;[1] Tatsi e Stratakis, 2020;[27] Horvath e Stratakis, 2008.[28]

Quadro 7.3 Acromegalia associada a produção ectópica.

Local de produção	Frequência (%)	Produtos hormonais	Aspectos clínicos	Características patológicas
Excesso de secreção de GH				
Tumor de ilhotas pancreáticas	< 1	GH	Geralmente no contexto de MEN-1 ou tumores carcinoides	Hipoplasia hipofisária
Linfoma não Hodgkin	< 1	GH	Quadro clínico do linfoma	Hipoplasia hipofisária
Adenoma hipofisário ectópico (seio esfenoidal ou parafaríngeo)	0,2	GH	Massa ectópica	Adenoma somatotrófico ectópico
Excesso de secreção de GHRH				
Central – hamartoma, glioma, coristoma e ganglioneuroma hipotalâmicos	< 1	GH	Massa hipotalâmica	Hiperplasia somatotrófica
Periférico – tumores carcinoides (brônquios, trato gastrintestinal, pâncreas), tumor de ilhotas pancreáticas, carcinoma pulmonar de	1	GH, PRL	Aspectos sistêmicos	Hiperplasia somatotrófica, raramente adenoma

pequenas células, adenoma adrenal, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma etc.				

Adaptado de Low, 2011;[7] Melmed, 1991;[33] Melmed, 2006;[34] Osella et al., 2003.[40]

Iatrogenia

Características acromegálicas (p. ex., aumento do tamanho dos pés, nariz e mandíbula) podem aparecer durante a administração exógena de GH em indivíduos sem deficiência do hormônio, com o intuito de melhorar o desempenho atlético[37] ou como tratamento antienvelhecimento.[38]

Excesso de GHRH

■ *Causas hipotalâmicas*

Produção excessiva de GHRH por patologias hipotalâmicas (p. ex., hamartomas, coristomas, gliomas e, sobretudo, gangliocitomas) pode resultar em acromegalia por induzir hiperplasia somatotrófica ou, muito raramente, a formação de um adenoma secretor de GH.[1,39,40] A acromegalia por secreção hipotalâmica ou extra-hipotalâmica de GHRH representa menos de 2% dos casos de acromegalia.[40]

■ *Causas extra-hipotalâmicas*

A acromegalia pode, muito raramente, resultar da secreção de GHRH por tumores ectópicos, sobretudo os carcinoides brônquicos e tumores neuroendócrinos pancreáticos (74 casos relatados na literatura até 2012).[39,40] Outras neoplasias envolvidas incluiriam feocromocitoma, carcinoides do trato digestivo, carcinoide tímico, tumor neuroendócrino hepático etc. Em cerca de 50% desses tumores, já se evidenciam metástases à ocasião do diagnóstico.[39-41]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Acromegalia é um distúrbio insidioso, com progressão gradual dos sinais e sintomas, os quais podem resultar de: compressão do tumor sobre as estruturas adjacentes (cefaleia, distúrbios visuais ou hipopituitarismo); exposição prolongada e excessiva ao GH (aumento das mãos e dos pés, alterações cutâneas, modificações fisionômicas e manifestações musculoesqueléticas, osteoartrite, síndrome do túnel do carpo, apneia do sono); ou complicações (cardiovasculares, respiratórias, endócrinas, metabólicas e neoplásicas) resultantes do excesso de GH[42-44] (Quadro 7.4). Em uma análise de 310 pacientes, observou-se que 40% tiveram seu diagnóstico estabelecido ao acaso, por meio de exame físico, odontológico ou radiológico (Quadro 7.5).[42] Em coorte de 64 pacientes, observou-se que a queixa principal que motivou a consulta inicial em mulheres foram distúrbios menstruais (25%) e, em homens, sintomas de hipogonadismo (20%). Três dos pacientes diagnosticados casualmente foram ao endocrinologista na qualidade de acompanhantes.[44]

As modificações fisionômicas na acromegalia se caracterizam por alargamento do nariz, aumento dos lábios, crescimento exagerado da mandíbula com prognatismo (causando separação dos dentes e má oclusão dentária), macroglossia, aumento dos arcos zigomáticos e fronte proeminente (Figuras 7.5 e 7.6). Apesar de serem bastante características, devido ao caráter insidioso de seu surgimento, elas são o motivo da consulta inicial em apenas cerca de 10% dos pacientes (ver Quadro 7.5).[1,44] Contudo, alguns pacientes podem ter alterações fisionômicas mínimas ou mesmo ausentes no início da doença (Figura 7.7). Uma análise de fotografias antigas pode revelar que tais características já estavam presentes vários anos antes do diagnóstico. Em geral, esse atraso é de 6 a 10 anos. Ainda como resultado da hipersecreção do GH, podem acontecer visceromegalias (língua, tireoide, coração, glândulas salivares, fígado, baço e rins),[1,2,42,44] como também hipertrofia prostática.[45] Hepatoesplenomegalia clinicamente aparente é, contudo, rara.[1,2]

Quadro 7.4 Manifestações da acromegalia em 100 pacientes.

Manifestação	Frequência (%)
Manifestações do excesso de GH	
Crescimento das extremidades	100

Crescimento de partes moles	100
Hiperidrose	88
Letargia ou fraqueza	87
Ganho de peso	73
Parestesias	70
Artralgias	60
Papilomas	45
Hipertricose	35
Bócio	32
Acantose *nigricans*	29
Hipertensão	24
Cardiomegalia	16
Nefrolitíase	11
Distúrbios de outras funções endócrinas	
Hiperinsulinemia	70
Intolerância à glicose	50
Diabetes melito	20
Hiperprolactinemia	30
Distúrbios menstruais	60
Diminuição da libido	46
Galactorreia	13
Hipotireoidismo	13
Ginecomastia	8
Insuficiência adrenal	4
Manifestações locais	
Aumento da sela túrcica	90
Cefaleia	65
Déficit visual	20

Adaptado de Vilar et al., 2017.[44]

Há aumento das extremidades (Figura 7.8) em praticamente 100% dos casos, mas é motivo da consulta inicial em apenas cerca de 10% deles. O crescimento das mãos e dos pés faz com que anéis, luvas e sapatos fiquem apertados, obrigando o paciente a usar tamanhos maiores; alguns indivíduos atribuem esse fato ao ganho de peso. Artralgia ocorre em

70% dos casos, enquanto artropatia (20 a 60% de prevalência) pode resultar em doença articular degenerativa em juntas sujeitas à sobrecarga de peso (joelhos, quadril e coluna). Hiperidrose e pele oleosa com odor desagradável são sinais precoces e comuns, ocorrendo em até 70% dos pacientes. Também é comum o espessamento da pele. Acrocórdons (*skin tags*) são vistos em até 45% dos casos e podem ser importantes marcadores para a existência concomitante de pólipos colônicos adenomatosos (Figura 7.9). O fenômeno de Raynaud pode ser observado em até um terço dos acromegálicos.[1,2,42-44]

Não raramente o diagnóstico da acromegalia é estabelecido de modo casual (Figura 7.10) ou a partir das complicações da doença, tais como irregularidades menstruais, diabetes melito (Figura 7.11), insuficiência cardíaca, apneia do sono (Figura 7.12), hiperplasia prostática ou síndrome do túnel do carpo. Esta última, detectada em 20 a 64% dos pacientes ao diagnóstico, resulta de compressão do nervo mediano, por aumento de partes moles.[1,42,44]

Quadro 7.5 Motivo da consulta inicial em 310 pacientes com acromegalia.

Queixa principal	Frequência (%)
Alterações menstruais	13
Mudanças fisionômicas/crescimento de extremidades	11
Cefaleia	8
Parestesias/síndrome do túnel do carpo	6
Diabetes melito/tolerância alterada à glicose	5
Doença cardíaca	3
Alteração visual	3
Diminuição da libido/disfunção erétil	3
Artropatia	3
Distúrbio tireoidiano	2
Hipertensão	1
Gigantismo	1
Fadiga	0,3
Hiperidrose	0,3
Sonolência	0,3
Outras	5
Ao acaso (detectada por exame físico, avaliação odontológica ou radiológica)	40

Adaptado de Molitch, 1992.[42]

Figura 7.5 Modificações fisionômicas clássicas da acromegalia, caracterizadas por proeminência frontal, alargamento do nariz, aumento dos arcos zigomáticos e crescimento exagerado da mandíbula com prognatismo. Notar a macroglossia, outro achado comum na acromegalia, e as mãos grandes e largas.

Figura 7.6 No adulto com acromegalia, o único osso que cresce é a mandíbula, causando prognatismo. Como consequência, ocorre protrusão da arcada dentária inferior, ocasionando separação e má oclusão dos dentes.

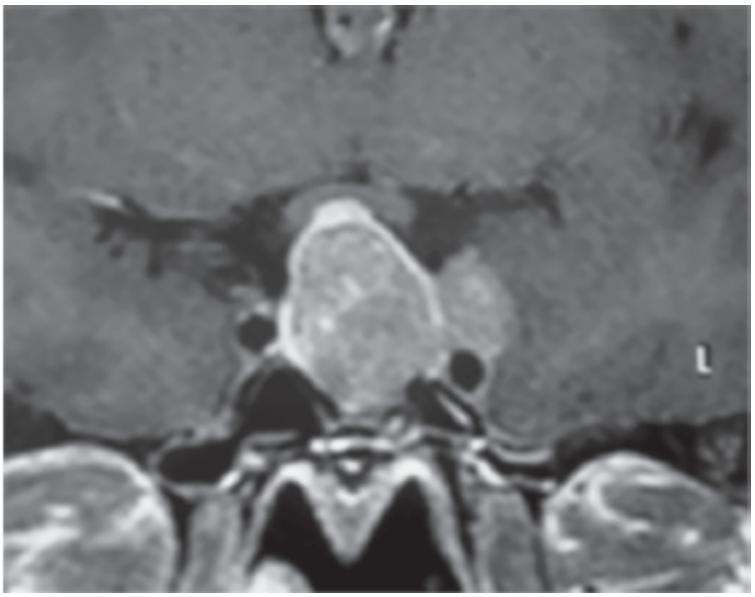


Figura 7.7 Acromegalia em mulher de 25 anos de idade com alterações faciais sutis e adenoma de 2,5 cm, que procurou assistência médica devido a amenorreia secundária. Como a prolactina estava elevada (225 ng/dℓ), o diagnóstico inicial foi de um macroprolactinoma.

Figura 7.8 Crescimento de extremidades está presente em cerca de 100% dos casos de acromegalia. **A.** Mão de um paciente com acromegalia (larga e com dedos grossos e curtos), comparada à da médica examinadora. **B.** O crescimento dos pés leva à necessidade de calçados com um número maior do que o habitual. O crescimento de mãos e pés na acromegalia se deve ao aumento de partes moles.

Figura 7.9 Acrocórdons (*skin tags*) podem ser marcadores da existência de pólipos e neoplasias do cólon em acromegálicos.

Eventualmente, apoplexia hipofisária pode também ser a manifestação inicial dos somatotropinomas e outros adenomas hipofisários.[46] Pode ocorrer espontaneamente ou estar relacionada com várias condições, tais como testes diagnósticos (p. ex., administração de hormônio liberador de tireotrofina [TRH], hormônio liberador de corticotrofina [CRH] ou hormônio liberador de gonadotrofina [GnRH], ou, menos comumente, teste oral de tolerância à glicose [TOTG]), procedimentos invasivos (p. ex., angiografias), traumatismo craniano, uso de agonistas dopaminérgicos ou clomifeno, gravidez etc.[46] Cefaleia intensa e súbita, acompanhada ou não de perda de consciência, paralisia de pares cranianos ou perda da visão são as manifestações mais comuns da apoplexia, a qual pode ser, contudo, oligossintomática.[46,47] A "cura" da acromegalia, com normalização do GH e do IGF-1, pode acontecer em razão da completa destruição do tumor pela apoplexia.[47]

Gigantismo

Crescimento linear exagerado e gigantismo acontecem quando a secreção excessiva de GH ocorre antes do fechamento das placas epifisárias; no entanto, essa situação é vista em menos de 5% dos pacientes com somatotropinomas. O diagnóstico de gigantismo deve ser considerado em crianças que estejam mais de três desvios padrões acima da altura média para a idade ou mais de dois desvios padrões além da altura ajustada em relação à dos pais. O diagnóstico bioquímico é similar ao da acromegalia. Cerca de 20% dos casos estão associados à síndrome de McCune-Albright, com hiperplasia somatotrófica, ou a verdadeiros adenomas hipofisários. Gigantismo na infância por hiperplasia somatotrófica tem sido relatado, sugerindo que, nesses casos, a hipersecreção precoce de GHRH seria responsável pelo excesso de GH e IGF-1.[1,27,28]

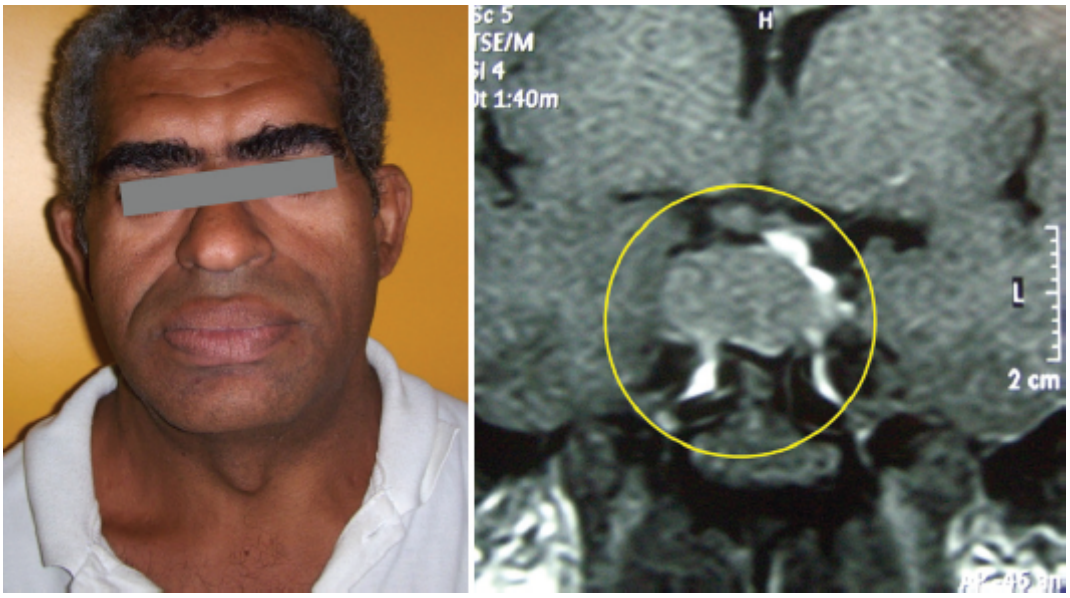


Figura 7.10 Este paciente com acromegalia teve a doença diagnosticada ao acaso, quando foi ao consultório do endocrinologista como acompanhante de sua esposa, portadora de diabetes melito. Os exames iniciais mostraram GH basal de 15,8 ng/mℓ, nadir do GH durante teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de 5,9 ng/mℓ, IGF-1 elevado e macroadenoma hipofisário.

Figura 7.11 Paciente acromegálica de 72 anos de idade, cujo motivo da consulta inicial com o endocrinologista foi o diabetes melito, surgido 10 anos antes. Até então, a paciente vinha sendo acompanhada por clínicos gerais. Notar a fácies bem característica e as mãos volumosas.

Figura 7.12 Apneia obstrutiva do sono é observada em até 80% dos acromegálicos, para a qual muito contribui a macroglossia.

Estudos sugerem que mais de 50% dos pacientes que manifestam hipersomatotropismo na fase pré-puberal podem apresentar mutações na AIP ou a X-LAG em contextos familiares ou esporádicos.[27,31] Como já mencionado, essas condições se caracterizam por gigantismo com início em jovens ou na primeira infância, devendo ser investigadas para intervenção mais precoce e multidisciplinar.[27,28,31]

Na história recente, o caso mais notável de gigantismo hipofisário foi o de Robert Wadlow, conhecido como o "gigante de Alton". Ao morrer, com 22 anos, em 1940, ele media 2,72 m e pesava cerca de 240 kg (Figura 7.13).

Complicações sistêmicas

A exposição crônica a níveis séricos elevados de GH e IGF-1 acarreta o desenvolvimento de complicações sistêmicas, como distúrbios cardiovasculares, respiratórios e neoplásicos,[48,49] as quais respondiam, respectivamente, por 60, 25 e 15% das mortes nos acromegálicos, de acordo com artigo de revisão publicado em 2004.[15] No entanto, em quatro estudos posteriores, neoplasias malignas foram a principal causa de óbitos (27 a 36% dos casos), seguidas das doenças cardiovasculares, como observado na população geral.[50-53] Também são comuns alterações endócrinas, metabólicas e reumatológicas (Quadro 7.6).[15,48,49] Complicações cardiovasculares, respiratórias, reumatológicas ou metabólicas muitas vezes são o motivo que leva os pacientes a procurarem o médico.[15,48]

Figura 7.13 Robert Wadlow, conhecido como “gigante de Alton”. Ao morrer, com 22 anos de idade, ele media 2,72 m.

Quadro 7.6 Complicações da acromegalia.

Cardiovasculares
• Hipertensão
• Cardiomegalia
• Hipertrofia ventricular
• Arritmias
• Acidente vascular cerebral
Respiratórias
• Obstrução das vias respiratórias superiores (apneia do sono)
• Depressão dos centros respiratórios centrais (narcolepsia; apneia do sono)
• Defeitos de ventilação-perfusão (hipoxemia)
• Calcificação traqueal
• Artropatia da junta cricoaritenóidea
Endócrinas
• Hiperprolactinemia
• Hipopituitarismo
• Anormalidades menstruais

• Disfunção erétil
Metabólicas
• Tolerância alterada à glicose/diabetes melito
• Hipertrigliceridemia
• Hipercalcemia
• Hipercalciúria
Neoplásicas benignas
• Tireoide
• Pólipos (estômago, cólon)
Neoplásicas malignas
• Cólon
• Esôfago
• Mama
• Estômago
• Tireoide

Adaptado de Colao et al., 2004.[15]

Complicações cardiovasculares

A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) é a anormalidade mais frequentemente descrita ao ecocardiograma e foi observada em 11 a 78% dos casos, em diferentes séries publicadas na última década.[48] No entanto, em um estudo brasileiro (n = 40) em que se utilizou a ressonância magnética cardíaca, considerada o exame de imagem padrão-ouro para fibrose e HVE, somente dois casos (5%) de HVE foram encontrados.[54] Anormalidades eletrocardiográficas, caracterizadas por arritmias, defeitos de condução e alterações da onda T e dos segmentos ST, são encontradas em 50% dos acromegálicos.[15] Arritmias ventriculares podem ser causa de morte súbita.[55] O desenvolvimento ou o agravamento de valvulopatias, sobretudo a mitral e a aórtica, são também achados comuns.[48,56] Ectasia de raiz aórtica foi detectada em até 26% dos pacientes avaliados.[57]

Entre os diversos tipos de acometimento cardiovascular, destaca-se a miocardiopatia acromegálica, condição caracterizada, inicialmente, pelo estado hiperdinâmico, seguida de hipertrofia do ventrículo esquerdo concêntrica e disfunção diastólica por déficit de relaxamento, culminando, em estágios mais tardios, em disfunção sistólica e, nos casos não adequadamente tratados, insuficiência cardíaca franca.[55,57]

O principal distúrbio funcional na cardiomiopatia acromegálica é a disfunção diastólica, observada em 11 a 58% dos pacientes, sendo geralmente leve e sem repercussões clínicas.[15,57]Em geral, a progressão para disfunção sistólica é incomum, encontrada em menos de 3% dos pacientes. Consequentemente, a presença de insuficiência cardíaca franca evidente é rara na acromegalia, variando entre 1 e 4% em pacientes não tratados ou não controlados.[57] Na última década, a miocardiopatia acromegálica tem sido relatada com frequência e gravidade decrescentes, supostamente por uma melhoria nas opções de tratamento da acromegalia em si e de suas complicações, como hipertensão, diabetes melito e dislipidemia.[48]

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) também é frequente;[15,48] em 18 séries, sua prevalência variou de 18 a 60% (média de 33%).[15] Contudo, ela tende a ser mais frequente nos pacientes com acromegalia não controlada.[43] Na gênese da HAS, podem contribuir retenção de sódio, expansão do volume extracelular, resistência insulínica e hiperatividade do sistema nervoso simpático.[15,45]

A despeito de apresentarem fatores de risco para doença aterosclerótica (resistência insulínica, diabetes melito, dislipidemia e HAS), os pacientes com acromegalia parecem não ter uma ocorrência aumentada de doença coronariana e doença cerebrovascular.[48] Contudo, nos acromegálicos submetidos à radioterapia, a doença cerebrovascular tem incidência e mortalidade claramente elevadas,[58] a exemplo do observado com outros adenomas hipofisários.[48] Foi também descrita em acromegálicos uma ocorrência aumentada de aneurismas saculares intracranianos.[59]

Complicações respiratórias

Complicações respiratórias são frequentes em acromegálicos e uma importante causa de mortalidade nessa população (10 a 20%, de acordo com estudos mais recentes).[48] A síndrome da apneia do sono (SAS) e a insuficiência respiratória são as manifestações mais graves.[15,48]

A SAS é definida como episódios recorrentes de apneia (cessação do fluxo respiratório por mais de 10 segundos) ou hipopneia (redução no fluxo de ar para menos de 50% do normal); é causada pelo total ou parcial colapso faríngeo e obstrução temporária das vias respiratórias superiores (apneia obstrutiva do sono e/ou depressão central do impulso respiratório (apneia central do sono), resultando em repetidos episódios de hipoxia e hipercapnia.[60,61] Na acromegalia, a SAS é predominantemente obstrutiva; porém, em cerca de um terço dos casos, há também um componente central.[2,61] O edema das vias respiratórias superiores e a macroglossia são os fatores predisponentes principais.[2,61]

Em estudos transversais, a frequência da SAS variou de 27 a 88% (com predomínio no sexo masculino).[48,61] Ela é uma causa comum de roncos noturnos e sono fragmentado, resultando em má qualidade do sono e sonolência diurna. Essa condição pode ainda favorecer o aparecimento de HAS, arritmias cardíacas (desde bradicardia sinusal até taquicardia ventricular e assistolia), doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e cardiomiopatia. A polissonografia é o exame utilizado para confirmar o diagnóstico.[2,61]

O tratamento da acromegalia melhora a SAS em um número substancial de pacientes;[48] no entanto, o quadro pode persistir em até 40% dos que obtiverem normalização hormonal.[2]

Complicações endócrinas

A hiperprolactinemia, com ou sem galactorreia, é encontrada em cerca de um terço dos pacientes com acromegalia. Ela resulta de cossecreção de PRL pelo tumor ou por compressão da haste hipofisária. Geralmente, os níveis de PRL situam-se abaixo de 100 ng/mℓ;[62] contudo, valores tão altos quanto 5.250 ng/mℓ já foram relatados em casos de cossecreção de GH e PRL.[63] Galactorreia é encontrada ocasionalmente na ausência de hiperprolactinemia, resultante de um estímulo direto do GH sobre os locais de ligação da PRL na mama.[34]Hipopituitarismo pode surgir por compressão do tumor sobre o tecido hipofisário normal adjacente ou sobre a haste. Amenorreia ou disfunção erétil são encontradas em aproximadamente metade dos casos de acromegalia, enquanto até 20% podem desenvolver insuficiência adrenal ou tireoidiana secundárias. Hipogonadismo pode resultar em osteopenia e favorecer a ocorrência de fraturas vertebrais.[2,5,48]

Bócio é um achado comum na acromegalia; ocorre em 25 a 92% dos casos (em média, 55%), podendo ser difuso ou, mais frequentemente, nodular.[64] Em estudos multicêntricos, 54% dos indivíduos apresentavam nódulos tireoidianos (aproximadamente 25% com nódulos tóxicos), 18 a 20% com bócio difuso e 1,2 a 7,2% com carcinomas papilíferos.[65]

Complicações metabólicas

Embora estimule a síntese de insulina, o GH causa hiperglicemia por induzir resistência insulínica via redução da produção de transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT4) e estímulo da síntese de adipocinas.[48] Em diferentes séries, a prevalência de diabetes melito (DM) variou de 11 a 53%.[48] Em um grande estudo multicêntrico (n = 307), as frequências observadas de tolerância diminuída à glicose (IGT), combinação de glicemia de jejum alterada e IGT, DM e glicemia normal foram de 6,2, 10,7, 33,3 e 49,8%, respectivamente.[66]

Dislipidemia com padrão altamente aterogênico pode também surgir na acromegalia e contribuir para aumento no risco cardiovascular dessa doença. Caracteriza-se por redução do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), hipertrigliceridemia, elevação da lipoproteína(a) e aumento de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequenas e densas.[15,67,68]

Avaliando a prevalência de fatores de risco cardiovascular clássicos e não clássicos em 62 indivíduos com acromegalia, Vilar et al.[68] constataram que 14,5% tinham DM; 26%, tolerância diminuída à glicose; 32%, resistência insulínica (avaliada pelo HOMA-IR); 40%, níveis baixos de HDL-c; e 56%, hipertrigliceridemia.[51] Tais anormalidades foram significativamente mais frequentes nos pacientes com acromegalia ativa do que naqueles com acromegalia controlada e no grupo-controle.[68]

Hipercalcemia e hipercalciúria têm sido relatadas, respectivamente, em 5 a 10% e 47 a 68% dos casos de acromegalia.[48] Isso se deve a um hiperparatireoidismo primário concomitante (MEN-1) ou à elevação da 1,25 $(OH)_2$ vitamina D, decorrente da ativação da 1α-hidroxilase renal pelo GH, resultando em aumentada absorção intestinal de cálcio.[15,48]

Complicações reumatológicas

Artropatia acomete até 70% dos acromegálicos.[48] Praticamente todas as articulações são envolvidas, levando a mobilidade reduzida, dor e deformidade física (p. ex., cifose). As mais frequentemente afetadas são ombro, joelho e quadril, comprometendo a função física e a qualidade de vida.[15,48,69] Os ossos também sofrem alterações patológicas na acromegalia, com a formação de osteófitos, sobretudo nas vértebras. Crescimento ósseo excessivo e edema de partes moles também podem levar a aprisionamento de nervos. Por isso, a síndrome do túnel do carpo sintomática (p. ex., dormência e dor na mão, mais especificamente nos três primeiros dedos e na metade do dedo anelar,), decorrente de compressão do nervo mediano, é uma condição comum na acromegalia (prevalência de 20 a 64% ao diagnóstico).[48,69] Além disso, manifestações radiológicas da osteoartrite em pelo menos um local da articulação estão presentes em quase todos os pacientes, principalmente na coluna e no quadril.[70]

Indivíduos com acromegalia têm risco cerca de oito vezes maior de fraturas vertebrais radiológicas em comparação ao grupo-controle, independentemente da densidade mineral óssea. Em estudos transversais, a prevalência de fraturas vertebrais variou de 11 a 60%. Também foi observado que elas são mais frequentes em pacientes com doença ativa.[48,71]

Como as alterações articulares e da cartilagem são irreversíveis, o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo da acromegalia são fundamentais para reduzir o risco de artropatia.[2,48]

Complicações neoplásicas

Estudos recentes sugerem aumento na expectativa de vida e na mortalidade por câncer em pacientes com acromegalia.[48,50-53] Isso porque o GH e IGF-1 promovem proliferação e diferenciação celular, síntese de proteínas e angiogênese, além de inibirem a apoptose, o que favorece teoricamente o desenvolvimento de tumores.[48,72] No entanto, mecanismos opostos (envolvendo IGFBP-3, proteínas e receptores de IGF) modulam as ações de IGF-1 para limitar o crescimento tumoral.[48,73] Por isso, a relação entre excesso de GH/IGF-1 e carcinogênese tem sido sempre motivo de preocupação e de muito debate na última década.[43,48,72,74]

Um risco aumentado de câncer, particularmente de cólon e tireoide, e, em menor intensidade, de mama e próstata, tem sido sugerido em pacientes com acromegalia, principalmente por estudos epidemiológicos.[73-77] Como o risco de câncer é dependente da idade, alguns autores têm sugerido que o aumento na incidência nesses pacientes parece relacionado à maior longevidade, semelhantemente ao observado na população geral.[43,72,73]

A verdadeira incidência e o risco real de malignidade na acromegalia permanecem desconhecidos. Uma revisão recente da prevalência e incidência de câncer na acromegalia em 17 séries publicadas até 2015 mostrou uma prevalência média de câncer de 10,8% (4,8 a 21,3%), significativamente maior do que na população global (prevalência de câncer em 5 anos estimada em 0,59%).[73] Uma recente metanálise de 23 estudos revelou taxas de incidência padronizada (SIR) elevadas para cânceres colorretal (2,6), de tireoide (9,2), mamário (1,6), gástrico (2,0) e do trato urinário (1,5).[78]

Vários pequenos estudos, mas não todos, mostraram que pacientes com acromegalia (em comparação com a população geral) apresentam um risco significativamente maior de desenvolver pólipos colônicos adenomatosos e câncer colorretal.[74] Uma metanálise de 701 pacientes acromegálicos, oriundos de nove estudos e comparados com 1.573 controles, revelou que os riscos de adenoma e câncer colônicos foram, respectivamente, 2,5 e 4,3 vezes maiores entre os acromegálicos.[75]

Em uma coorte multicêntrica italiana de 1.512 pacientes com acromegalia, o risco de câncer se mostrou significativamente maior do que na população geral (SIR 1,41; intervalo de confiança de 95% [IC95%]; 1,18 a 1,68, $p < 0,001$).[79] Em particular, estavam elevadas as incidências de câncer colorretal (SIR 1,67; $p = 0,022$), câncer de tireoide (SIR 3,99; $p < 0,001$) e câncer renal (SIR 2,87; $p < 0,001$).[79]

Em um estudo turco, em que 105 pacientes acromegálicos foram avaliados, neoplasias malignas foram identificadas em 16 deles (15%).[76] A mais frequente foi o carcinoma de tireoide (cinco casos; 4,7%), seguido dos carcinomas de mama (três casos; 2,8%), cólon (dois casos; 1,9%) e pulmão (dois casos; 1,9%).[76] Corroborando esses achados, em estudo multicêntrico brasileiro, a prevalência de carcinoma de tireoide mostrou-se significativamente maior na acromegalia do que em pacientes com outros tumores hipofisários (*odds ratio* de 14,30).[77]

Em contraste, em estudos de coorte de base populacional dinamarquês[80] e alemão,[81] o risco de câncer em acromegálicos se revelou similar ao da população geral.

No rastreio de lesões colônicas, ainda é controversa a época ideal para se fazer a colonoscopia[2,48,74] Contudo, como neoplasias malignas podem ser detectadas em até 20% dos pacientes com menos de 40 anos,[82] as diretrizes da Endocrine Society de 2014 sugerem que o exame seja realizado ao diagnóstico.[2] Após o tratamento, é sugerido que colonoscopia seja repetida a cada 5 anos nos pacientes com IGF-1 persistentemente elevado ou com pólipo detectado no exame anterior.[2,82] Para aqueles com IGF-1 normal e sem pólipos, a recomendação é repeti-la a cada 10 anos.[2,82]

PROGNÓSTICO

As complicações da hipersecreção do GH não controlada de longa duração resultam em uma excessiva taxa de mortalidade (Figura 7.14), com redução de 5 a 10 anos na expectativa de vida.[2,3,83,84] DM ou doença cardíaca estão associados a um prognóstico significativamente menos favorável (Figura 7.15).[15,48,84] Estudo italiano recente avaliou os efeitos do controle hormonal e suas flutuações em seguimento de até 15 anos e sua relação com o aparecimento de comorbidades, sugerindo que o controle adequado reduza o risco relativo de aparecimento de complicações cardiovasculares e de diabetes melito, mas parece não reverter os problemas osteoarticulares.[49]

O último valor conhecido do nível do GH é o principal fator preditivo da mortalidade.[3,34]Assim, o diagnóstico precoce e o controle efetivo da acromegalia são essenciais para reduzir a morbidade e a mortalidade a longo prazo.[3,34,45] Como comentado, há evidências de que essa excessiva mortalidade possa ser revertida pela obtenção de níveis séricos de GH pós-tratamento < 2,5 μg/ℓ (com radioimunoensaio policlonal) ou < 1 μg/ℓ (com imunoensaios mais sensíveis), bem como pela normalização do IGF-1.[45,48]

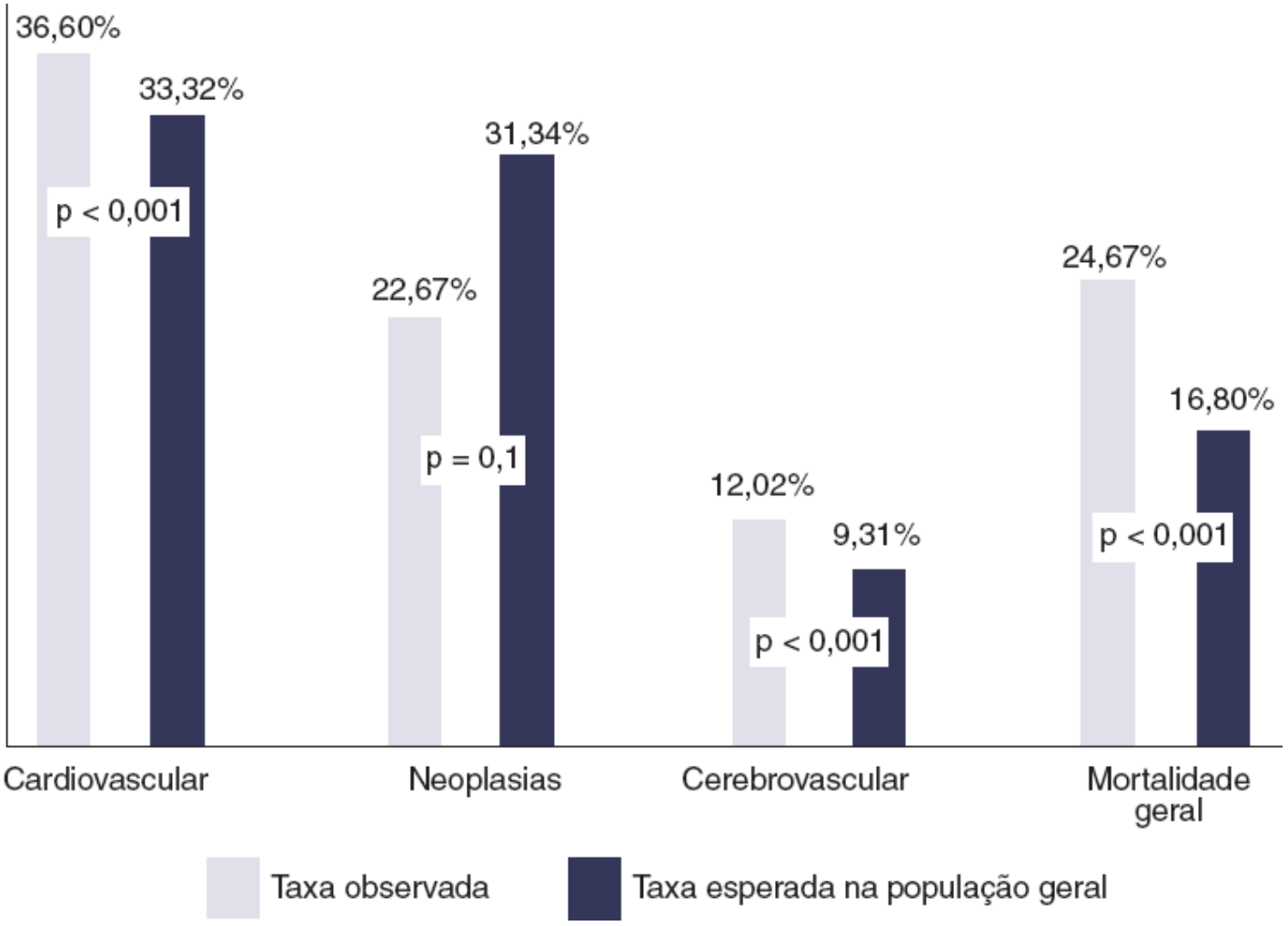


Figura 7.14 Mortalidade geral e por causas específicas em uma série de 366 óbitos de pacientes acromegálicos. (Adaptada de Orme et al., 1998.)[83]

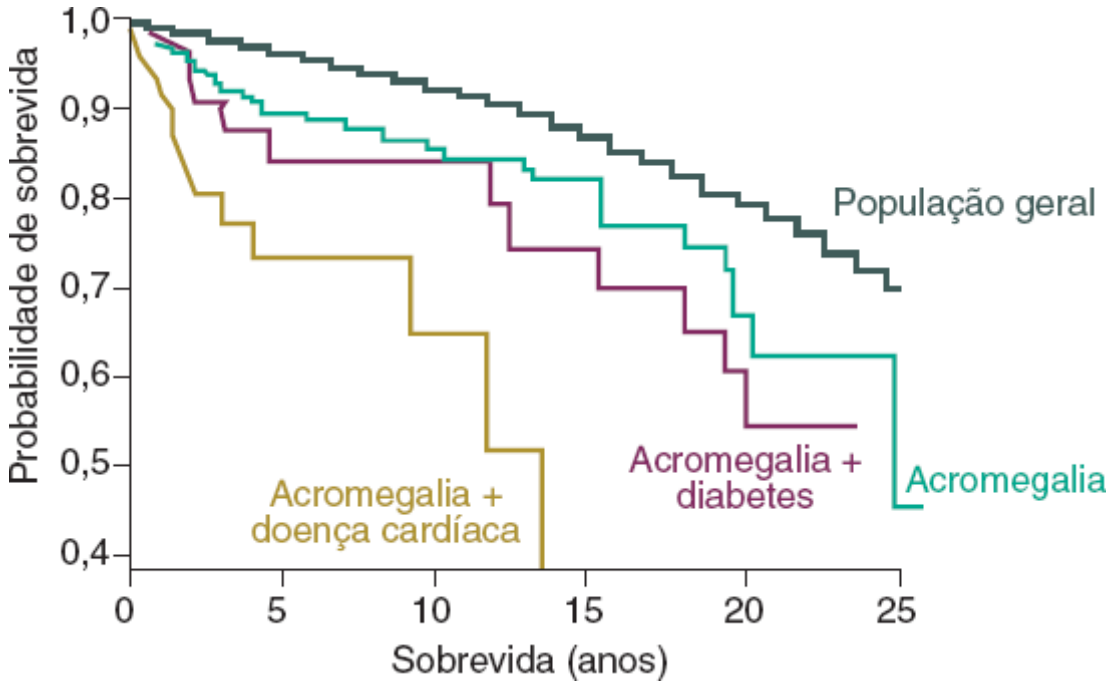


Figura 7.15 O impacto da acromegalia na sobrevida é ainda maior se houver cardiomiopatia. (Adaptada de Holdaway et al., 2004.)[84]

Um estudo de metanálise demonstrou redução da mortalidade da acromegalia na última década, sobretudo em pacientes em uso de análogos da somatostatina como terapia adjuvante. O aumento da expectativa de vida associou-se ao maior número de mortes relatadas por câncer.[85]

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da acromegalia envolve a avaliação de aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos. O rastreamento é realizado com as dosagens basais do GH e IGF-1, e a suspeita clínica da doença é confirmada pela demonstração de níveis indubitavelmente elevados dos dois hormônios. Caso contrário, dosa-se o GH durante o TOTG (Figura 7.16). Exames adicionais incluem ressonância magnética (RM) da sela túrcica, radiografias de mãos e pés e, diante da suspeita dos raros casos de acromegalia por produção ectópica de GHRH, dosagem do GHRH e exames de imagem toracoabdominais (Quadro 7.7).[1-3,34]

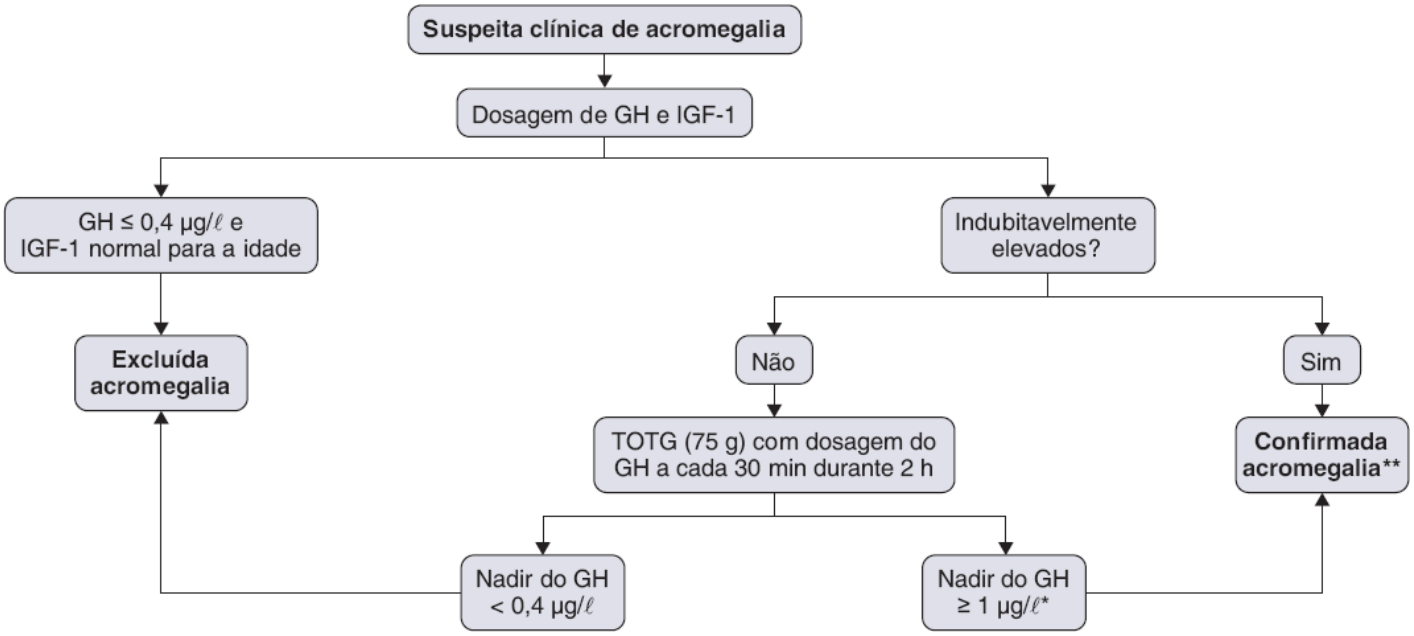


Figura 7.16 Fluxograma para o diagnóstico laboratorial da acromegalia. *≥ 0,4 µg/ℓ, com o uso de ensaios fluorimétricos e quimioluminescentes ultrassensíveis. **Após a exclusão de resultados falso-positivos. (Adaptada de Katznelson et al., 2014;[2] Giustina et al., 2000.)[89]

Quadro 7.7 Exames utilizados no diagnóstico da acromegalia.

Dosagens hormonais
• GH basal
• GH durante o TOTG
• IGF-1
• Prolactina
• GHRH*
Exames de imagem
• Ressonância magnética da sela túrcica
• Radiografia de crânio, mãos e pés
• TC/ressonância magnética de tórax e abdome*
• Cintilografia com ^{111}In-pentetreotide (OctreoScan®)*
Exames adicionais
• Cálcio sérico e PTH**

*Diante da suspeita de acromegalia extra-hipofisária. **Diante da suspeita de MEN-1. TOTG: teste oral de tolerância à glicose; TC: tomografia computadorizada; PTH: paratormônio.

Dosagem do GH basal

A secreção de GH é pulsátil; por isso, amostras ao acaso de GH têm pouco valor no diagnóstico da acromegalia. Pacientes acromegálicos podem apresentar concentrações basais de GH dentro dos valores de referência, e indivíduos saudáveis podem ter picos na concentração sérica de GH que representam a variação circadiana, sem refletir condição patológica de hipersomatotropismo.[1,2,86-88]

No consenso de Cortina, realizado em 1999 e publicado no ano seguinte, ficou estabelecido que um GH ao acaso < 0,4 µg/ℓ, associado a um IGF-1 normal para a idade, exclui o diagnóstico de acromegalia na ausência de fatores que influenciem essas dosagens (Quadro 7.8).[89] Esses valores foram revistos em novo consenso em 2010[90] e recentemente,[91] com a manutenção dos mesmos critérios.

Dosagem do GH durante o teste oral de tolerância à glicose

Nos pacientes em que o diagnóstico não puder ser descartado ou confirmado com as dosagens basais de GH e IGF-1, está indicado o TOTG com a administração de 75 g de glicose anidra e dosagens subsequentes de GH e glicemia a cada 30 minutos por 2 horas (Figura 7.17).[2,34]

Os critérios atuais propõem que a confirmação diagnóstica da acromegalia ocorra quando não houver supressão do GH no TOTG para valores < 1 µg/ℓ (ng/mℓ), na presença de hiperglicemia.[2,3,34] Contudo, alguns autores propuseram a redução desse limite para 0,4 µg/ℓ, pois a acurácia aumenta com o uso de ensaios fluorimétricos e quimioluminescentes ultrassensíveis, o que poderia ser útil em pacientes com discreta hipersecreção de GH.[1,92]

Causas de resultados falso-positivos na dosagem do GH no TOTG incluem DM descompensado, doença renal ou hepática crônica, hipertireoidismo, anorexia nervosa, uso de opioides, desnutrição e adolescência (Quadro 7.9).[2,3,93,94]

Classicamente, é recomendado que pacientes com DM não devem ser submetidos ao TOTG, dando-se preferência ao GH basal e ao IGF-1.[2,3,94] Contudo, um estudo recente demonstrou que o TOTG pode ser utilizado com segurança para diagnóstico de acromegalia em pacientes com intolerância à glicose e DM bem controlado (hemoglobina glicada [HbA_{1c}] < 7%), com um ensaio ultrassensível para o GH.[95]

Resultados falso-negativos no TOTG são bastante raros.[2,3,93] Tal situação ocorre principalmente em pacientes idosos e/ou com microadenoma.[2,88,93] Nesses casos excepcionais, níveis de IGF-1 elevados, na ausência de outras condições que

possam determinar aumento nos níveis desse hormônio, juntamente com sinais e sintomas de acromegalia em atividade e achado de adenoma hipofisário, são suficientes para o diagnóstico da acromegalia.[2,3,93]

Quadro 7.8 Diagnóstico bioquímico da acromegalia.

Critérios de exclusão
• GH ao acaso < 0,4 µg/ℓ* + IGF-1 normal para a idade
Critérios de confirmação
• Nadir do GH durante TOTG > 1 µg/ℓ** + IGF-1 aumentado para a idade

*µg/ℓ = ng/mℓ; **> 0,4 µg/ℓ, com o uso de ensaios fluorimétricos e quimioluminescentes ultrassensíveis; TOTG: teste oral de tolerância à glicose. Adaptado de Katznelson et al., 2014;[2] Giustina et al., 2000.[89]

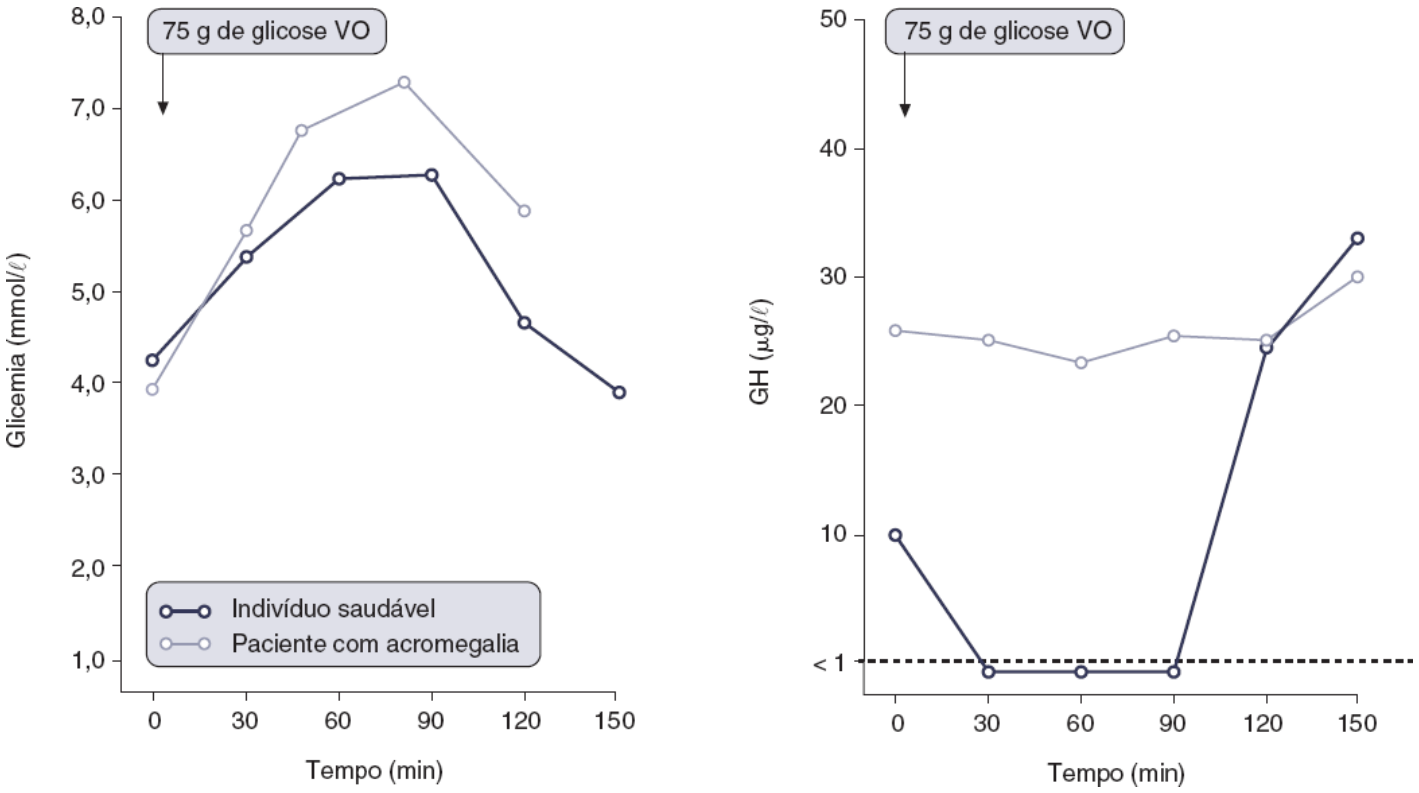


Figura 7.17 Comportamento do GH sérico e da glicemia no teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Supressão do GH para valores < 1 µg/ℓ ocorre habitualmente nos indivíduos saudáveis, mas em menos de 5% dos acromegálicos. VO: via oral.

Dosagem do IGF-1

A determinação da concentração plasmática de IGF-1 reflete a secreção integrada do GH, sem flutuação circadiana ou secreção pulsátil, representando uma ferramenta robusta para caracterização de atividade de doença.[88-91,96] Os valores devem ser determinados pela idade e população estudada.[97] No Brasil, foram publicados em 2010 valores de referência de IGF-1 para diferentes faixas etárias, pelo ensaio Immulite 2000.[97] Causas de resultados falso-positivos na dosagem de IGF-1 incluem puberdade, gravidez, hipertireoidismo e uso de suplementos proteicos, enquanto níveis diminuídos desse hormônio resultam de desnutrição, anorexia nervosa, hipotireoidismo, DM descompensado, doença hepática crônica e renal, bem como estrogenoterapia oral (Quadro 7.10).[1-3,96]

Em uma coorte de 64 casos de acromegalia avaliados em Recife, três (4,7%) tinham IGF-1 normal, achado atribuído a estrogenoterapia, insuficiência cardíaca grave, com congestão hepática e doença hepática crônica. Somente três pacientes tinham nadir do GH no TOTG < 1 ng/mℓ, mas 100% dos casos tinham IGF-1 elevado ou nadir do GH > 1 ng/mℓ (Figura 7.18).[46]

Dosagem de IGFBP3

Os níveis de IGFBP-3, cuja síntese é estimulada pelo GH, são, em geral, elevados na acromegalia.[7] Entretanto, a dosagem da IGFBP-3 fornece pouca informação diagnóstica adicional ao GH e IGF-1, não sendo recomendada.[2,3,7]

Quadro 7.9 Condições outras, além da acromegalia, que podem resultar em não supressão do hormônio do crescimento ao teste oral de tolerância à glicose.

- Diabetes melito
- Hipertireoidismo
- Uremia
- Desnutrição
- Doenças hepáticas
- Anorexia nervosa
- Adolescência
- Uso de opioides

Quadro 7.10 Causas de resultados falso-positivos e falso-negativos na dosagem do IGF-1.

Falso-positivos
• Puberdade, gravidez, adolescência e hipertireoidismo e uso de suplementos proteicos
Falso-negativos
• Desnutrição, anorexia nervosa, hipotireoidismo, diabetes melito descompensado, doença hepática e renal, uso de estrogênio oral ou SERM (raloxifeno e clomifeno)

SERM: moduladores seletivos do receptor estrogênico.

Dosagem de GHRH

Está indicada nos casos de acromegalia com GH e/ou IGF-1 elevados, em que a RM não mostre nenhum tumor da região hipotalâmico-hipofisária ou sugira hiperplasia hipofisária. Níveis elevados de GHRH indicam secreção desse hormônio por tumor ectópico, localizado no abdome ou, mais comumente, no tórax. No caso de tumores hipotalâmicos, os níveis periféricos de GHRH não se encontram elevados, uma vez que o GHRH hipotalâmico não entra na circulação sistêmica.[2,7,34,89]

Exames de imagem

Como mais de 95% dos acromegálicos têm um adenoma hipofisário secretor de GH, uma RM com contraste da hipófise deve ser realizada depois que o diagnóstico bioquímico tiver sido estabelecido, para avaliar o tamanho do tumor, a magnitude da eventual extensão extrasselar e a relação do tumor com o quiasma óptico (Figura 7.19). Quando houver macroadenomas (80% dos casos), um exame dos campos visuais se faz necessário, para avaliar compressão do nervo óptico.[2,34,89]

A imagem de sela vazia em acromegálicos é mais comumente vista após apoplexia hipofisária. Entretanto, a associação de sela vazia primária à acromegalia hipofisária[98] ou produção ectópica de GHRH[99] já foi descrita.

A localização anatômica de tumores extra-hipofisários é conseguida por RM e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome; no entanto, pequenos tumores ectópicos podem não ser visualizados por esses procedimentos. Nessa situação, a cintilografia com ^{111}In-pentetreotide (OctreoScan®) pode ser útil para a localização.[2,3,34]

Na radiografia simples do crânio de pacientes acromegálicos, podem ser observadas alterações da sela túrcica (aumento do volume, imagem de duplo assoalho selar, erosão das clinoides etc.), alargamento dos seios da face e protrusão da mandíbula (Figura 7.20). Radiografias das mãos caracteristicamente mostram aumento de partes moles, tufos em forma de pontas de seta nas falanges distais, alargamento da base das falanges com formação de osteófitos, aumento

dos espaços intra-articulares e alterações císticas nos ossos do carpo (Figura 7.21). Nas radiografias dos pés, observam-se mudanças similares, com aumento do índice calcâneo (valor normal < 22 mm) (Figura 7.22).[3,7,34]

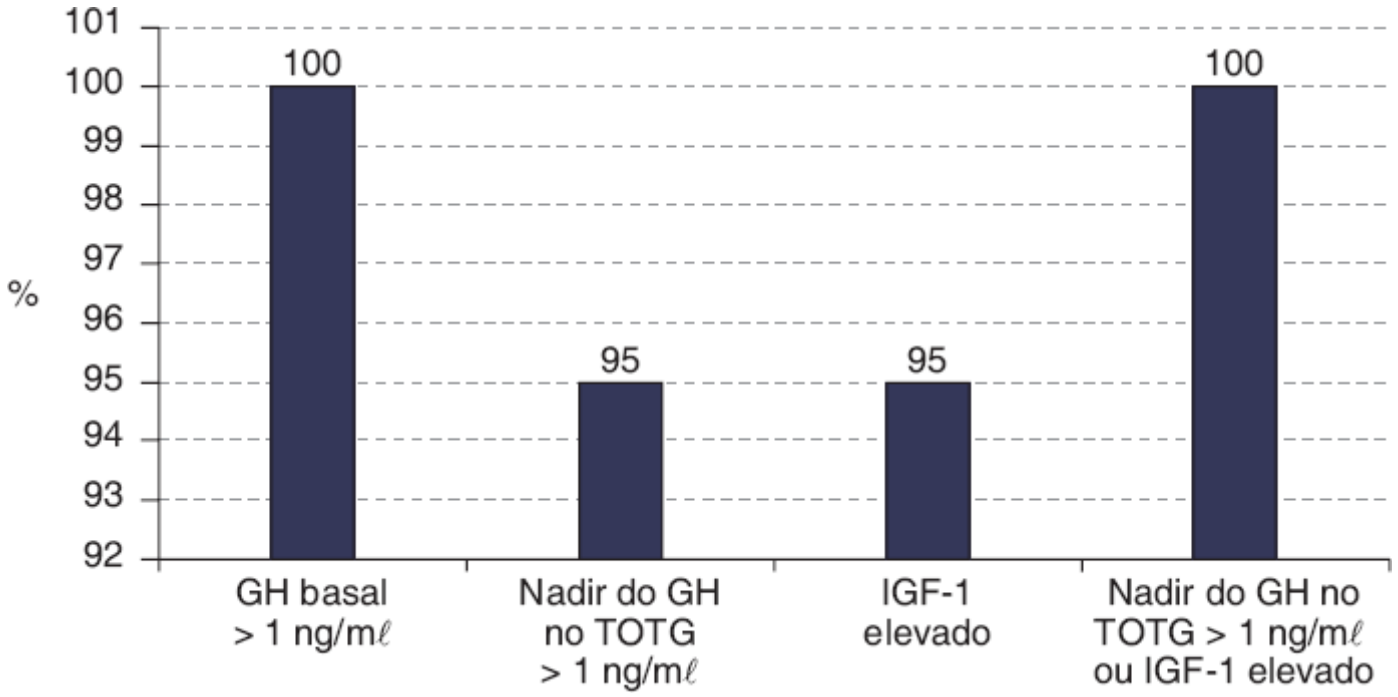


Figura 7.18 Níveis de GH e IGF-1 ao diagnóstico em uma coorte de 64 pacientes com acromegalia. (Adaptada de Vilar et al., 2019.)[62]

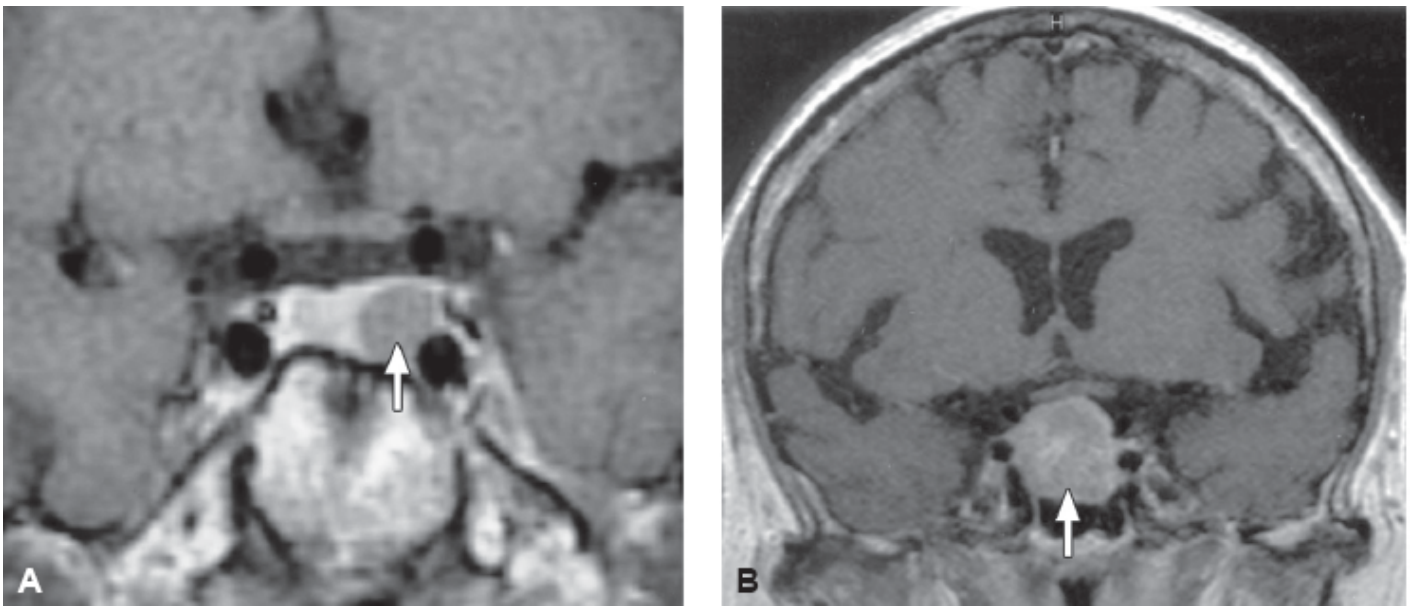


Figura 7.19 Microadenomas (**A**) e macroadenomas (**B**) (*setas*) representam, respectivamente, 10 a 20% e 80 a 90% dos casos de somatotropinomas.

Figura 7.20 As alterações radiológicas características do crânio incluem aumento de volume da sela túrcica (*seta*), erosão das clinoides, aumento dos seios da face e protrusão da mandíbula.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras causas de hipersecreção do GH

Níveis elevados do GH sérico podem, também, ser observados em indivíduos com produção ou ação deficiente do IGF-1 ou de suas proteínas carreadoras, como nos casos de: diabetes melito descompensado, cirrose, anorexia nervosa, uremia, doenças agudas, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), desnutrição etc.[3,7,88]

Doenças que cursam com manifestações clínicas similares | Pseudoacromegalia

No tocante às modificações fisionômicas e acrais, o principal diagnóstico diferencial da acromegalia é a *paquidermoperiostose*, que clinicamente se assemelha à acromegalia, mas cursa com níveis de GH e IGF-1 normais e sem evidência de tumor hipofisário ou extra-hipofisário.[100-102] A paquidermoperiostose (osteoartropatia hipertrófica primária [PHO] ou síndrome de Touraine-Solente-Golé) é uma síndrome genética rara, caracterizada por derrame articular progressivo associado a paquidermia, periostose e aumento de extremidades com baqueteamento digital.[100,101] Outros achados incluem fácies leonina, sudorese excessiva e alterações características do couro cabeludo, evidenciadas por excesso de pele e dobras espessas (*cutis verticis gyrata*) (Figura 7.23).[100] A PHO geralmente é familiar e costuma iniciar-se na puberdade. Mutações no gene da 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase (*SLCO2A1*) têm sido recentemente descritas em casos familiares de PHO.[100-102] A rara concomitância de paquidermoperiostose e acromegalia já foi demonstrada.[103]

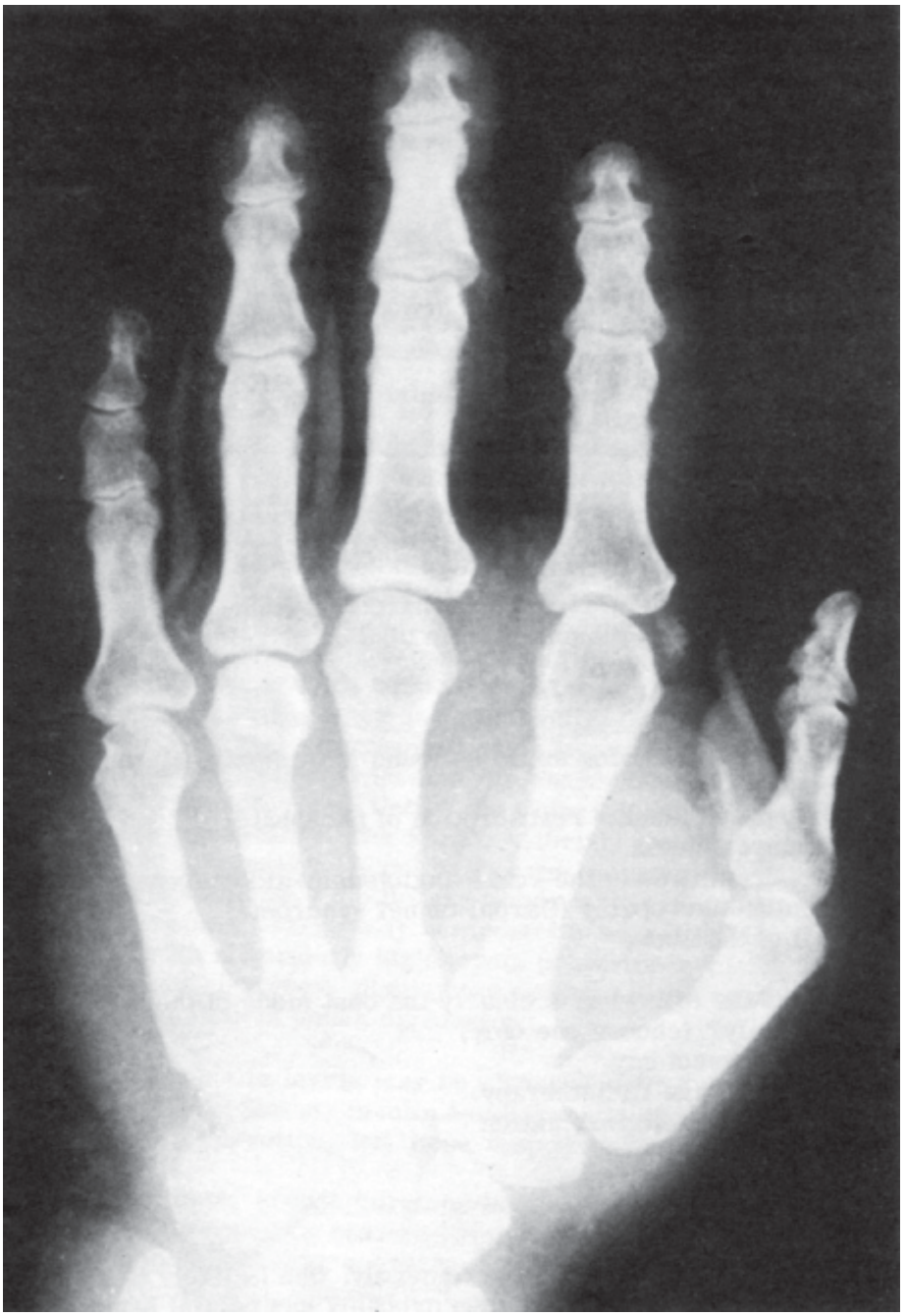


Figura 7.21 Alterações radiológicas características das mãos na acromegalia. Notar o acentuado aumento das partes moles, os tufos na extremidade superior das falanges distais e a aparência espessada dos outros ossos.

Foi também relatado o surgimento de alterações fisionômicas similares às observadas na acromegalia devido ao uso crônico de minoxidil em doses excessivas.[104] Ademais, pseudoacromegalia foi descrita em um subgrupo de pacientes com síndromes associadas a intensa resistência insulínica (p. ex., síndrome de Berardinelli-Seip; síndrome de Rabson Mendenhall etc.). No entanto, não foram encontrados feições grosseiras, pés e mãos grandes, prognatismo, sudorese excessiva, acantose *nigricans* e acrocórdons.[105] Finalmente, convém lembrar que feições grosseiras, quando não há qualquer doença, podem estar relacionadas com características individuais ou raciais.

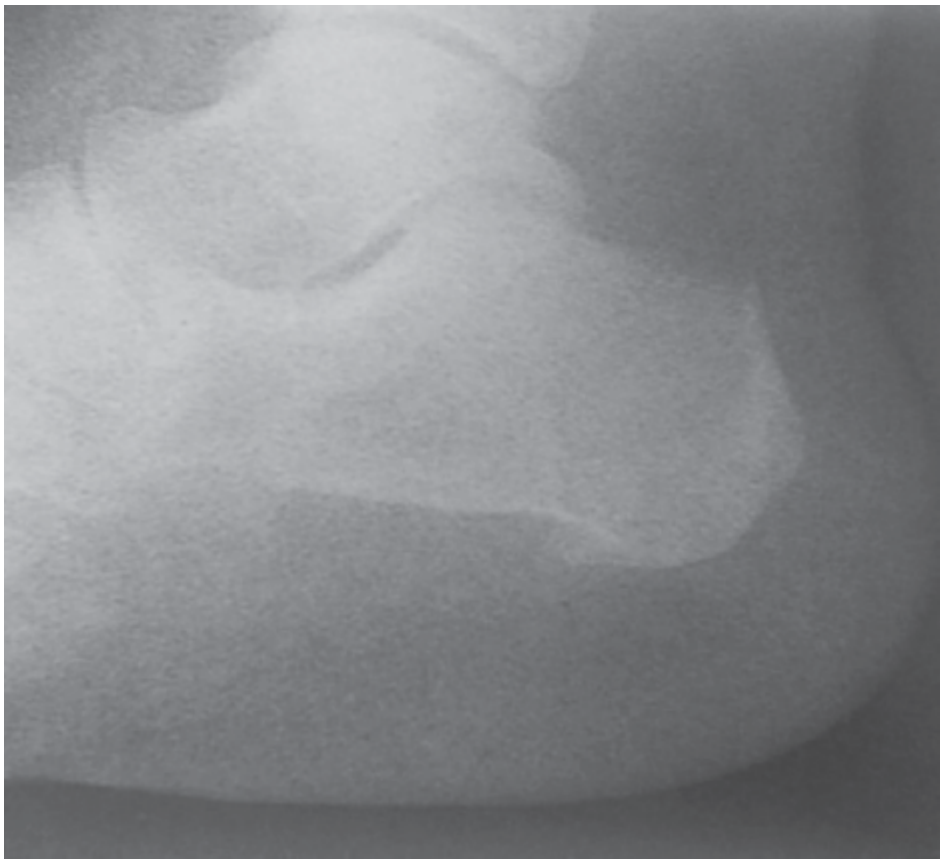


Figura 7.22 Devido ao crescimento excessivo das partes moles na acromegalia, o índice calcâneo-plantar (distância entre o calcâneo e a pele) costuma exceder 22 mm.

Figura 7.23 Características da paquidermoperiostose. Notar a *cutis verticis gyrata* (crescimento excessivo da pele, caracterizado por pregas e sulcos) no couro cabeludo e na fronte, as unhas hipocráticas (em vidro de relógio) e o baqueteamento digital.

Doenças que cursam com estatura elevada

O gigantismo pode ser causado por várias condições (Quadro 7.11). Por isso, alta estatura familiar, síndrome de Klinefelter, síndrome de Marfan, síndrome de Proteus e homocistinúria devem ser descartadas antes de se considerarem as causas endócrinas para a alta estatura.[106]

Quadro 7.11 Causas de estatura elevada.

Genéticas
• Alta estatura familiar
• Síndrome de Klinefelter

- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Proteus
- Homocistinúria

Endocrinometabólicas

- Hiperplasia ou adenomas de células somatotróficas
- Hiperinsulinismo
- Diabetes lipoatrófico
- Hipertireoidismo
- Excesso pré-puberal de esteroides sexuais

Não classificada

- Gigantismo cerebral

Resumo

Acromegalia é uma doença sistêmica crônica, rara, mas subdiagnosticada, decorrente da produção excessiva de hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). Clinicamente, caracteriza-se por surgimento de feições grosseiras e crescimento de extremidades. No entanto, o mais relevante e preocupante na acromegalia são suas complicações sistêmicas oriundas dos níveis elevados de GH e IGF-1, sobretudo as cardiovasculares, que implicam elevada morbimortalidade. Em mais de 95% dos casos, a acromegalia é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH, dos quais cerca de 80% são macroadenomas (≥ 1 cm) ao diagnóstico. Casos resultantes da secreção de hormônio liberador do GH (GHRH) ou secreção ectópica de GH são excepcionalmente raros. O melhor exame para estabelecer o diagnóstico é a dosagem do IGF-1. Excluindo-se gravidez, adolescência e hipertireoidismo, níveis elevados de IGF-1 são muito indicativos de acromegalia. Devido ao caráter pulsátil do GH, seus níveis têm menor acurácia na distinção entre os indivíduos saudáveis e os acromegálicos. Raramente, os valores do GH podem estar normais na acromegalia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colao A, Grasso LFS, Giustina A et al. Acromegaly. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5:20.
2. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S et al. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3933-51.
3. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:101-22.
4. Asa S, Ezzat S. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation. Pituitary. 1999; 1:159-68.
5. Puy LA, Asa SL. The ontogeny of PIT-1 expression in the human fetal pituitary gland. Neuroendocrinology. 1996; 63:349-55.
6. Zafar M, Ezzat S, Ramyar L et al. Cell-specific expression of estrogen receptor in the human pituitary and its adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:3621-7.
7. Low MJ. Neuroendocrinology. In: Melmed S et al. (Eds.). Williams textbook of Endocrinology. 12. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. pp. 103-74.
8. Mayo KE, DeAlmeida V, Godfrey P et al. Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. Recent Prog Horm Res. 2000; 55:237-66.
9. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. 1999; 402:656-60.
10. Casanueva FF, Camiña JP, Carreira MC et al. Growth hormone releasing hormone as an agonist of the ghrelin receptor GHS-R1a. Proc Natl Acad Sci EUA. 2008; 105:20452-7.
11. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. J Clin Invest. 1988; 81:968-75.
12. Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. Nat Struct Mol Biol. 2005; 12:814-21.

13. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. Cell. 1993; 74:237-44.
14. Clemmons D. Insulin-like growth factor 1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ, Jameson JL (Eds.). Endocrinology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. pp. 643-73.
15. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004; 25:102-52.
16. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:377-82.
17. Gatto F, Trifirò G, Lapi F et al. Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. Endocrine. 2018;61:533-54.
18. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:4769-75.
19. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary. 2017; 20:4-9.
20. Naves LA, Porto LB, Rosa JW et al. Geographical information system (GIS) as a new tool to evaluate epidemiology based on spatial analysis and clinical outcomes in acromegaly. Pituitary. 2015; 18:8-15.
21. Porto LB, Zimmermann IR, Naves LA. Economics of acromegaly treatment in brazil: a budget impact analysis of pituitary surgery compared to long-term Octreotide LAR. Pharmacoeconon Open. 2019; 3:247-54.
22. Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapicier O, Kovacs KT et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. Neurosurgery. 2005; 56:1066-74.
23. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. Endocr Pathol. 2017; 28:228-43.
24. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7:257-66.
25. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. Neuroendocrinology. 2006; 83:161-5.
26. Levy A. Molecular and trophic mechanisms of pituitary tumourigenesis. Horm Res Paediatr. 2011; 76(Suppl 1):2-6.
27. Tatsi C, Stratakis CA. The genetics of pituitary adenomas. J Clin Med. 2020; 9:E30.
28. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. Rev Endocr Metab Disord. 2008; 9:1-11.
29. Baszko-Błaszyk D, Slynko J et al. Difficulties in diagnosis and treatment of acromegaly in a patient with a McCune-Albright syndrome. A case report and a review of literature. Neuro Endocrinol Lett. 2010; 31:594-6.
30. Daly AF, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:19-25.
31. Naves LA, Daly AF, Dias LA et al. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome. Endocrine. 2016; 51:236-44.
32. Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres Vela E et al. 3 P association (3 PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. Eur J Intern Med. 2019;69:14-19.
33. Melmed S. Extrapituitary acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991; 20:507-18.
34. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med. 2006; 355:2558-73.
35. Melmed S, Ezrin K, Kovacs K et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. N Engl J Med. 1985; 312:9-17.
36. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2000; 342:1871-6.
37. Nelson AE, Ho KK. Abuse of growth hormone by athletes. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3:198-9.
38. Perls TT, Reisman NR, Olshansky SJ. Provision or distribution of growth hormone for "antiaging": clinical and legal issues. JAMA. 2005; 294:2086-90.
39. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical and morphological manifestations. Endocr Rev. 1988; 9:357-73.
40. Osella G, Orlandi F, Caraci P et al. Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial carcinoid in a patient with empty sella. J Endocrinol Invest. 2003; 26:163-9.
41. Garby L, Caron P, Claustrat F et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2093-104.
42. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. Clin Endocrinol Metab. 1992; 21:597-614.
43. Giustina A, Barkan A, Beckers A et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:e137-46.
44. Vilar L, Vilar CF, Lyra R et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary. 2017; 20:22-32.
45. Colao A, Marzullo P, Ferone D et al. Prostatic hyperplasia: an unknown feature of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:775-9.
46. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59:259-64.
47. Tamasawa N, Kurahashi K, Baba T et al. Spontaneous remission of acromegaly after pituitary apoplexy following head trauma. J Endocrinol Invest. 1988; 11:429-32.
48. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST et al. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. Endocr Rev. 2019; 40:268-332.
49. Colao A, Grasso LFS, Di Cera M et al. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. J Endocrinol Invest. 2020; 43:529-38.

50. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:4438-46.
51. Maione L, Brue T, Beckers A et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. Eur J Endocrinol. 2017; 176:645-55.
52. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. Eur J Endocrinol. 2012; 167:189-98.
53. Bogazzi F, Colao A, Rossi G et al. Comparison of the effects of primary somatostatin analogue therapy and pituitary adenomectomy on survival in patients with acromegaly: a retrospective cohort study. Eur J Endocrinol. 2013; 169:367-76.
54. dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I et al. Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:4447-55.
55. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. Endocr Rev. 2003; 24:272-7.
56. Casini AF, Neto LV, Fontes R et al. Aortic root ectasia in patients with acromegaly: experience at a single center. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75:495-500.
57. Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. Endocr Rev. 1994; 15:555-73.
58. Ayuk J, Clayton RN, Holder G et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1613-7.
59. Manara R, Maffei P, Citton V et al. Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1292-300.
60. Rodrigues MP, Naves LA, Viegas CA et al. Prevalence of lung structure abnormalities in patients with acromegaly and their relationship with gas exchange: cross-sectional analytical study with a control group. Sao Paulo Med J. 2015; 133:394-400.
61. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:483-95.
62. Vilar L, Vilar CF, Lyra R et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. Neuroendocrinology. 2019; 109:7-19.
63. Vilar L, Czepielewski MA, Naves LA et al. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. Endocr Pract. 2007; 13:396-402.
64. Dąbrowska AM, Tarach JS, Kurowska M et al. Thyroid diseases in patients with acromegaly. Arch Med Sci. 2014; 10:837-45.
65. Gasperi M, Martino E, Manetti L et al.; Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multicenter study. J Endocrinol Invest. 2002; 25:240-5.
66. Ciresi A, Amato MC, Pivonello R et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E51-9.
67. Tamburrano G, Durante C, Baldelli R. Therapy of diabetes and dyslipidemia in Acromegaly. Pituitary. 2002; 5:27-31.
68. Vilar L, Naves LA, Costa SS et al. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. Endocr Pract. 2007; 13:363-72.
69. Barkan AL. Acromegalic arthropathy. Pituitary. 2001; 4:263-4.
70. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. Eur J Endocrinol. 2009; 160:357-65.
71. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3402-10.
72. Boguszewski CL, Boguszewski MCDS. Growth hormone's links to cancer. Endocr Rev. 2019; 40:558-74.
73. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: acromegaly and cancer, an old debate revisited. Eur J Endocrinol. 2016; 175:R147-56.
74. Dworakowska D, Grossman AB. Colonic cancer and acromegaly. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:390.
75. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2008; 14:3484-9.
76. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N et al. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. Pituitary. 2010; 13:242-8.
77. Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. Pituitary. 2013; 16:109-14.
78. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K et al. Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:2182-8.
79. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:84-90.
80. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. Eur J Endocrinol. 2016; 175:181-90.
81. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M et al. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3894-902.
82. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. Eur J Endocrinol. 2010; 163:21-8.
83. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA et al. (United Kingdom Acromegaly Study Group). Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:2730-4.
84. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008; 159:89-95.

85. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL et al. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2018; 179:59-71.
86. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA et al. Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:91-105.
87. Dimaraki IV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:3537-42.
88. Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly – advances in diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8:605-11.
89. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:526-9.
90. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:3141-8.
91. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:552-61.
92. Trainer PS. Acromegaly consensus, what consensus? J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:3534-6.
93. Ribeiro-Oliveira A Jr, Faje AT, Barkan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. Eur J Endocrinol. 2011; 164:17-22.
94. Dobri G, Niwattisaiwong S, Bena JF et al. Is GH nadir during OGTT a reliable test for diagnosis of acromegaly in patients with abnormal glucose metabolism? Endocrine. 2019; 64:139-46.
95. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1254-62.
96. Rosario PW. Normal values of serum IGF-1 in adults: results from a Brazilian population. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54:477-81.
97. Giustina A, Casanueva, FF, Cavagnini F et al.; The Pituitary Society and the European Neuroendocrine Association. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. J Endocrinol Invest. 2003; 26:1242-7.
98. Hekimsoy Z, Yunten N, Sivrioglu S. Coexisting acromegaly and primary empty sella syndrome. Neuro Endocrinol Lett. 2004; 25:307-9.
99. Osella G, Orlandi F, Caraci P et al. Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial carcinoid in a patient with empty sella. J Endocrinol Invest. 2003; 26:163-9.
100. Marques P, Stelmachowska-Banas M, Collier D et al. Pachydermoperiostosis mimicking the acral abnormalities of acromegaly. Endocrine. 2020; 67:499-500.
101. Bergmann C, Wobser M, Morbach H et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy with digital clubbing and palmoplantar hyperhidrosis caused by 15-PGHD/HPGD loss-of-function mutations. Exp Dermatol. 2011; 20:531-3.
102. Zhang Z, He JW, Fu WZ et al. Two novel mutations in the SLCO2A1 gene in a Chinese patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. Gene. 2014; 534:421-3.
103. Shimizu C, Kubo M, Kijima H et al. A rare case of acromegaly associated with pachydermoperiostosis. J Endocrinol Invest. 1999; 22:386-9.
104. Nguyen KH, Marks JG Jr. Pseudoacromegaly induced by the long-term use of minoxidil. J Am Acad Dermatol. 2003; 48:962-5.
105. Sam AH, Tan T, Meeran K. Insulin-mediated “pseudoacromegaly”. Hormones (Athens). 2011; 10:156-61.
106. Corredor B, Dattani M, Gertosio C et al. Tall stature: a challenge for clinicians. Curr Pediatr Rev. 2019; 15:10-21.

8

Tratamento da Acromegalia

Leandro Kasuki • Ximene Antunes • Mônica R. Gadelha

INTRODUÇÃO

O tratamento da acromegalia evoluiu consideravelmente nas últimas décadas, de modo que múltiplas opções terapêuticas estão disponíveis.[1] Seus objetivos são a normalização dos níveis séricos de hormônio do crescimento (GH) e de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), visando diminuir a morbimortalidade da doença, bem controlar a massa tumoral, preservando a função hipofisária.[2]

A mortalidade em pacientes com acromegalia é 1,7 vez maior do que a da população geral. Contudo, a normalização dos níveis séricos de IGF-1 de acordo com a faixa etária e a redução dos níveis séricos de GH para valores menores do que 1 μg/ℓ associam-se à normalização dessa mortalidade.[3]

Três modalidades terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da acromegalia: cirurgia (opção de escolha), tratamento medicamentoso e radioterapia. Considerando as diversas opções de tratamento e a raridade da doença, o manejo dos pacientes com acromegalia deve ser realizado em centros de referência e por uma equipe multiprofissional, composta por neuroendocrinologistas, neurocirurgiões, neuropatologistas, neurorradiologistas e radioterapeutas.[4]

Neste capítulo serão abordadas as diversas opções terapêuticas, enfatizando suas vantagens e desvantagens.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia é o único tratamento da acromegalia que apresenta chance de cura imediata. Quando realizada por neurocirurgiões experientes (aqueles que realizam ao menos 50 cirurgias hipofisárias/ano), tem também baixas taxas de complicação.[5,6] Dessa forma, é considerada a terapia de primeira escolha no tratamento da acromegalia na maioria dos casos.[2] Outra vantagem da cirurgia é fornecer tecido tumoral para análise histopatológica e molecular, o que possibilita melhor caracterização do tumor e, consequentemente, tratamento adjuvante mais apropriado, quando a cura não é alcançada.[2]

Geralmente a cirurgia é realizada por via transesfenoidal (microscópica e/ou endoscópica), porém, raramente, pode ser necessária a abordagem transcraniana, principalmente em tumores de grandes dimensões com volumosa expansão suprasselar. O uso de técnicas modernas, como a neuronavegação, aumenta a segurança do procedimento.[7] Apesar de a cirurgia endoscópica proporcionar melhor visualização da região selar, inclusive propiciando ressecções mais extensas de tumores com expansão para os seios cavernosos, estudos comparativos com a técnica microscópica não demonstraram taxas de cura superiores até este momento.[8,9]

Indicações

Tratamento primário para todos os pacientes, exceto em caso de:

- Risco cirúrgico inaceitável
- Recusa do paciente
- Tumor quase todo irressecável (p. ex., tumor quase todo localizado dentro de um dos seios cavernosos).

Eficácia

A chance de cura é significativa para micro e macroadenomas sem invasão de estruturas vizinhas.[5] Em centros de referência, microadenomas apresentam chance de cura de aproximadamente 80 a 95%, e macroadenomas, de 40 a 74%.[6] Lesões > 2 cm no maior diâmetro, invasão de estruturas vizinhas (principalmente seio cavernoso) e níveis séricos de GH > 50 μg/ℓ parecem associar-se a diminuição de sucesso cirúrgico.[10,11] Além disso, a chance de cura é proporcional à experiência do neurocirurgião.[6,12] É interessante observar que mesmo lesões maiores e com possível invasão de estruturas vizinhas são passíveis de ressecção completa, mesmo em uma proporção menor de pacientes.[5] A Figura 8.1 apresenta exemplos de tumores de diferentes tamanhos totalmente ressecados com cirurgia em nosso centro. Entretanto, a invasão do seio cavernoso, definida radiologicamente pelo critério de Knosp parece ser a grande limitação da ressecção cirúrgica.[11,13] Por este critério, são considerados invasivos os tumores que ultrapassam lateralmente uma linha imaginária traçada na porção lateral das carótidas internas (grau 3) ou que englobam completamente a carótida interna (grau 4). A Figura 8.2 apresenta um exemplo de somatotropinoma com grau 4 de Knosp (Knosp-4).

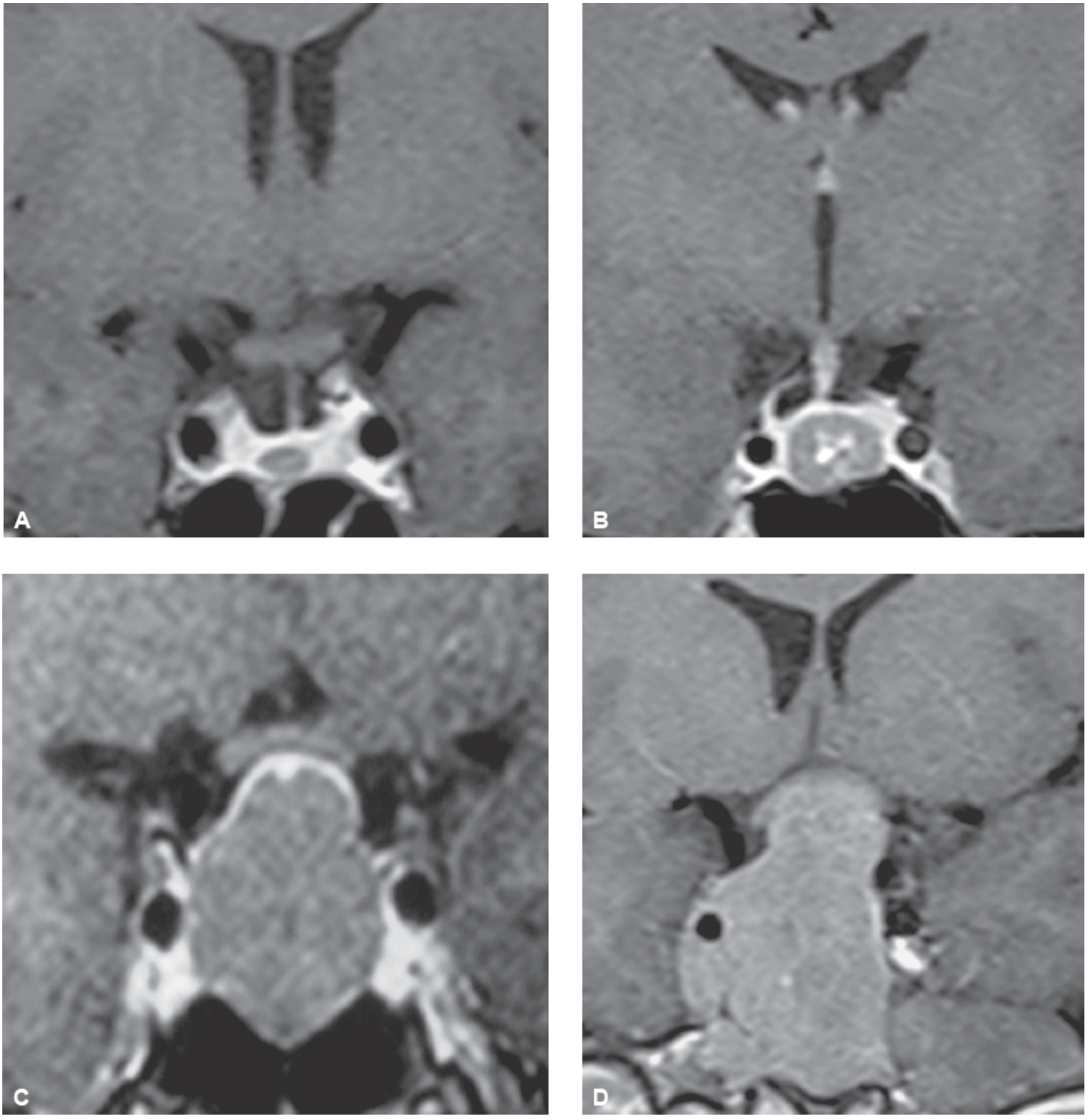


Figura 8.1 Ressonância magnética de sela túrcica pré-operatória de pacientes com acromegalia curados com tratamento primário cirúrgico (corte coronal, sequência pesada em T1, após administração de gadolínio). **A.** Microadenoma intrasselar. **B.** Macroadenoma intrasselar. **C.** Macroadenoma com expansão infrasselar e suprasselar com rechaço superior

do quiasma óptico. **D.** Macroadenoma com expansão infrasselar, suprasselar com compressão de quiasma óptico e parasselar direita (a possível invasão de seio cavernoso à direita não se confirmou durante o procedimento cirúrgico).

Conforme ilustrado em uma metanálise da literatura, com estudos que compararam tratamento primário cirúrgico e tratamento primário com análogos da somatostatina de 1ªgeração, a taxa de controle (GH < 1 μg/ℓ e IGF-1 normal para faixa etária) com a cirurgia foi maior do que com o tratamento medicamentoso (67 *vs*. 45%, respectivamente, p = 0,02).[14]Além disso, as taxas de controle do tratamento com análogos da somatostatina de 1ª geração são maiores em pacientes previamente operados do que nos pacientes tratados primariamente.[2,15] Com base nesses dados, as últimas diretrizes da Endocrine Society só não recomendam a cirurgia como tratamento primário nos casos de tumores quase totalmente irressecáveis ou para pacientes que não aceitem a cirurgia ou apresentem grau de risco cirúrgico inaceitável.[2] Esta também é a conduta em nosso centro, sendo a cirurgia o tratamento primário para quase todos os pacientes com acromegalia.

Cuidados perioperatórios

Na presença de hipotireoidismo e/ou insuficiência adrenal centrais, as deficiências hormonais devem ser corrigidas antes da cirurgia. Em caso de deficiência corticotrófica, o glicocorticoide deve ser prescrito durante a cirurgia para cobertura de situação de estresse cirúrgico. A função corticotrófica deve ser reavaliada com 1 semana de cirurgia, e as funções tireoidiana e gonadal devem ser reavaliadas com 4 semanas de pós-operatório. Caso a avaliação seja normal, não há necessidade de reavaliação posterior. Pode haver recuperação da função hipofisária após a retirada do adenoma.[5]

Nos pacientes com queixa visual antes da cirurgia e/ou com tumores tocando as vias ópticas, deve ser solicitada campimetria visual manual (pelo método de Goldmann) e a mesma deve ser repetida após 1 mês de cirurgia.

Complicações

Considerando as cirurgias pela via transesfenoidal, a mortalidade pós-operatória é baixa (< 1%) e as complicações correlacionam-se inversamente com a experiência do cirurgião; as mais frequentes são diabetes insípido (DI) transitório (20 a 30%) ou permanente (2 a 7%), secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH, 10 a 20%), sinusite (8%), fístula liquórica (5%), epistaxe (2%), meningite (1%), paralisias oculomotoras, perda visual e lesão da carótida (raras).[6,8,10]

É necessário o monitoramento do balanço hídrico por até 2 semanas de pós-operatório, pois pode ocorrer SIADH em até 20% dos pacientes e DI transitório em até 30% dos pacientes.[16,17]A SIADH manifesta-se por hiponatremia, cujo quadro clínico é inespecífico e pode confundir-se com insuficiência adrenal (hiporexia, náuseas, tontura, redução do nível de consciência). A hiponatremia é mais comum nas primeiras 48 horas de pós-operatório, mas um segundo pico de incidência de hiponatremia sintomática ocorre em 7 a 8 dias de cirurgia.[17] Desse modo, é muito importante monitorar a natremia do paciente nesse período.

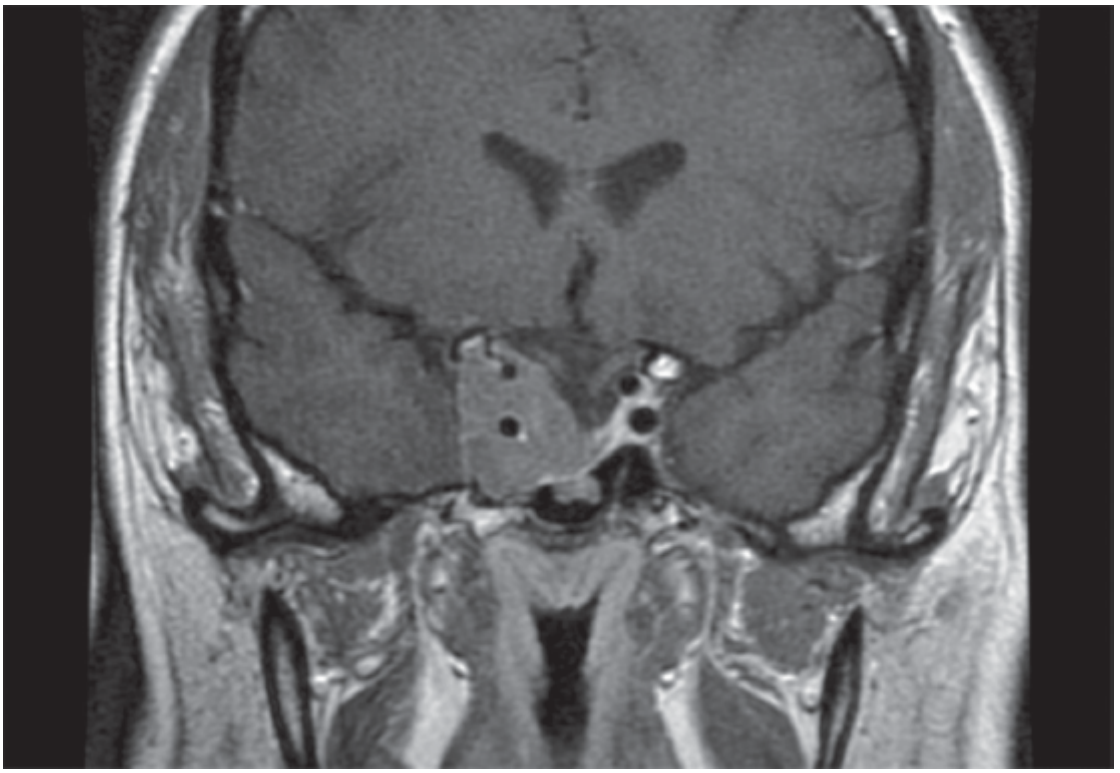


Figura 8.2 Ressonância magnética de sela túrcica, no corte coronal T1 pós-contraste, de paciente com acromegalia. O exame mostra macroadenoma hipofisário que invade o seio cavernoso e circunda a carótida interna direita (Knosp-4).

Em nosso centro monitoram-se diurese horária, balanço hídrico e natremia nas primeiras 48 horas de pós-operatório. Se não houver alterações compatíveis com diagnóstico de DI ou SIADH, o paciente recebe alta hospitalar com novo pedido para dosagem de sódio sérico após 1 semana de pós-operatório.

Avaliação de cura cirúrgica

Um mês após a cirurgia, devem ser avaliados os níveis séricos de IGF-1 e do nadir de GH após teste oral de tolerância à glicose (TOTG), com administração de 75 g de glicose anidra.[2,6] De acordo com o mais recente consenso do tratamento de acromegalia, nadir de GH < 0,4 µg/ℓ e IGF-1 normal para faixa etária e sexo são considerados critérios de cura.[1] Caso os níveis de IGF-1 permaneçam elevados, devem ser reavaliados após 3 meses.[2] Neste contexto, vale a pena mencionar que, embora a maioria dos pacientes curados pela cirurgia atinjam normalização do IGF-1 dentro de 3 meses,[2,18,19] em outros essa normalização pode ser tardia, apenas manifestando-se dentro de 12 meses ou mais.[18] Os pacientes curados devem ser reavaliados com 3 e 6 meses e depois anualmente, pois pode haver recorrência em até 10 a 15 anos da cirurgia, apesar de ser bastante rara (0,4%).[5,10] A ressonância magnética (RM) de sela túrcica deve ser realizada 3 meses após a cirurgia.[2]

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Três classes de medicamentos estão disponíveis para tratamento da acromegalia: análogos da somatostatina (AS), agonistas dopaminérgicos (AD) e antagonistas do receptor de GH. Os fármacos comercialmente disponíveis no Brasil e as doses utilizadas estão descritos no Quadro 8.1.

Devem ser controlados com o tratamento medicamentoso os pacientes com níveis séricos de IGF-1 normais para a idade e GH randômico < 1 µg/ℓ.[2] A exceção são os pacientes em uso do antagonista do GH pegvisomanto (PEG-V), cujo objetivo do tratamento é apenas a normalização do IGF-1.[2]

Quadro 8.1 Classes de medicamentos disponíveis para tratamento da acromegalia no Brasil.

Classe	Medicamentos	Apresentações	Doses (inicial a máxima)
Análogos da somatostatina	Octreotide LAR (Sandostatin LAR®)	Amp. de 10, 20 e 30 mg para administração IM	20 a 30 mg a cada 4 semanas

	Lanreotide Autogel (Somatuline® Autogel)	Amp. de 90 e 120 mg para administração SC profunda	90 a 120 mg a cada 4 semanas
	Pasireotide LP (Signifor® LP)	Amp. de 20, 40 e 60 mg para administração IM	40 a 60 mg a cada 4 semanas
Agonistas dopaminérgicos	Cabergolina (Dostinex®, Cabertrix®, Caberedux®, Cabergolina genérica)	Comprimidos de 0,5 mg	1,5 a 3,5 mg/semana
Antagonistas do receptor do GH	Pegvisomanto (Somavert®)	Amp. de 10, 15 e 20 mg para administração SC	10 a 30 mg/dia

Amp.: ampola; IM: via intramuscular; SC: via subcutânea; GH: hormônio do crescimento..

Análogos da somatostatina

Os AS são utilizados no tratamento da acromegalia desde a década de 1980.[6] Atualmente são comercializados no Brasil o octreotide, nas formas de liberação rápida e de liberação prolongada (OCT-LAR), e o lanreotide autogel (LAN-ATG), que são classificados como AS de 1ª geração.

No fim de 2014, o pasireotide, um AS de 2ª geração, foi aprovado para tratamento da acromegalia, nos EUA e na Europa, em sua formulação de liberação prolongada (pasireotide LP). No Brasil, essa formulação só foi liberada para tratamento em 2018.[20] Os AS atuam por ligação aos receptores da somatostatina (SSTR; do inglês, *somatostatin receptors*), sendo os subtipos 2, 5, 3 e 1 expressos nos somatotropinomas (em ordem decrescente quanto à frequência de expressão).[21]

■ *Análogos da somatostatina de 1ª geração*

Os AS de 1ª geração (OCT-LAR e LAN-ATG) ligam-se com maior afinidade ao SSTR2, subtipo de receptor expresso na maioria dos somatotropinomas, sendo o mais expresso em cerca de 45% dos casos.[21-23]

Indicações

- Terapia adjuvante em pacientes não curados pela cirurgia
- Terapia primária nos pacientes com tumor cuja ressecção cirúrgica completa é bastante improvável (tumor quase todo localizado na região parasselar), na ausência de sintomas neuro-oftalmológicos
- Pacientes com risco cirúrgico elevado e/ou que recusam cirurgia.

Eficácia em GH e IGF-1

Na maior metanálise da literatura, a taxa de controle do GH (< 2,5 µg/ℓ) e do IGF-1 foi de 57% e 67%, respectivamente, em 612 pacientes utilizando OCT-LAR.[24] Entretanto, cerca de 80% dos pacientes incluídos nos estudos analisados foram pré-selecionados com base na resposta ao tratamento prévio com octreotide de ação rápida, sendo possível que os vieses de seleção dos estudos tenham influenciado o resultado, superestimando os percentuais de controle. Isso é corroborado pelos dados encontrados em estudos multicêntricos prospectivos em que a taxa de controle da acromegalia (considerando GH randômico < 2,5 µg/ℓ e IGF-1 normal para a faixa etária) foi de aproximadamente 20 a 30%.[25-27] Em estudos que descrevem a eficácia desses fármacos na prática diária em grandes centros, os índices são de aproximadamente 40%.[27]Pelos dados da literatura até este momento, não parece haver diferença de eficácia significativa entre as duas apresentações de AS de longa duração disponíveis no Brasil (OCT-LAR e LAN-ATG).[28]

Em pacientes que foram tratados primariamente com AS, a cirurgia para ressecção de massa tumoral, denominada *debulking*, possibilita o controle da doença em alguns pacientes que obtiveram resposta parcial aos AS, sendo uma opção terapêutica nesses casos.[2,6]

Eficácia na redução tumoral

Controle do volume tumoral é observado na maioria dos pacientes, e diminuição desse volume > 20%, o que é considerado significativo, é observada em 66% dos pacientes que usam OCT-LAR (redução média de 51%) e em 63% dos pacientes que usam LAN-ATG (redução média de 27%).[29,30] A avaliação do volume tumoral deve ser realizada a cada 6 a 12 meses durante o tratamento, por meio de RM, com aumento do intervalo para 2 a 3 anos em pacientes com doença controlada.[31]

Doses e formas de administração

A dose inicial do OCT-LAR é de 20 mg por via intramuscular (IM) e do LAN-ATG é de 90 mg por via subcutânea (SC) profunda, a cada 4 semanas, com a primeira reavaliação do tratamento sendo realizada após três aplicações da medicação (imediatamente antes da quarta aplicação).[6] Para o LAN-ATG, alguns estudos demonstraram a possibilidade de autoaplicação ou aplicação por parentes do paciente, sem perda da eficácia.[32,33]

O controle do tratamento deve ser feito apenas pelas dosagens de GH randômico e de IGF-1, sendo o uso do TOTG com dosagem de GH não recomendado, pois apresenta baixa acurácia para predizer controle.[34]

Se não for obtido controle da doença, a dose deve ser aumentada para 30 mg no caso do OCT-LAR e para 120 mg no caso do LAN-ATG. Nos pacientes com a doença controlada após a primeira avaliação, a dose inicial pode ser mantida, e, naqueles cujos níveis de IGF-1 estão abaixo do limite inferior da normalidade, deve-se reduzir a dose de OCT-LAR para 10 mg e do LAN-ATG para 60 mg. Alternativamente, o intervalo entre as aplicações do medicamento escolhido pode ser ampliado para 6 ou 8 semanas.[35] Deve-se destacar que, embora haja estudos utilizando intervalos estendidos para o OCT-LAR,[36] apenas o LAN-ATG tem liberação das agências reguladoras e previsão em bula para dose estendida (até 56 dias de intervalo para dose de 120 mg).

Apesar de 30 e 120 mg a cada 4 semanas serem convencionalmente as doses máximas do OCT-LAR e do LAN-ATG, respectivamente, alguns estudos avaliaram o uso de doses maiores ou intervalos menores entre as aplicações.[37,38] A dose de OCT-LAR de 40 mg não é liberada em bula no Brasil, mas já está autorizada em diversos outros países. Em relação a doses ainda maiores, 60 mg de OCT-LAR mostraram-se eficazes em um estudo,[37] assim como a dose de 180 mg de LAN-ATG também se mostrou efetiva em um estudo randomizado.[38] Não foi observado benefício no grupo de intervalo menor com octreotide, sendo notado um controle adicional em 27% dos pacientes em intervalos menores com lanreotide.[37,38]

Alguns pacientes podem apresentar níveis discordantes de GH e IGF-1 durante o acompanhamento (até 35% da casuística em algumas séries).[39] Ajuda a diminuir esse achado a realização dos exames sempre com a mesma metodologia e em laboratório com normatização dos valores. Como alternativa, pode ser realizado um perfil de GH (dosagens a cada 30 minutos por 2 horas) com valor médio de GH < 1 μg/ℓ, indicando controle bioquímico. Caso mantenham-se os valores discordantes, é importante basear a conduta na avaliação clínica do paciente.[31]

Duração do tratamento

A princípio, o tratamento com AS deve ser mantido indefinidamente; porém, em alguns estudos com amostra pequena (variando de 12 a 27 pacientes), foi avaliada a possibilidade de suspensão dos AS nos pacientes com doença controlada, principalmente em uso de doses baixas da medicação, com aproximadamente 22% dos pacientes mantendo-se em remissão.[40-43]Entretanto, um estudo multicêntrico brasileiro, incluindo 58 pacientes mostrou taxa de remissão de apenas 5% após 72 semanas.[44] Desta forma, a suspensão rotineira dos AS de 1ªgeração não é recomendada.[2]

Efeitos colaterais

Os efeitos adversos geralmente são leves e transitórios. As alterações gastrintestinais (flatulência, aumento do trânsito intestinal, náuseas) são as mais frequentes, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes.[45] Colelitíase assintomática ocorre em cerca de 15 a 30% dos pacientes.[46] Deve ser realizada ultrassonografia de abdome superior antes de iniciar o tratamento, que deve ser repetida apenas em caso de clínica sugestiva de doença biliar.[2] São também descritos queda transitória de cabelos, dor no local da aplicação, hipotireoidismo central e bradicardia sinusal assintomática.[47]

Efeito deletério no metabolismo glicídico também pode ocorrer, por meio da inibição da secreção pancreática de insulina.[48] Em até 15% dos pacientes, são observadas alterações do metabolismo glicídico; no entanto, estas são imprevisíveis, pois muitos pacientes beneficiam-se da redução dos níveis de GH, com melhora da glicemia (especialmente os pacientes diabéticos nos quais a resistência insulínica predomina sobre a insulinopenia).[49] Os níveis de glicemia e hemoglobina glicada (HbA_{1c}) devem ser monitorados periodicamente.

Preditores de resposta

O Quadro 8.2 resume os potenciais preditores de resposta favorável ao uso de OCT-LAR ou LAN-ATG, sendo o mais importante a alta expressão tumoral do STTR2.[50] Outras características tumorais que favorecem o tratamento são hipointensidade à RM em T2, fenótipo densamente granulado, mutações no oncogene *gsp*, Ki-67 baixo e alta expressão de AIP, E-caderina e β-arrestina 1. Sexo feminino, idade mais avançada e níveis menores de GH e IGF-1 são outros fatores de melhor prognóstico.[50,51]

Tratamento pré-operatório com AS

A utilização de AS de 1ª geração por curto período de tempo (3 a 6 meses) antes da cirurgia já foi proposta na tentativa de aumentar a chance de cura com esse procedimento.[1,6] Apesar de ser demonstrado benefício em estudos a curto prazo, o aumento da probabilidade de cura cirúrgica não se confirmou a longo prazo e só foi verdadeiro em centros cujas taxas de cura cirúrgica eram baixas em relação ao descrito nos centros com experiência em cirurgia hipofisária.[52,53]Considerando esses dados, o uso pré-operatório de AS a curto prazo não deve ser recomendado de rotina, por atrasar a cirurgia e aumentar os custos do tratamento, sem ter um benefício bem estabelecido,[1] mas pode ser cogitado em pacientes clinicamente descompensados, visando melhorar as condições clínicas para a cirurgia (p. ex., reduzir o edema de vias respiratórias, facilitando a intubação orotraqueal), porém isso ainda não está completamente estabelecido na literatura.[2,54] Pacientes com macroglossia importante que dificulte a intubação são também potenciais candidatos ao tratamento pré-operatório (Figura 8.3).

Quadro 8.2 Fatores preditores de maior resposta aos análogos somatostínicos de primeira geração (lanreotide e octreotide).

Características do paciente
• Idade mais avançada
• Sexo feminino
• Elevação discreta de GH
• Elevação discreta de IGF-1
Características tumorais
• Alta expressão do SSTR2
• Baixa expressão de SSTR5
• Hipointensidade à RM em T2
• Fenótipo densamente granulado
• Ki-67 baixo
• AIP alta
• E-caderina alta
• β-arrestina 1 alta
• Mutações no oncogene *gsp*
• Baixa expressão de miR-34a

STTR2: receptor de somatostastina subtipo 2; STTR5: receptor de somatostastina subtipo 5; RM: ressonância magnética; AIP: proteína de interação do receptor aril-hidrocarboneto. Adaptado de Ezzat et al., 2019;[50] Petersenn et al., 2020.[51]

■ *Análogos da somatostatina de 2ª geração*

O pasireotide é uma molécula do grupo dos AS com potencial de ligação a todos os SSTR, com exceção do SSTR4, ligando-se ao SSTR1, ao SSTR3 e ao SSTR5 com afinidade 30, 5 e 40 vezes maior do que o octreotide, respectivamente, e ligando-se ao SSTR2 com afinidade 2 vezes menor (Figura 8.4).[55]

Indicação

Para pacientes não respondedores aos AS de 1ª geração nos quais se tenha preocupação com a massa tumoral.[1]

Eficácia

Dois grandes estudos multicêntricos prospectivos avaliaram o tratamento com pasireotide LP na acromegalia.[56,57] Em um primeiro estudo, 358 pacientes virgens de tratamento medicamentoso foram randomizados para tratamento com pasireotide LP 40 mg ou OCT-LAR 20 mg, com a possibilidade de ajuste da dose do pasireotide LP para 60 mg e do OCT-LAR para 30 mg.[57] Após 12 meses de tratamento, 31% dos pacientes no grupo do pasireotide LP apresentaram níveis normais de IGF-1 e GH < 2,5 µg/ℓ em comparação com apenas 19% no grupo do OCT-LAR (p = 0,007).[57]

Figura 8.3 Paciente com microadenoma (**A**) que precisou ser tratado por 6 meses com octreotide LAR, devido à dificuldade de intubação gerada pela macroglossia (**B** e **C**). (Cortesia do Dr. Lucio Vilar.)

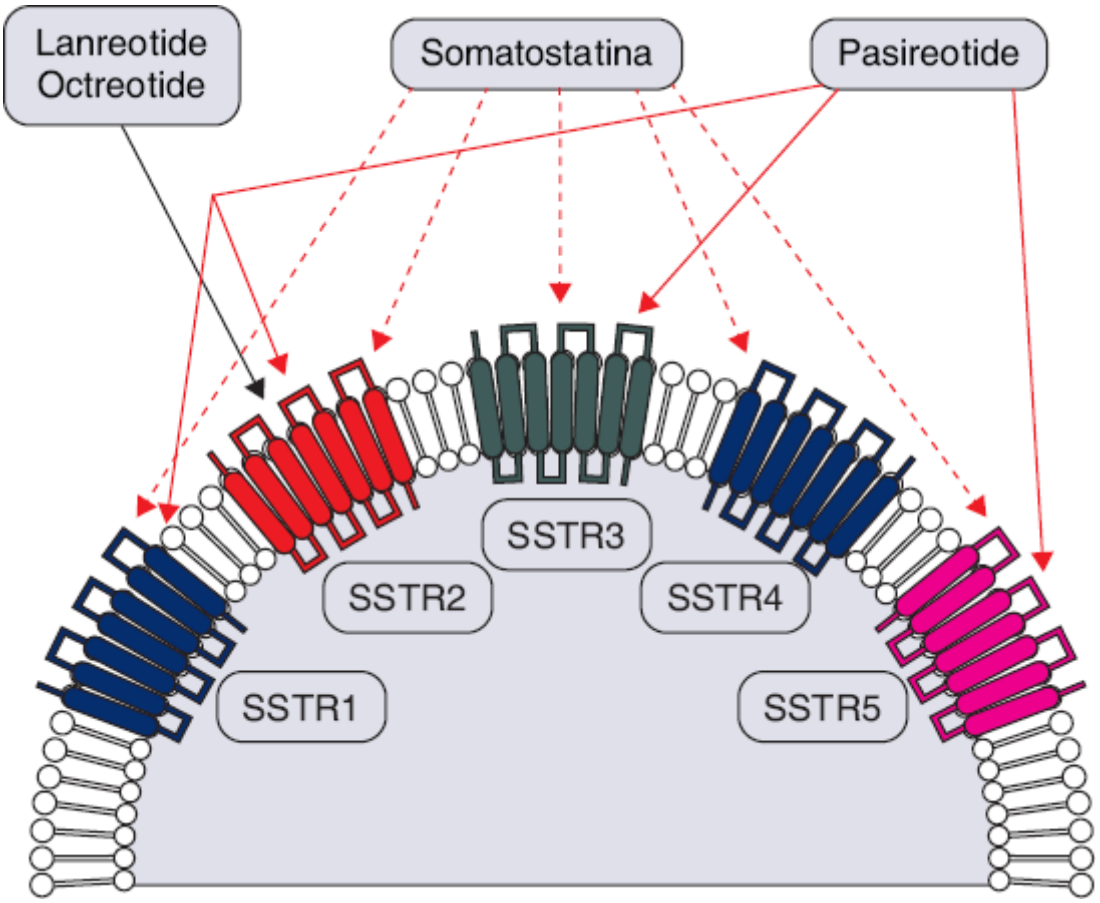


Figura 8.4 O pasireotide tem potencial de ligação a todos os subtipos de receptores da somatostatina (SSTR), com exceção do SSTR4. Octreotide e lanreotide se ligam sobretudo ao SSTR2, tendo baixa afinidade pelo SSTR5.

Um segundo estudo incluiu 198 pacientes resistentes ao tratamento com AS de 1ª geração, que foram randomizados em três grupos: um grupo manteve tratamento com os AS de 1ªgeração e outros dois grupos foram tratados com pasireotide LP 40 ou 60 mg.[56] Após 24 semanas de tratamento, as taxas de controle foram 0%, 15% e 20% para os grupos de AS de 1ªgeração, pasireotide LP 40 mg e 60 mg, respectivamente. Dessa forma, demonstrou-se que o pasireotide LP pode ser uma opção para pacientes resistentes ao tratamento com AS de 1ªgeração.

Redução de volume tumoral maior do que 20% em pacientes virgens de tratamento foi observada em 81% dos pacientes prospectivamente, com seguimento de 12 meses.[57] Nenhum paciente apresentou crescimento tumoral significativo nesse mesmo estudo.

Em um estudo posterior multicêntrico de vida real, a taxa de controle foi de 54% em pacientes resistentes aos AS de 1ª geração cujo tratamento foi trocado para pasireotide LP.[58]

Doses e forma de administração

O pasireotide LP deve ser administrado por via intramuscular e sua dose inicial é de 40 mg a cada 4 semanas. O tratamento deve ser avaliado após a terceira aplicação (imediatamente antes da quarta aplicação). Em caso de não controle dos níveis séricos de GH e IGF-1, a dose deve ser aumentada para 60 mg a cada 4 semanas. Se houver diminuição dos níveis de IGF-1 abaixo do valor normal para a faixa etária, a dose pode ser reduzida para 20 mg.

Efeitos colaterais

O pasireotide LP apresenta os mesmos efeitos colaterais dos AS de 1ª geração e com frequência similar, sendo a única exceção seu efeito no metabolismo glicídico.[57]

Estudos em voluntários saudáveis mostraram que o pasireotide inibe provavelmente com maior potência a secreção de insulina do que os AS de 1ª geração, sem alterar a sensibilidade da mesma, mas também tem efeito importante na redução da secreção de incretinas e tem menor potência em inibir a secreção de glucagon.[59] Tais efeitos foram responsáveis por maior incidência de hiperglicemia nos estudos clínicos com pasireotide LP do que previamente observado com os AS de 1ª geração. No estudo que incluiu pacientes sem prévio tratamento medicamentoso, 57,3% deles apresentaram efeito colateral relacionado à hiperglicemia no grupo do pasireotide LP e 21,7% no grupo do OCT-LAR.[57] Nove pacientes tiveram que descontinuar o tratamento com pasireotide LP devido à hiperglicemia. Entretanto, apesar da possibilidade de ser grave, na maioria dos casos o aumento da glicemia é leve a moderado, com acréscimo dos níveis de HbA_{1c} em relação aos níveis basais nesse estudo de 0,87, 0,64 e 0,75% em pacientes previamente diabéticos, pré-diabéticos e que tinham glicemia normal, respectivamente.[57] Além disso, de acordo com a experiência em nosso centro, esses efeitos no metabolismo glicídico são reversíveis com a suspensão do fármaco.

Considerando esses dados, recomenda-se monitoramento regular da glicemia, mesmo em pacientes com glicemia normal previamente ao tratamento, especialmente nos três primeiros meses, pois a maioria dos pacientes que apresentará hiperglicemia o fará no início do tratamento. Em nosso centro, recomenda-se aos pacientes o automonitoramento glicêmico (AMG), de acordo com os níveis de glicemia antes do início da aplicação da substância. Pacientes com glicemia normal realizam AMG, 2 vezes/semana, nos primeiros 3 meses de tratamento, e, caso a mesma mantenha-se normal, o monitoramento é suspenso. Pacientes com qualquer grau de hiperglicemia pré-tratamento ou aqueles que a desenvolvam após o início do tratamento devem realizar AMG diariamente, em jejum por 3 meses (ou 3 vezes/dia, caso monitoramento mais estrito da glicemia seja necessário), e, posteriormente, conforme necessário, de acordo com o julgamento clínico. Diante de elevação da glicemia, deve-se iniciar tratamento com metformina, já que a acromegalia associa-se a aumento da resistência insulínica. Caso a glicemia mantenha-se elevada, a melhor opção é adicionar um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) ou um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) ao tratamento.[20,60]

Agonistas dopaminérgicos

Dos AD comercialmente disponíveis no Brasil, apenas a cabergolina (CAB) deve ser utilizada no tratamento da acromegalia, devido à baixa eficácia do controle da doença com a bromocriptina (normalização do IGF-1 em menos de 10% dos pacientes).[31] A CAB apresenta meia-vida mais prolongada, níveis séricos mais estáveis e maior afinidade de ligação ao receptor D2 da dopamina (DR2) e este está expresso em praticamente todos os somatotropinomas, sejam eles mistos (cossecreção de prolactina [PRL]) ou naqueles que apenas secretam GH.[61]

■ *Indicações*

- Terapia adjuvante em pacientes não curados pela cirurgia e que apresentem, no pós-operatório, níveis séricos pouco elevados de GH e IGF-1 (até 2 vezes o limite superior da normalidade [LSN])[62]
- Em associação aos AS de 1ª geração (terapia combinada), principalmente nos pacientes com doença não controlada com dose máxima destes e que apresentem níveis pouco elevados de GH (< 4 a 5 μg/ℓ) e IGF-1 (< 2,2 × LSN) em uso dos AS.[63,64]

■ *Eficácia*

Em uma metanálise da literatura, normalização do IGF-1 foi obtida em 34% e níveis séricos de GH inferiores a 2,5 μg/ℓ em 48% dos pacientes com a monoterapia adjuvante com CAB.[65] A redução do IGF-1 correlacionou-se positivamente com a dose de CAB, a duração de tratamento e a hiperprolactinemia, e negativamente com os níveis basais de IGF-1. Entretanto, em alguns estudos realizou-se pré-seleção de pacientes (inclusão de pacientes que respondiam previamente à bromocriptina), o que pode ter superestimado a eficácia da CAB.[66] Estudos sobre monoterapia adjuvante com CAB na "vida real" mostram eficácia bem menor.[67]Recentemente, nosso grupo publicou a maior casuística de centro único de tratamento com CAB em monoterapia (n = 28), mostrando controle da doença (GH < 1 μg/ℓ e IGF-1 normal para idade) em apenas 18% dos pacientes.[68] Vale ressaltar que este estudo foi retrospectivo e que a monoterapia com CAB em nosso centro foi introduzida apenas para pacientes com doença leve (IGF-1 até 2 × LSN) e, portanto, a eficácia do fármaco pode estar superestimada.

A monoterapia com CAB parece ter eficácia menor do que com AS. No entanto, por ser administrada por via oral e ter custo significativamente menor, CAB poderia ser considerada como terapia inicial em pacientes selecionados, com doença leve a moderada (IGF-1 até 2 × o LSN).

Na mesma metanálise citada, foram incluídos cinco estudos (77 pacientes) que analisaram a terapia combinada de CAB com AS em pacientes com doença não controlada com AS de 1ªgeração.[65] Houve normalização do IGF-1 em 52% dos pacientes após a adição da CAB ao tratamento.[65] Nesta metanálise, apenas os níveis de IGF-1 pré-tratamento foram preditores de resposta ao tratamento combinado. Em dois estudos prospectivos brasileiros publicados posteriormente, a taxa de normalização de IGF-1 foi de aproximadamente 40%, com melhores resultados naqueles pacientes que apresentavam níveis de IGF-1 até 2,2 × LSN e níveis de GH < 4 a 5 μg/ℓ antes da associação da CAB.[63,64] No maior estudo em centro único avaliando associação de CAB e AS, nosso grupo avaliou 82 pacientes, e a taxa de controle da doença após tempo médio de 38 meses foi de 23% no fim desse acompanhamento, tendo ocorrido escape em 30% dos pacientes ao longo do tratamento.[68]

É importante ressaltar que nem a imunomarcação positiva para PRL no somatotropinoma nem níveis séricos elevados desse hormônio são preditores de resposta à terapia combinada com CAB e não devem ser utilizados como critério para selecionar pacientes.[65]

Em relação ao tamanho tumoral, redução de volume (> 20%) foi observada em 34% dos pacientes em monoterapia adjuvante e correlacionou-se com hiperprolactinemia e níveis mais elevados de IGF-1.[65] A redução tumoral obtida com a CAB geralmente é modesta, mas, ocasionalmente, respostas substanciais podem acontecer em casos de tumores cossecretores de GH e PRL (Figura 8.5).[69] O acompanhamento dos exames de imagem deve ser realizado na mesma frequência recomendada para o tratamento com AS.[31]

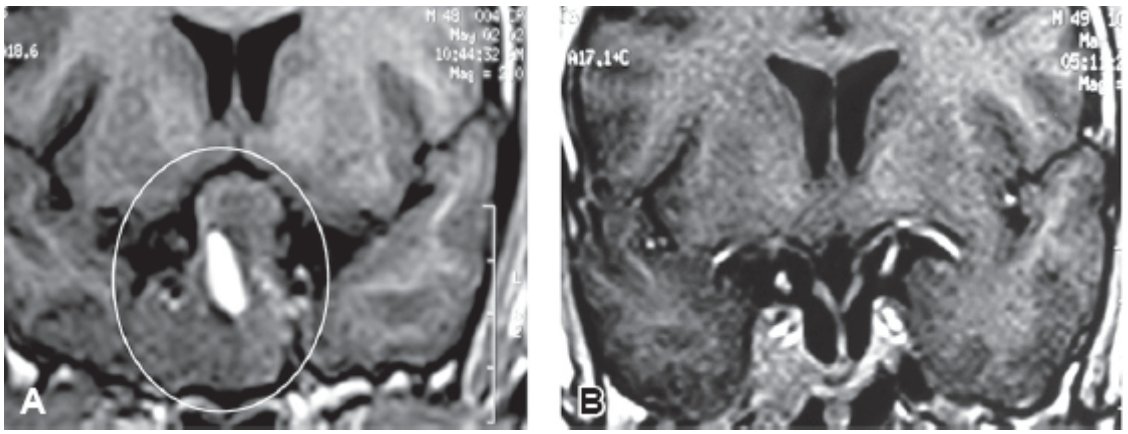


Figura 8.5 Volumoso macroadenoma secretor de GH e prolactina (PRL = 5.400 ng/mℓ), antes (**A**) e 3 meses depois (**B**) do tratamento com cabergolina, na dose de 1,5 mg, 2 vezes/semana. (Cortesia do Dr. Mauro Czepielewski, Porto Alegre, RS.)

Em resumo, o uso da CAB pode eventualmente ser considerado como alternativa aos AS em pacientes com elevações discretas de GH e IGF-1 após não cura cirúrgica. Também se deve considerar a adição de CAB a pacientes parcialmente resistentes aos AS. Finalmente, para pacientes com tumores cossecretores de GH e PRL que apresentem marcante hiperprolactinemia, CAB pode ser a opção inicial de tratamento.

Vale a pena ressaltar que a maioria dos dados relacionados à terapia com CAB baseiam-se em estudos pequenos, em grande parte retrospectivos, e em uma metanálise, não possibilitando estimar com precisão a eficácia dessa substância no tratamento da acromegalia.[66] Também não estão disponíveis dados conclusivos em relação ao seu efeito na massa tumoral. São necessários, pois, estudos controlados e randomizados para melhor comparação da eficácia da CAB com as outras classes de medicações.

■ *Doses e forma da administração*

A dose mínima recomendada de CAB para o tratamento da acromegalia é de 1,5 mg/semana, por via oral, devendo-se começar o tratamento com 0,5 mg na 1ª semana, com escalonamento gradual da dose até alcançar os três comprimidos/semana. A substância deve ser administrada após uma refeição, preferencialmente após o jantar. O acompanhamento dos níveis de GH e IGF-1 deve ser mensal, com incremento progressivo da dose nos pacientes com doença não controlada, até o máximo de 3,5 mg/semana.[70]

■ *Efeitos colaterais*

Intolerância à CAB tem sido relatada em apenas 3 a 4% dos pacientes nas séries em que ela foi testada, e os efeitos colaterais mais frequentes incluem náuseas, cefaleia, tonturas, constipação intestinal, xerostomia, congestão nasal e hipotensão postural.[71]

Transtornos compulsivos já foram descritos em pacientes com doença de Parkinson ou prolactinoma tratados com CAB.[72,73] Eles são caracterizados por falha em resistir ao impulso ou à tentação de realizar um ato que pode ser deletério para si mesmo ou para outros e inclui hipersexualidade, compulsão para compras e jogos, e transtornos compulsivos alimentares, entre outros.[72] Embora ainda não descritas em pacientes com acromegalia tratados com CAB, tais alterações devem ser monitoradas. Uma preocupação com o uso crônico desse fármaco é o risco de regurgitação valvar, que foi descrita com o uso de doses elevadas para o tratamento da doença de Parkinson (> 3 mg/dia).[74,75] As doses utilizadas no tratamento da acromegalia são, portanto, bem menores, e nenhum estudo utilizando as doses recomendadas para tratamento da acromegalia mostrou risco de regurgitação valvar até este momento.[76] Apesar da falta de evidências de lesão valvar nas doses de CAB utilizadas para o tratamento da acromegalia, recomenda-se a realização de ecocardiograma basal; no caso de acompanhamento de pacientes em uso de doses maiores do que 2 mg/semana, a frequência do exame deve ser anual.[2]

Antagonistas do receptor de GH

O pegvisomanto (PEG-V) é a única medicação dessa classe de fármacos atualmente disponível e atua impedindo a ligação do GH a seu receptor.[1] Neste contexto, vale a pena recordar que a sinalização do GH é mediada por um complexo que inclui uma única molécula de GH e dois receptores idênticos do GH na superfície celular. A molécula de GH contém dois domínios de ligação ao receptor: sítio 1 e sítio 2. Uma vez que o GH se liga ao receptor inicial via sítio 1, um segundo receptor idêntico é recrutado, levando à dimerização do receptor e à subsequente ativação celular, culminando na geração do IGF-1.

O PEG-V é composto por uma proteína recombinante obtida por engenharia genética (B2036), conjugada ao polietilenoglicol (PEG). Essa proteína difere da molécula normal do GH em oito aminoácidos na região do sítio de ligação 1, uma diferença que confere vantagem competitiva sobre o GH para ligação ao receptor 1. Ao contrário, a modificação de um único aminoácido na posição 120 (substituição de glicina por arginina) na região do sítio de ligação 2 confere baixa afinidade ao PEG-V pelo mesmo. Consequemente, ele não consegue causar uma apropriada dimerização do receptor, bloqueando, assim, a via de sinalização pós-receptor e a síntese hepática de IGF-1 (Figura 8.6).[77] A conjugação da B2036 com PEG aumenta seu tamanho molecular, prolonga sua meia-vida e reduz sua antigenicidade.[77]

■ *Indicação*

Falência do tratamento cirúrgico e do tratamento com AS de 1ª geração, seja em monoterapia ou em associação com outras classes de fármacos.[1,2]

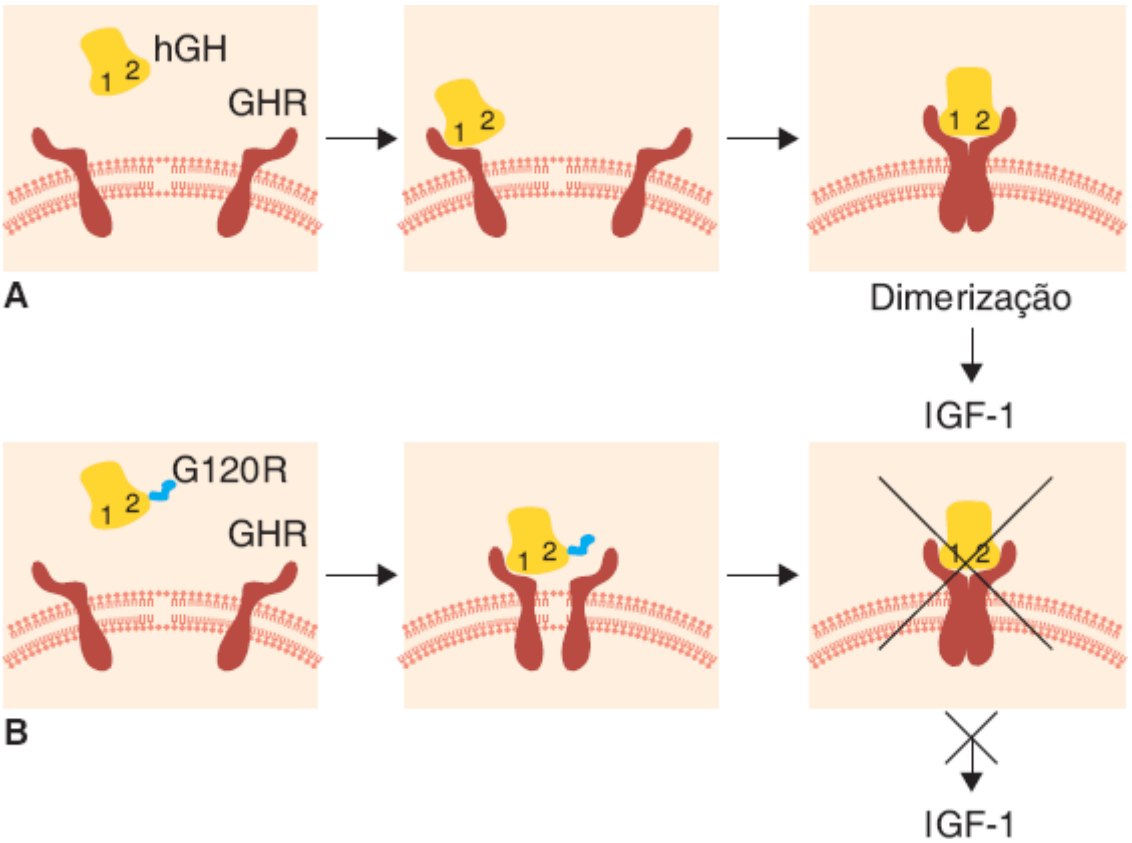


Figura 8.6 Mecanismo de ação do pegvisomanto, em comparação com o hormônio do crescimento (GH). **A.** Representação esquemática da sinalização normal do GH, na qual o GH se liga a dois receptores idênticos na superfície celular (*em vermelho*), resultando em dimerização e geração de IGF-1. **B.** Em comparação com o GH, pegvisomanto tem afinidade aumentada pelo primeiro receptor, mas baixa afinidade pelo segundo. Consequentemente, não acontece uma adequada dimerização, e o receptor é bloqueado, sem geração de IGF-1.

■ *Eficácia*

Os ensaios clínicos iniciais com PEG-V em monoterapia mostravam eficácia de até 97% na normalização do IGF-1, com doses variando de 10 a 40 mg/dia.[78,79] Entretanto, a análise mais recente dos dados do Acrostudy, que é um banco de dados observacional internacional, mostrou normalização do IGF-1 em um percentual menor (73% de um total de 2.090 pacientes).[80] Uma das possíveis explicações foi a falha em escalonar corretamente a dose da medicação. Outra hipótese aventada foi a baixa adesão dos pacientes ao tratamento em relação àqueles que participam dos ensaios clínicos controlados.[80]

Como o PEG-V possui meia-vida > 70 horas, alguns grupos propuseram a administração semanal desse fármaco, na tentativa de melhorar a adesão do paciente ao tratamento.[81] Em pacientes com a doença previamente controlada com a aplicação diária, foi possível redução da dose do PEG-V em uma parte dos pacientes após troca do esquema para administração semanal, com manutenção do controle bioquímico.[81,82]

Além da monoterapia, o PEG-V pode ser utilizado em combinação com os AS de 1ªgeração, com eficácia superior a 95%.[83-86] O tratamento combinado tem como grande vantagem permitir a ação também no tumor, reduzindo seu risco de crescimento, e é superior ao uso isolado de AS em relação ao metabolismo glicídico.[87] Deve, portanto, ser considerado principalmente em pacientes que permanecem com resíduo tumoral no pós-operatório e apresentaram redução ou estabilização do tamanho do tumor durante o tratamento com AS, como também em pacientes que apresentaram diminuição dos níveis de GH e IGF-1 com os AS em monoterapia, especialmente naqueles que já apresentam alteração do metabolismo glicídico.[1] Com a manutenção do AS, é possível utilizar uma dose menor do PEG-V.[83] Isso é possível, porque os AS reduzem a síntese hepática de IGF-1, a produção tumoral de GH e aumentam os níveis séricos do PEG-V.[84] A grande preocupação com o tratamento combinado é a incidência de hepatotoxicidade em até 15% dos pacientes, porém é leve na maioria dos casos.[84] É importante excluir colestase (pelo uso do AS) antes de atribuir a hepatotoxicidade ao PEG-V.[84]

Recentemente foi publicado o estudo multicêntrico brasileiro, envolvendo 109 pacientes de 10 centros de referência, no qual foram avaliadas a eficácia e a segurança do PEG-V em monoterapia e em terapia combinada com CAB ou AS, com

média de duração de 30,5 meses.[88]A normalização do IGF-1 foi obtida em 80 pacientes (74%), 11 de 12 (92%) em monoterapia e 69 de 97 (71%) em terapia combinada.[88]

A associação de PEG-V e CAB também já foi descrita em dois estudos na literatura com pequeno número de pacientes (24 e 14 pacientes), mostrando-se superior ao uso de PEG-V isolado nos pacientes avaliados.[89,90]

A associação de PEG-V com pasireotide foi descrita em um estudo recente que incluiu 61 pacientes com doença previamente controlada com a combinação PEG-V + AS de 1ªgeração.[91] Nestes pacientes, o AS de 1ª geração foi trocado por pasireotide, permitindo uma redução de 66% da dose do PEG-V. Entretanto, a frequência de diabetes melito aumentou de 33% para 69%.

■ *Doses e forma de administração*

A dose inicial deve ser de 10 mg/dia SC, ajustada com base nos níveis séricos de IGF-1, os quais devem ser dosados após 4 a 6 semanas do início do tratamento. O GH não deve ser utilizado no acompanhamento, pois não há redução da liberação do mesmo (a substância não atua no tumor) e pode ocorrer reação cruzada com o PEG-V no ensaio de GH, dependendo do método utilizado.[92] Se a normalização do IGF-1 não for obtida, devem-se realizar incrementos da dose de 5 mg/dia a cada 4 a 6 semanas (até a dose máxima de 30 mg/dia), objetivando alcançar níveis de IGF-1 ajustados para idade entre 0 e + 2 desvios padrões. Desse modo, evita-se o desenvolvimento de deficiência de GH, que pode ocorrer caso o IGF-1 esteja próximo do limite inferior da normalidade. Após a estabilização da dose, os níveis de IGF-1 podem ser dosados a cada 3 a 6 meses, e a RM deve ser solicitada após 6 meses do início do PEG-V e, depois, anualmente.[31]

■ *Efeitos colaterais*

Uma das principais preocupações no início do uso clínico do PEG-V era o aumento do volume tumoral, já que há bloqueio da ação periférica do GH, sem ação direta no tumor. No entanto, esse efeito não tem sido observado na maioria dos estudos.[80,93] Aumento do tamanho tumoral atribuído ao PEG-V foi relatado em cerca de 3% dos pacientes, número similar ao encontrado com outros tratamentos, como o com AS de 1ª geração.[29,93] Portanto, pelos dados disponíveis na literatura atualmente, o tratamento com PEG-V não parece estar relacionado com risco aumentado de crescimento tumoral; este é ainda menor quando se considera o tratamento combinado com AS.

A hepatotoxicidade é o principal efeito colateral do PEG-V, ocorrendo em torno de 3% dos pacientes em monoterapia.[80] Entretanto, a elevação das transaminases é geralmente branda e transitória, ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro ano de tratamento (principalmente nos três primeiros meses), e é dose-independente.[79] Normalmente ocorre normalização das transaminases mesmo com a manutenção do tratamento.[93] Elevação das enzimas hepáticas acima de 3 vezes o LSN é contraindicação para o início do PEG-V, devendo-se realizar uma investigação da etiologia da lesão hepática nesses pacientes.[1] Caso as transaminases estejam elevadas, porém até 3 vezes o LSN, a medicação pode ser iniciada. O monitoramento das transaminases deve ser realizado em todos os pacientes, devendo ser mensal nos 6 primeiros meses em pacientes com transaminases normais antes do tratamento e posteriormente bianual (manter monitoramento mensal por 1 ano em pacientes com elevações de transaminases até 3 vezes o LSN pré-tratamento).[31] No caso de elevação de transaminases até 3 vezes o LSN, o tratamento pode ser mantido.[2]

Outro efeito colateral possível é a lipo-hipertrofia que ocorre no local de aplicação da medicação pelo bloqueio completo da ação do GH naquele local, permitindo efeito lipogênico da insulina. Isso pode ser minimizado pela realização de rodízio dos locais de aplicação.[93]

Outros fármacos

Temozolomida. Trata-se de um agente alquilante inicialmente utilizado no tratamento dos glioblastomas que vem sendo empregado no tratamento de adenomas hipofisários agressivos e carcinomas hipofisários desde 2006.[94] A administração é oral, em ciclos com duração de 5 dias de tratamento a cada 28 dias. Em geral, a substância é utilizada por 3 a 12 ciclos na dose de 150 a 200 mg/m^2/dia.[95] Boa resposta à temozolamida já foi descrita em somatotropinomas agressivos e carcinomas produtores de GH.[95-98] Por ser um agente quimioterápico, apresenta efeitos colaterais significativos, como o risco de neutropenia grave em até 14% dos casos.[95,99]Deve ser reservada, portanto, para os casos de tumores agressivos que tenham falhado com todos os tratamentos estabelecidos para acromegalia (cirurgia, medicamentos aprovados e radioterapia). Por ser um agente quimioterápico, a participação de um oncologista na equipe é importante.

Citrato de clomifeno. Trata-se de um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) utilizado no tratamento da infertilidade e do hipogonadismo.[100,101] O estrogênio e os SERM podem bloquear a síntese hepática de IGF-1.[102] O uso de

clomifeno possibilitou normalização do IGF-1 em 7 de 16 (44%) pacientes com acromegalia, em um estudo prospectivo.[103] Estudos maiores e com maior acompanhamento são necessários para a definição do real papel do clomifeno no manejo da acromegalia e do seu perfil de segurança.

RADIOTERAPIA

A radioterapia é uma modalidade terapêutica eficaz no controle da doença, mas seu uso é restrito por segurança, devido ao potencial de graves efeitos colaterais a médio e longo prazo e, principalmente, pela disponibilidade de outras modalidades terapêuticas mais seguras.[1,2]

Indicação

Terceira linha de opção terapêutica: indicada para tumores não controlados com os tratamentos cirúrgico e medicamentoso.[2]

Eficácia

A radioterapia estereotáxica (direcionada) deve ser a escolhida, a não ser que apenas a técnica convencional esteja disponível.[104] A radioterapia estereotáxica pode ser aplicada em dose única (radiocirurgia) ou de forma fracionada.[105]

Tanto a técnica convencional como a estereotáxica possibilitam o controle do volume tumoral em mais do que 95% dos casos.[106,107] As taxas de controle bioquímico são muito variáveis entre os estudos e têm influência de diversos fatores, como tempo de seguimento, já que o efeito da radioterapia pode demorar até 20 anos para acontecer.[107,108] Em uma metanálise da literatura, a taxa de controle com a radiocirurgia foi de 52% e com a radioterapia convencional fracionada, de 36%.[108]

Os AS talvez estejam associados à radioproteção por diminuição do metabolismo celular. Apesar de controverso, alguns autores sugerem a suspensão dos AS por cerca de 3 meses antes da realização da radioterapia.[109]

Como o efeito da radioterapia pode demorar anos, há necessidade de terapia medicamentosa até que ocorra o controle hormonal. Recomenda-se retirada periódica da medicação para avaliação de cura.[2]

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais são os principais fatores limitantes da radioterapia, sendo o hipopituitarismo o mais frequente, acometendo até 80% dos pacientes com a técnica convencional após acompanhamento de 15 anos.[110] A frequência dos efeitos colaterais parece ser menor com as técnicas estereotáxicas, porém o tempo de seguimento dos pacientes submetidos a essas técnicas ainda é comparativamente menor.[108,110] É necessária a avaliação anual da função hipofisária por um longo período.[2]

Além do hipopituitarismo, podem ocorrer lesão de vias ópticas ou de pares cranianos, déficit cognitivo, doença cerebrovascular e malignidade secundária.[105,111] Esses efeitos adversos estão mais bem documentados com a técnica convencional, mas deve-se destacar novamente que o tempo de acompanhamento com as técnicas estereotáxicas é mais curto, não sendo possível, até o momento, avaliar o real risco dessas complicações com as mesmas.

ESQUEMA DE TRATAMENTO ATUAL

Considerando o exposto, a recomendação atual é que, salvo poucas exceções citadas, o tratamento primário da acromegalia deve ser cirúrgico. Em caso de ausência de cura com a cirurgia, uma nova intervenção pode ser considerada, caso ainda haja tumor ressecável.[2] No paciente não curado com a cirurgia, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado, sendo os AS de 1ª geração indicados para a maioria dos pacientes (a CAB pode ser considerada em pacientes com doença leve).[1,2]

Como a cirurgia só será curativa em cerca de 50% dos casos, mesmo nos melhores centros de tratamento, e os AS de 1ª geração só propiciam o controle da doença em cerca de 40% dos casos, pelo menos 10% dos pacientes permanecerão com doença em atividade, apesar desses tratamentos. Para esses pacientes, o próximo passo do tratamento deve considerar diversos fatores, tais como: níveis de GH e IGF-1, resíduo tumoral, perfil de segurança (p. ex., metabolismo glicídico), preferências do paciente e disponibilidade no sistema de saúde, entre outros (Figura 8.7).

Diversas opções podem ser utilizadas para os pacientes com acromegalia não controlada com os AS de 1ª geração, como associação de CAB, pasireotide LP, cirurgia de *debulking*, PEG-V em monoterapia ou associado aos AS de 1ª geração e radioterapia. Essa escolha deve ser feita em centros de referência para tratamento da acromegalia.

Na Figura 8.8 consta o fluxograma para o manejo dos pacientes com acromegalia não controlada com os AS de 1ª geração, o qual está em acordo com as recomendações do Acromegaly Consensus Group.[1]

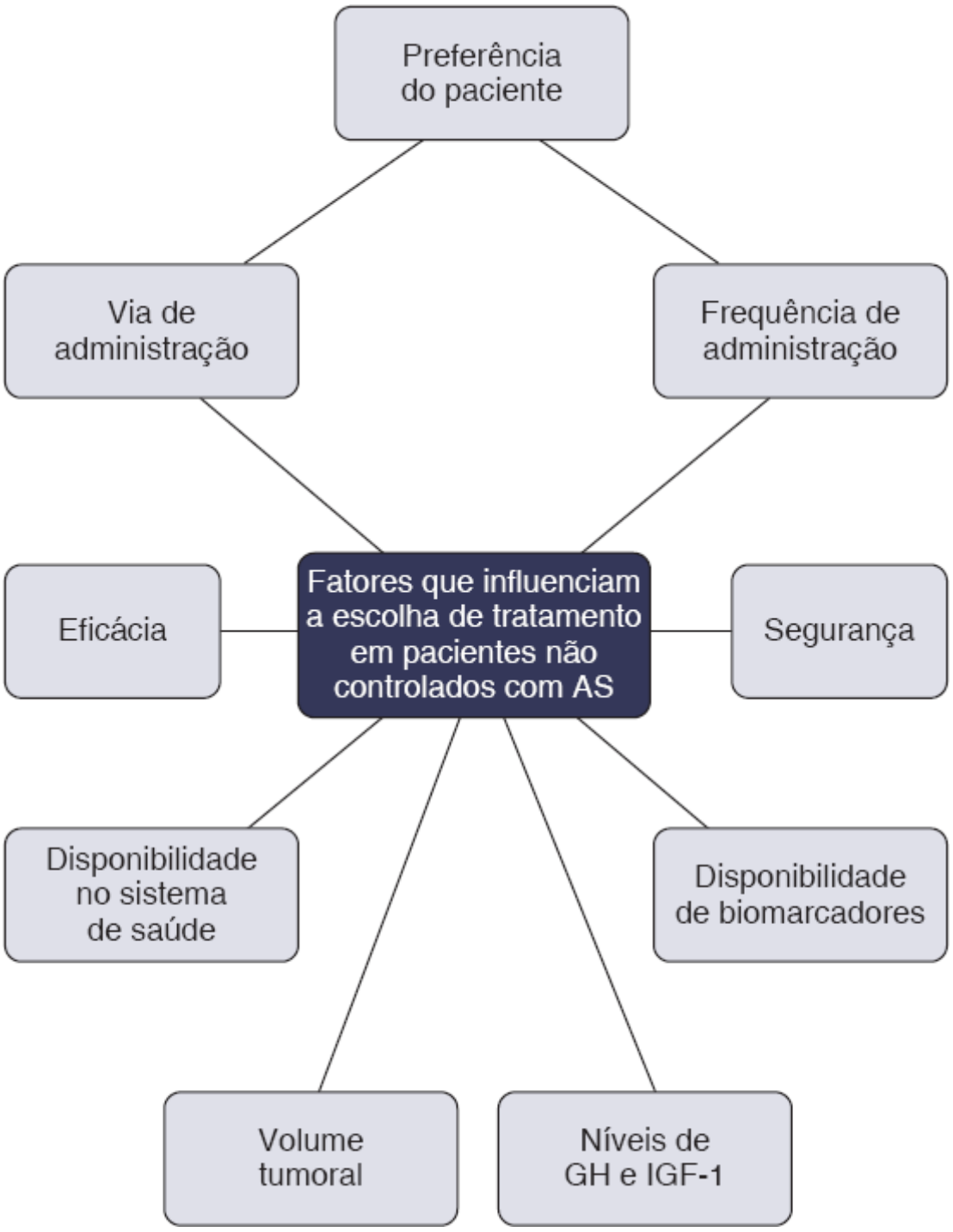


Figura 8.7 Fatores que influenciam a escolha do tratamento em pacientes com acromegalia não controlada com análogos da somatostatina (AS) de 1ª geração. GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1.

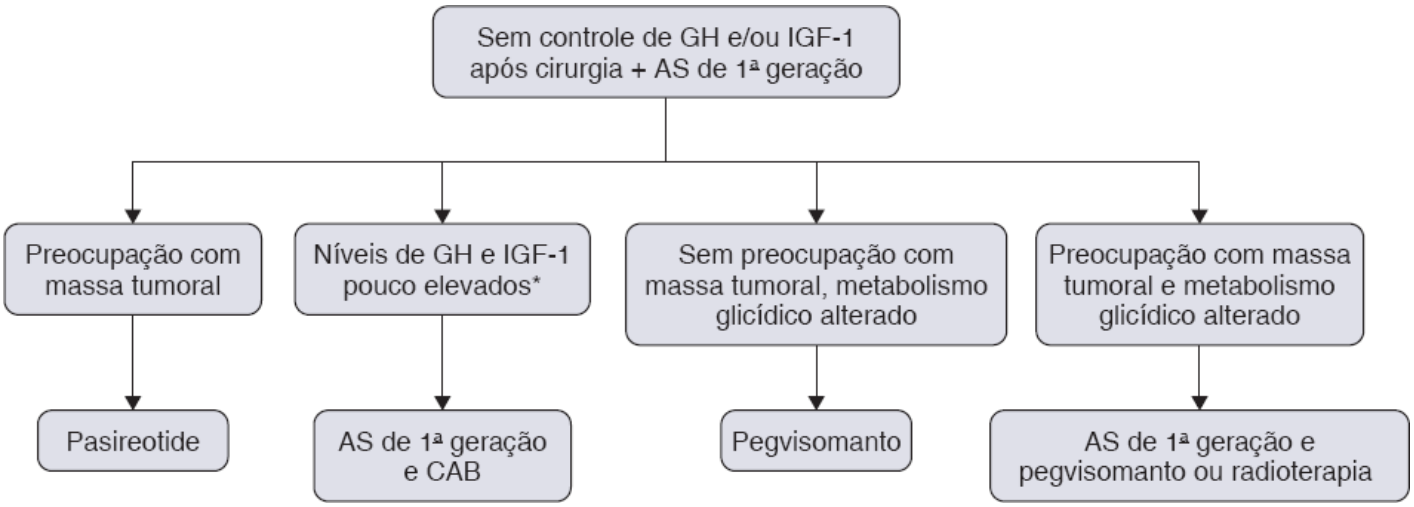


Figura 8.8 Fluxograma de tratamento da acromegalia em pacientes com acromegalia não controlada após tratamento cirúrgico e com análogos da somatostatina (AS) de 1ª geração. *GH < 4 a 5 µg/ℓ e IGF-1 < 2,2 × limite superior da normalidade. CAB: cabergolina.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Atualmente as recomendações dos consensos baseiam-se em uma conduta de "tentativa e erro", com algum grau de personalização do tratamento apenas fundamentado em dados como níveis de GH e IGF-1, metabolismo glicídico e preocupação com resíduo tumoral, conforme previamente descrito. Entretanto, as recomendações ainda são muito generalizadas para todos os pacientes. Considerando a gama de opções disponíveis neste momento para o tratamento da acromegalia, o futuro do tratamento será a adoção de uma medicina de precisão, com o auxílio de biomarcadores.

Diversos biomarcadores de resposta aos AS de 1ª geração já foram propostos, com melhor resposta à substância sendo observada em pacientes que apresentaram menores níveis de GH e IGF-1 pré-tratamento com estes medicamentos e tumores que apresentaram maior expressão do SST2, padrão densamente granulado, baixa expressão do Ki-67 e sinal hipointenso na sequência pesada em T2 da RM.[112-114] No entanto, nenhuma publicação sobre esses marcadores isoladamente apresenta dados que possibilitem preterir essa classe de substâncias como tratamento medicamentoso primário, até este momento. Além disso, não existem marcadores robustos de resposta à CAB, ao PEG-V ou ao pasireotide LP. Com o contínuo avanço da medicina translacional, espera-se que, no futuro, o tratamento da acromegalia seja individualizado, de modo que se indique o tratamento mais adequado para determinado paciente e no momento ideal, conforme já sugerido pelo nosso grupo.[115,116]

Por outro lado, análogos somatostatínicos orais vêm sendo testados em pacientes com acromegalia. Neste contexto, em junho de 2020, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou uma formulação de octreotide oral (OOC), disponível em cápsulas de 20 mg (Mycapssa®). A dose inicial é de 20 mg, 2 vezes/dia, e pode ser ajustada, se necessário, até um máximo de 80 mg/dia. Em estudo duplo-cego recentemente publicado, que envolveu 56 pacientes acromegálicos previamente bem controlados com um análogo somatostatínico de ação prolongada, a normalização do IGF-1 foi mantida em 58,2% dos pacientes tratados com OOC e em 19,4% do grupo placebo ($p = 0,008$).[117] Da mesma maneira, níveis de GH < 2,5 ng/mℓ foram mantidos em 58,2% dos pacientes do grupo do OOC e em 30,4% dos indivíduos que receberam placebo ($p = 0,0007$).[117]

Resumo

Os objetivos do tratamento da acromegalia são a normalização dos níveis séricos do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e, consequentemente, reduções da mortalidade e da morbidade, além do controle da massa tumoral, preservando a função hipofisária. A cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes. No entanto, mesmo nas mãos de um neurocirurgião experiente, as chances de cura para microadenomas (10 a 20% dos somatotropinomas) e macroadenomas são de aproximadamente 80 a 95% e 40 a 74%, respectivamente. Globalmente, o percentual de cura é inferior a 50%. Entre os medicamentos disponíveis, os análogos da somatostatina (AS) de 1ª geração são a opção de escolha (normalização do IGF-1 em 30 a 40% dos casos). Cabergolina pode ser igualmente efetiva em pacientes com doença leve (IGF-1 até 2

vezes o limite superior da normalidade). O pasireotide, um AS de 2ª geração, é eficaz em cerca de 20% dos pacientes resistentes aos AS de 1ªgeração, especialmente na redução tumoral, porém se associa a maiores taxas de hiperglicemia. Finalmente, o pegvisomanto é o fármaco com maior eficácia na normalização do IGF-1 (63 a 97%), porém não atua no tumor. Sua maior efetividade seria, pois, em combinação com os AS. A radioterapia é a opção terapêutica de 3ª linha indicada para tumores não controlados com os tratamentos cirúrgico e medicamentoso. O agente alquilante temozolomida pode ser utilizado com sucesso nos casos de tumores agressivos ou malignos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:552-61.
2. Katznelson L, Laws Jr. ER, Melmed S et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3933-51.
3. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008; 159:89-95.
4. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. Pituitary. 2017; 20:489-98.
5. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. Eur J Endocrinol. 2005; 152:379-87.
6. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1509-17.
7. Mert A, Micko A, Donat M et al. An advanced navigation protocol for endoscopic transsphenoidal surgery. World Neurosurg. 2014; 82(6 Suppl):S95-105.
8. Fathalla H, Cusimano MD, Di Ieva A et al. Endoscopic *versus* microscopic approach for surgical treatment of acromegaly. Neurosurg Rev. 2015; 38:541-8; discussion 548-9.
9. Starke RM, Raper DM, Payne SC et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3190-8.
10. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. Pituitary. 2010; 13:168-75.
11. Antunes X, Ventura N, Camilo GB et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. Endocrine. 2018; 60:415-22.
12. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:4709-19.
13. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S et al. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. J Neurosurg. 2015; 122:803-11.
14. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naive patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:4003-14.
15. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:970-5.
16. Dallapiazza RF, Jane Jr. JA. Outcomes of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:105-15.
17. Jahangiri A, Wagner J, Tran MT et al. Factors predicting postoperative hyponatremia and efficacy of hyponatremia management strategies after more than 1000 pituitary operations. J Neurosurg. 2013; 119:1478-83.
18. Espinosa-de-los-Monteros AL, Mercado M, Sosa E et al. Changing patterns of insulin-like growth factor-I and glucose-suppressed growth hormone levels after pituitary surgery in patients with acromegaly. J Neurosurg. 2002; 97:287-92.
19. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:3141-8.
20. McKeage K. Pasireotide in acromegaly: a review. Drugs. 2015; 75:1039-48.
21. Taboada GF, Luque RM, Neto LV et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to *in vivo* hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. Eur J Endocrinol. 2008; 158:295-303.
22. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. J Endocrinol Invest. 2013; 36:38-43.
23. Neto LV, Machado Ede O, Luque RM et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1931-7.
24. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:4465-73.
25. Colao A, Cappabianca P, Caron P et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70:757-68.
26. Melmed S, Cook D, Schopohl J et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. Pituitary.

2010; 13:18-28.
27. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. Pituitary. 2016; 19:235-47.
28. Tutuncu Y, Berker D, Isik S et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. Pituitary. 2012; 15:398-404.
29. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1282-90.
30. Giustina A, Mazziotti G, Torri V et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. PLoS One. 2012; 7:e36411.
31. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA et al. Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:91-105.
32. Salvatori R, Nachtigall LB, Cook DM et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naive patients with acromegaly. Pituitary. 2010; 13:115-22.
33. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JA et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:343-9.
34. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM et al. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:523-7.
35. Neggers SJ, Pronin V, Balcere I et al. Lanreotide autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. Eur J Endocrinol. 2015; 173:313-23.
36. Biermasz NR, van den Oever NC et al. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 58:288-95.
37. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. Eur J Endocrinol. 2009; 161:331-8.
38. Giustina A, Mazziotti G, Cannavo S et al. High-dose and high-frequency lanreotide autogel in acromegaly: a randomized multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:2454-64.
39. Alexopoulou O, Bex M, Abs R et al. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-i concentrations in the follow-up of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1324-30.
40. Vilar L, Fleseriu M, Naves LA et al. Can we predict long-term remission after somatostatin analog withdrawal in patients with acromegaly? Results from a multicenter prospective trial. Endocrine. 2014; 46:577-84.
41. Ramirez C, Vargas G, Gonzalez B et al. Discontinuation of octreotide LAR after long term, successful treatment of patients with acromegaly: is it worth trying? Eur J Endocrinol. 2012; 166:21-6.
42. Hatipoglu E, Bozcan S, Kadioglu P. Discontinuation of somatostatin analogs while acromegaly is in long-term remission. Pituitary. 2015; 18:554-60.
43. Ronchi CL, Rizzo E, Lania AG et al. Preliminary data on biochemical remission of acromegaly after somatostatin analogs withdrawal. Eur J Endocrinol. 2008; 158:19-25.
44. Casagrande A, Bronstein MD, Jallad RS et al. Long-term remission of acromegaly after octreotide withdrawal is an uncommon and frequently unsustainable event. Neuroendocrinology. 2017; 104:273-9.
45. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004; 25:102-52.
46. Dowling RH, Hussaini SH, Murphy GM et al. Gallstones during octreotide therapy. Metabolism. 1992; 41(9 Suppl 2):22-33.
47. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients-a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:2768-75.
48. Baldelli R, Battista C, Leonetti F et al. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 59:492-9.
49. Correa LL, Taboada GF, van Haute FR et al. Evaluation of glucose metabolism in acromegalic patients before and after treatment with octreotide LAR. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:55-64.
50. Ezzat S, Caspar-Bell GM, Chik CL et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. Endocri Pract. 2019; 25:379-93.
51. Petersenn S, Houchard A, Sert C et al. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. Pituitary. 2020; 23:171-81.
52. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:2984-90.
53. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013; 8:e61523.
54. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1040-50.
55. Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas *in vitro*. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1577-85.
56. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T et al. Pasireotide *versus* continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:875-84.

57. Colao A, Bronstein MD, Freda P et al. Pasireotide *versus* octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 791-9.
58. Shimon I, Adnan Z, Gorshtein A et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study. Endocrine. 2018; 62:448-55.
59. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3446-53.
60. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Resendiz K et al. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:458-65.
61. Neto LV, Machado Ede O, Luque RM et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1931-7.
62. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:243-8.
63. Mattar P, Martins MRA, Abucham J. Short- and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling igf-I levels in acromegaly. Neuroendocrinology. 2010; 92:120-7.
64. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. Pituitary. 2011; 14:148-56.
65. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1327-35.
66. Kasuki L, Vieira Neto L, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. Endocrine. 2014; 46:220-5.
67. Vandeva S, Elenkova A, Natchev E et al. Treatment outcome results from the Bulgarian Acromegaly Database: adjuvant dopamine agonist therapy is efficient in less than one fifth of non-irradiated patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015; 123:66-71.
68. Kasuki L, Dalmolin MD, Wildemberg LE et al. Treatment escape reduces the effectiveness of cabergoline during long-term treatment of acromegaly in monotherapy or in association with first-generation somatostatin receptor ligands. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 88:889-95.
69. Vilar L, Czepielewsk MA, Naves LA et al. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. Endocr Pract. 2007; 13:396-402.
70. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:243-8.
71. Cook DM. Long-term management of prolactinomas--use of long-acting dopamine agonists. Rev Endocr Metab Disord. 2005; 6:15-21.
72. Ioachimescu AG, Fleseriu M, Hoffman AR et al. Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. Eur J Endocrinol. 2019; 180:31-40.
73. Martinez-Martin P, Wan YM, Ray Chaudhuri K et al. Impulse control and related behaviors in Parkinson's disease with dementia. Eur J Neurol. 2020. [Online ahead of print].
74. Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2007; 356:39-46.
75. Schade R, Andersohn F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med. 2007; 356:29-38.
76. Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y et al. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. Eur J Endocrinol. 2013; 169:359-66.
77. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC et al. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. Endocr Rev. 2002; 23:623-46.
78. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med. 2000; 342:1171-7.
79. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet. 2001; 358:1754-9.
80. Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. Eur J Endocrinol. 2018; 179:419-27.
81. Higham CE, Thomas JD, Bidlingmaier M et al. Successful use of weekly pegvisomant administration in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol. 2009; 161:21-5.
82. Neggers SJ, de Herder WW, Feelders RA et al. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. Pituitary. 2011; 14:253-8.
83. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. Eur J Endocrinol. 2011; 164:325-33.
84. Neggers SJ, van der Lely AJ. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. Growth Horm IGF Res. 2011; 21:129-33.
85. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3644-52.
86. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ et al. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. Endocrine. 2015; 52:206-13.
87. Urbani C, Sardella C, Calevro A et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. Eur J Endocrinol. 2013; 169:99-108.
88. Boguszewski CL, Huayllas MKP, Vilar L et al. Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:328-36.

89. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1187-93.
90. Bernabeu I, Alvarez-Escola C, Paniagua AE et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. Pituitary. 2013; 16:101-8.
91. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE Study). J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:586-95.
92. Paisley AN, Hayden K, Ellis A et al. Pegvisomant interference in GH assays results in underestimation of GH levels. Eur J Endocrinol. 2007; 156:315-9.
93. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1589-97.
94. Lim S, Shahinian H, Maya MM et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. Lancet Oncol. 2006; 7:518-20.
95. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. Eur J Clin Invest. 2011; 41:1133-48.
96. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. J Neurooncol. 2015; 126:519-25.
97. Bengtsson D, Schroder HD, Andersen M et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1689-98.
98. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. Eur J Endocrinol. 2018; 178:265-76.
99. Villano JL, Seery TE, Bressler LR. Temozolomide in malignant gliomas: current use and future targets. Cancer Chemother Pharmacol. 2009; 64:647-55.
100. Roth LW, Ryan AR, Meacham RB. Clomiphene citrate in the management of male infertility. Semin Reprod Med. 2013; 31:245-50.
101. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR et al. Testosterone supplementation *versus* clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. J Urol. 2014; 192:875-9.
102. Stone JC, Clark J, Cuneo R et al. Estrogen and selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of published observational studies. Pituitary. 2014; 17:284-95.
103. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1863-9.
104. Marquez Y, Tuchman A, Zada G. Surgery and radiosurgery for acromegaly: a review of indications, operative techniques, outcomes, and complications. Int J Endocrinol. 2012; 2012:386401.
105. Minniti G, Scaringi C, Enrici RM. Radiation techniques for acromegaly. Radiat Oncol. 2011; 6:167.
106. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN et al. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1239-45.
107. Lee CC, Vance ML, Xu Z et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1273-81.
108. Abu Dabrh A, Asi N, Farah W et al. Radiotherapy vs. radiosurgery in treating patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. Endocr Pract. 2015; 18:1-33.
109. Landolt AM, Haller D, Lomax N et al. Octreotide may act as a radio+protective agent in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1287-9.
110. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1992-2003.
111. Minniti G, Traish D, Ashley S et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:800-4.
112. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly. Trends Endocrinol Metab. 2013; 24:238-46.
113. Kasuki L, Wildemberg LE, Neto LV et al. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. Eur J Endocrinol. 2013; 169:217-23.
114. Wildemberg LE, Vieira Neto L, Costa DF et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2, expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. J Endocrinol Invest. 2013; 36:38-43.
115. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. Eur J Endocrinol. 2018; 178:R89-100.
116. Gadelha MR. A paradigm shift in the medical treatment of acromegaly: from a 'trial and error' to a personalized therapeutic decision-making process. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83:1-2.
117. Samson SL, Nachtigall LB, Fleseriu M et al. Maintenance of acromegaly control in patients switching from injectable somatostatin receptor ligands to oral octreotide. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:dgaa526.

9

Manejo dos Adenomas Hipofisários Não Funcionantes

Kirstie Lithgow • Athanasios Fountas • Niki Karavitaki

INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários não funcionantes (ANF) são tumores benignos que surgem da expansão de uma única linhagem de células adeno-hipofisárias precursoras. Ao contrário dos adenomas funcionantes, eles não estão associados a evidências clínicas de hipersecreção hormonal e são, portanto, clinicamente "silenciosos".[1,2] Os ANF representam 14 a 54% de todos os adenomas hipofisários.[3-12] Eles podem apresentar-se clinicamente com características de efeito de massa ou, de modo alternativo, ser detectados incidentalmente no exame de imagem.[13] Seu manejo requer colaboração multidisciplinar entre especialistas, incluindo endocrinologistas, neurocirurgiões, patologistas, neuro-oftalmologistas, neurorradiologistas e oncologistas, e deve ser coordenado em centros de excelência em atendimento hipofisário.[14]

É importante notar que um número substancial de pacientes com ANF apresenta comorbidades relacionadas ao tumor e sua possível recorrência, bem como aos tratamentos oferecidos. Em geral, as taxas de mortalidade padronizadas de pacientes com ANF sugerem números mais altos do que os da população geral, com óbitos atribuídos principalmente a causas circulatórias, respiratórias e infecciosas.[15,16]

Neste capítulo, o manejo abrangente dos ANF será revisado, incluindo classificação patológica, avaliação inicial, estratégias de gerenciamento, prognóstico e monitoramento a longo prazo.

CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA

A classificação histopatológica atual dos ANF é pautada nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) (2017)[17] e se baseia na coloração imuno-histoquímica (IHQ) para hormônios adeno-hipofisários, combinada com o uso de fatores de transcrição para determinar a linhagem do tumor.[2] Os subtipos de ANF com base em IHQ e fatores de transcrição são mostrados no Quadro 9.1. A classificação da OMS reconhece os ANF como variantes de suas contrapartes funcionais, com os adenomas de células nulas (*null cells*) permanecendo o único subtipo sem uma contraparte funcional.[2] À medida que o uso de fatores de transcrição se torna mais proeminente na prática clínica, as proporções relativas dos diferentes subtipos de ANF – o subtipo de células nulas em particular – parecem estar evoluindo.[18] Com o uso apenas da IHQ, cerca de 25% de todos os ANF foram classificados como de células nulas, mas essa proporção foi reduzida para 1% quando IHQ e fatores de transcrição foram usados.[18,19] Com base em dados de fatores de transcrição, a maioria dos ANF que foram previamente classificados como células nulas foram reclassificados como adenomas gonadotróficos silenciosos, e uma proporção menor, como adenomas corticotróficos silenciosos.[19]

Quadro 9.1 Classificação dos subtipos de adenomas hipofisários não funcionantes com base em coloração imuno-histoquímica (IHQ) e fatores de transcrição.

Tipo de adenoma	IHQ	Fatores de transcrição
Gonadotrófico	βLH/βFSH/αSU	SF-1, ERα, GATA-2

Corticotrófico	ACTH	T-pit
Lactotrófico	PRL	Pit-1 (ERα)
Tireotrófico	TSH, αSU	Pit-1 (GATA-2)
Somatotrófico	GH	Pit-1
Pluri-hormonal Pit-1	GH, PRL, TSH, αSU	Pit-1
Null cells	Nenhum	Nenhum

αSU: subunidade alfa; βLH: subunidade beta do hormônio luteinizante; βFSH: subunidade beta do hormônio foliculestimulante; SF-1: fator 1 esteroidogênico; ERα: receptor alfa de estrogênio; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; PRL: prolactina; TSH: hormônio tireoestimulante; GH: hormônio do crescimento. Adaptado de Manojlovic-Gacic et al., 2018.[2]

AVALIAÇÃO INICIAL

Avaliação clínica e bioquímica

O diagnóstico de ANF é baseado em achados de imagem compatíveis com um adenoma hipofisário na ausência de achados bioquímicos que sugiram hipersecreção hormonal. Os ANF podem apresentar manifestações clínicas de hipopituitarismo, incluindo hipogonadismo, hipotireoidismo e insuficiência adrenal devido a deficiências de hormônio foliculestimulante/hormônio luteinizante (FSH/LH), hormônio tireoestimulante (TSH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), respectivamente.[20] Assim, qualquer indivíduo com sinais e sintomas sugestivos de tumor hipofisário, ou achado de tumor hipofisário em exames de imagem, deve ser submetido a uma avaliação clínica e bioquímica.[21] Deve ser realizado um exame físico completo para avaliar sinais de hipopituitarismo, hipersecreção hormonal e/ou efeito de massa. As investigações iniciais devem incluir dosagem de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), prolactina, FSH/LH, testosterona ou estradiol, cortisol matinal (ou um teste dinâmico para avaliar a reserva de ACTH), TSH e T_4 livre em todos os pacientes.[21] Características de hiperprolactinemia, incluindo hipogonadismo e galactorreia, também podem estar presentes devido à compressão da haste hipofisária por um ANF que interrompa a inibição tônica da prolactina via fibras dopaminérgicas.[22] Isso está comumente associado a uma elevação da prolactina de menos de 2.000 mU/ℓ (< 100 µg/ℓ).[23]

Exames de imagem

A ressonância magnética (RM) realçada com gadolínio é a modalidade de imagem transversal preferida para visualizar a região selar.[24] Os ANF podem ser microadenomas (< 1 cm) ou macroadenomas (≥ 1 cm) na apresentação.[3] Em imagens ponderadas em T1, os microadenomas geralmente são isointensos à hipófise normal e, após a administração de gadolínio, mostram realce tardio em comparação com a glândula remanescente. Macroadenomas geralmente são isointensos à substância cinzenta e mostram realce após a administração de gadolínio em imagens ponderadas em T1. As características do sinal também podem mudar, dependendo dos componentes do tumor, como hemorragia, transformação cística ou necrose.[24,25]

Embora os adenomas hipofisários sejam o tipo mais comum de tumor selar, o diagnóstico diferencial de lesões nessa área é amplo e inclui craniofaringioma, cisto de bolsa de Rathke, meningioma, cordoma, hipofisite e metástases hipofisárias. Portanto, achados de imagem atípicos devem levar em consideração outros diagnósticos potenciais.[25-27] Extensões parasselares podem estar presentes, assim como extensão suprasselar, causando contato ou compressão do quiasma óptico. Da mesma maneira, pode haver extensão lateral para o(s) seio(s) cavernoso(s), ou extensão inferior para o seio esfenoidal.[28] O sistema de classificação de Knosp é uma ferramenta para graduar a extensão da invasão do seio cavernoso[29] e é clinicamente relevante, pois com o aumento dos graus de invasão, a probabilidade de ressecção total diminui.[30]

Avaliação neuro-oftalmológica

O comprometimento visual é uma característica comum de apresentação do ANF.[20] Defeitos do campo visual, redução da acuidade visual e paralisia dos nervos cranianos podem ocorrer devido à extensão superior comprimindo os nervos ópticos/quiasma ou à extensão lateral levando à compressão dos nervos cranianos III, IV e VI dentro do seio

cavernoso.[31] Embora a hemianopsia bitemporal seja o padrão mais comum de perda de campo visual, outros padrões de comprometimento podem ocorrer, dependendo da natureza do contato entre o adenoma e as vias ópticas.[31]

Déficits visuais são mais comumente associados a ANF do que a outros tipos de adenomas hipofisários, presumivelmente devido a maior atraso no diagnóstico quando comparados com tumores funcionantes.[31-33] A avaliação neuro-oftalmológica deve ser realizada em todos os casos em que houver contato ou compressão com o quiasma óptico.[21,31] Isso é válido mesmo na ausência de sintomas relativos à visão, pois os déficits visuais frequentemente passam despercebidos pelos pacientes.[31]

Os componentes da avaliação visual inicial incluem acuidade visual, visão de cores, campos visuais, motilidade ocular e avaliação de outras causas de disfunção visual.[31] A tomografia de coerência óptica é uma técnica de imagem não invasiva que mede a espessura da camada de fibra nervosa da retina e pode auxiliar na avaliação do prognóstico para recuperação visual após descompressão cirúrgica.[31,34]

MANEJO

Abordagem conservadora

Para os ANF que não requerem cirurgia ao diagnóstico (microadenomas ou macroadenomas sem disfunção visual), uma estratégia de manejo conservadora de vigilância ativa pode ser realizada.[35,36] As taxas cumulativas de aumento dos ANF nesse cenário foram relatadas como 10% para microadenomas e 23% para macroadenomas.[35] No entanto, as taxas de crescimento são altamente variáveis nas séries de casos individuais: entre 0 e 40% para microadenomas e 0 e 50% para macroadenomas.[35,37-52] Potencialmente contribuindo para essa variabilidade estão as diferenças na duração do acompanhamento, a falta de critérios acordados para a definição do aumento do tumor, bem como o potencial para caracterização incorreta de cistos de bolsa de Rathke e outras lesões hipofisárias como os ANF.

A ocorrência de aumento clinicamente significativo que requeira intervenção (geralmente devido à morbidade visual) é de interesse, e se aplica principalmente a macroadenomas. O crescimento que demanda intervenção cirúrgica foi relatado em 0 a 35% dos ANF que foram detectados como macroadenomas.[37-50]

Não há estudos prospectivos de alta qualidade que ofereçam orientação para o protocolo de vigilância ideal para ANF conduzidos de maneira conservadora.[35] A opinião de especialistas sugere RM anual por pelo menos 3 anos para microadenomas e RM após 6 meses e, depois, anualmente por ao menos 3 anos para macroadenomas.[35]

Cirurgia combinada ou não com radioterapia

As indicações para ressecção cirúrgica de ANF incluem: (1) efeito de massa no quiasma óptico ou nos nervos cranianos do seio cavernoso, levando a disfunção visual ou oftalmoparesia; (2) efeito de massa sem disfunção visual, mas com sinais anatômicos sugestivos de perda visual iminente; e (3) apoplexia hipofisária com comprometimento grave ou progressivo da visão ou com comprometimento do nível de consciência.[53-55] O hipopituitarismo como indicação cirúrgica é controverso, pois a cirurgia pode melhorar a função endócrina em até 30% dos pacientes com hipopituitarismo pré-operatório,[25,56] mas também propicia o risco de novos déficits hormonais hipofisários.

A técnica cirúrgica mais comumente utilizada é a abordagem transnasal transesfenoidal por endoscopia ou microscopia.[25,53] O objetivo principal dessa cirurgia é a remoção segura da maior massa tumoral possível, levando à descompressão do quiasma óptico e/ou dos nervos cranianos e à preservação da hipófise normal.[53] A cirurgia hipofisária deve ser realizada por cirurgiões experientes em centros de excelência.[14]

Pacientes com insuficiência adrenal confirmada ou suspeita devem receber dose suplementar de glicocorticoides no peroperatório, por se tratar de situação de estresse.[53] As complicações neurológicas pós-operatórias incluem fístula liquórica, meningite e lesão vascular e, raramente, deterioração da visão devido a lesões do nervo óptico durante a cirurgia ou devido a um hematoma pós-operatório.[25,31] As complicações endócrinas no pós-operatório imediato incluem diabetes insípido (que pode ser transitório ou permanente), síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) e insuficiência adrenal; portanto, monitoramento cuidadoso é necessário.[25,57]

Avaliações adicionais da função hipofisária são realizadas rotineiramente em torno de 6 semanas após a cirurgia.[53] Indivíduos com evidência de insuficiência adrenal peroperatória devem ser submetidos a reavaliação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal periodicamente durante o primeiro ano pós-operatório, pois a recuperação é possível e pode ocorrer até 9 a 12 meses após a cirurgia.[58] A RM deve ser realizada de 3 a 6 meses no pós-operatório para avaliar a extensão da ressecção do tumor.[53] Para pacientes com disfunção visual pré-operatória, avaliação neuro-oftalmológica regular deve ser realizada a fim de avaliar o grau de recuperação visual.[31] Os momentos mais apropriados para avaliação

da função visual não foram estabelecidos, mas melhoras contínuas na visão após 1 ano foram relatadas.[31,34] As taxas de crescimento tumoral em 10 anos após a cirurgia variam entre 77 e 80% se houver resíduo extrasselar remanescente, 42 e 53% se houver resíduo intrasselar e 0 e 6% após a remoção total.[59,60]

Devido ao risco, a longo prazo, de crescimento do ANF após o tratamento primário,[60,61] é necessário ter vigilância ao longo da vida. Fatores que podem predizer menor probabilidade de crescimento são a radioterapia pós-operatória (que poderia ser oferecida em casos selecionados de alto risco de crescimento do tumor, como um tratamento adjuvante após a cirurgia) e a ressecção total do tumor.[61,62] As diretrizes da OMS (2017) recomendam o uso do índice mitótico e do Ki-67 para prognóstico, embora não haja um ponto de corte específico do Ki-67 para determinar o potencial agressivo.[17] O maior risco de crescimento também é afetado pela extensão do resíduo do tumor e por sua capacidade de invasão.[60,63] Finalmente, alguns subtipos de ANF foram considerados como tendo um comportamento clínico mais agressivo, incluindo o adenoma corticotrófico silencioso, o adenoma pluri-hormonal Pit-1 positivo e o adenoma de células de Crooke.[17,18] No entanto, a literatura anterior sobre adenomas corticotróficos silenciosos apresentou resultados conflitantes, e uma revisão sistemática e metanálise não apontou taxa de recorrência mais alta de adenomas corticotróficos silenciosos em comparação com outros ANF.[64]

A frequência ideal para realização de exames de imagem de vigilância após o tratamento primário não foi estabelecida. Uma abordagem sugerida é a imagem anual nos primeiros 5 anos após a cirurgia, seguida por exames a cada 2 anos nos 5 anos seguintes. O protocolo de seguimento com imagem 10 anos após a ressecção do adenoma é individualizado.

Pacientes com ANF que cresce novamente após o tratamento primário podem ser apenas monitorados ou tratados com cirurgia, radioterapia ou a combinação destes. Nesses casos, existe um risco considerável de progressão do tumor adicional, e a estratégia escolhida para o novo crescimento é o principal fator que determina o resultado. Assim, foi demonstrado que a abordagem conservadora tem um risco superior a 60% de progressão em 5 anos; logo, um número substancial de pacientes acabará por necessitar de intervenção.[61]

Terapia medicamentosa

O papel da terapia medicamentosa para o manejo dos ANF não está bem definido devido à falta de ensaios clínicos randomizados.[65,66]

■ *Agonistas dopaminérgicos*

A maioria dos ANF expressa receptores de dopamina, o que levou à investigação da administração de agonistas dopaminérgicos (DA) para tratamento desses tumores.[66] O maior estudo até o momento é um caso-controle de 79 pacientes com resíduo de ANF após ressecção cirúrgica, em um seguimento médio de 80 meses.[67] Observou-se que o DA resultou no controle do tumor em 87% dos casos, quando usado como uma estratégia preventiva, e em 58%, quando usado como um tratamento corretivo, em comparação com 47% no grupo controle.[67] Os resultados combinados de uma série de casos menores foram semelhantes.[66] Estudos adicionais são necessários para fornecer evidências robustas sobre o papel dos DA no algoritmo de tratamento dos ANF. Contudo, o uso da cabergolina (1 a 3 mg/semana) poderia ser considerado como uma alternativa à radioterapia em pacientes com progressão tumoral após a cirurgia.

■ *Análogos da somatostatina*

Como ANF expressam receptores de somatostatina, análogos da somatostatina também foram investigados como um potencial tratamento medicamentoso.[65,68] No entanto, a maioria dos dados sobre esse tópico se limita a relatos de casos e pequenas séries de casos, principalmente usando octreotide por via subcutânea com curta duração de acompanhamento, não permitindo extrair fortes evidências sobre esse tópico.[69]

■ *Terapias em estudo*

Relatos de casos têm descrito o uso de terapia com radionuclídeos para receptor de peptídeo em ANF, com resultados mistos; porém, mais investigações nesse campo são necessárias.[65,66]Outros tratamentos em investigação incluem a administração de medicações citotóxicas direcionadas ao tumor, mediadas pelo octreotide, o direcionamento de fármacos mediados pelo receptor de folato e o uso de agentes direcionados à via PI3K/AKT/mTOR. No entanto, essas terapias ainda não foram testadas em estudos clínicos.[66]

Uma pequena proporção de ANF pode exibir comportamento agressivo, definido como tumor radiologicamente invasivo com crescimento extraordinariamente rápido ou clinicamente relevante após terapias convencionais.[70] Em casos raros, tumores agressivos podem metastatizar, sendo então definidos como carcinoma hipofisário.[70] Deve-se notar que a maioria dos tumores hipofisários agressivos e carcinomas hipofisários originam-se de tumores funcionantes e são menos comumente associados ao subtipo ANF.[71,72] A cirurgia e a radioterapia têm lugar no manejo desses casos, enquanto a temozolomida é recomendada como quimioterapia de primeira linha para tumores agressivos e carcinomas após crescimento tumoral documentado.[70] O esquema padrão de temozolomida é de ciclos de 150 a 200 mg/m^{2}por dia durante 5 dias consecutivos a cada 28 dias, com avaliação da resposta ao tratamento após três ciclos e descontinuação da terapia se progressão for documentada.[70] Em casos com rápida progressão do tumor e sem resposta à temozolomida, outras quimioterapias citotóxicas sistêmicas podem ser testadas, incluindo lomustina em combinação com fluorouracil ou doxorrubicina em combinação com lomustina.[70] No entanto, as evidências nessa área são extremamente limitadas.

Resumo

Os adenomas hipofisários não funcionantes (ANF) representam 14 a 54% dos adenomas hipofisários e podem manifestar-se clinicamente com características de efeito de massa ou, de modo alternativo, ser detectados incidentalmente em exames de imagem. Eles estão associados principalmente a deficiências hormonais e comprometimento visual. A vigilância por imagem é recomendada para microadenomas ou macroadenomas sem disfunção visual, mas a duração desse seguimento não está bem definida. Quando a cirurgia é indicada, seu objetivo principal é a remoção segura do maior volume tumoral possível, levando a descompressão de vias ópticas e/ou nervos cranianos e preservação da glândula hipofisária normal. A radioterapia adjuvante pós-operatória pode impedir o crescimento do tumor e ser considerada em casos selecionados. A extensão do resíduo tumoral e a capacidade de invasão do tumor são marcadores clínicos que predizem o novo crescimento da lesão. O valor do tratamento medicamentoso não foi claramente estabelecido. Pacientes com ANF necessitam de acompanhamento por toda a vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7:257-66.
2. Manojlovic-Gacic E, Engstrom BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. Pituitary. 2018; 21:119-29.
3. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. 2018; 21:111-8.
4. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:4769-75.
5. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:377-82.
6. Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study]. Rev Med Suisse. 2009; 5:2172-4.
7. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. Pituitary. 2013; 16:545-53.
8. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T et al. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4268-75.
9. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. Eur J Endocrinol. 2015; 173:655-64.
10. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. Eur J Endocrinol. 2014; 171:519-26.
11. Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F et al. Sellar masses: an epidemiological study. Can J Neurol Sci. 2016; 43:291-7.
12. Day PF, Loto MG, Glerean M et al. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. Arch Endocrinol Metab. 2016; 60:554-61.
13. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. N Engl J Med. 2020; 382:937-50.
14. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. Pituitary. 2017; 20:489-98.
15. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. Eur J Endocrinol. 2016; 174:137-45.
16. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. Pituitary. 2018; 21:203-7.
17. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G et al. WHO classification of tumours of endocrine organs. International agency for research on cancer (IARC). Disponível em: www.iarc.fr/news-events/who-classification-of-tumours-of-endocrine-organs.

18. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB et al. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:2473-89.
19. Nishioka H, Inoshita N, Mete O et al. The complementary role of transcription factors in the accurate diagnosis of clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Endocr Pathol. 2015; 26:349-55.
20. Chen L, White WL, Spetzler RF et al. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. J Neurooncol. 2011; 102:129-38.
21. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:894-904.
22. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med. 2019; 8(12).
23. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65:524-9.
24. Bashari WA, Senanayake R, Fernandez-Pombo A et al. Modern imaging of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:101278.
25. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. Pituitary. 2019; 22:422-34.
26. Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF et al. Management of endocrine disease – pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. Eur J Endocrinol. 2016; 175:R171-84.
27. Corsello SM, Paragliola RM. Differential diagnosis of pituitary masses at magnetic resonance imaging. Endocrine. 2017; 58:1-2.
28. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. Eur Radiol. 2005; 15:543-8.
29. Knosp E, Steiner E, Kitz K et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery. 1993; 33:610-7; discussion 617-8.
30. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S et al. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. J Neurosurg. 2015; 122:803-11.
31. Lithgow K, Batra R, Matthews T et al. Management of endocrine disease: visual morbidity in patients with pituitary adenoma. 2019:EJE-19-0349.
32. Jahangiri A, Lamborn KR, Blevins L et al. Factors associated with delay to pituitary adenoma diagnosis in patients with visual loss. J Neurosurg. 2012; 116:283-9.
33. Musluman AM, Cansever T, Yilmaz A et al. Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes. World Neurosurg. 2011; 76:141-8.
34. Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. J Clin Neurosci. 2015; 22:1098-104.
35. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. Pituitary. 2018; 21:162-7.
36. Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. BMJ (Clinical research ed). 2014; 349:g5390.
37. Karavitaki N, Collison K, Halliday J et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67:938-43.
38. Reincke M, Allolio B, Saeger W et al. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? JAMA. 1990; 263:2772-6.
39. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T et al. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas"). Neurosurgery. 1998; 43:1344-8; discussion 1348-50.
40. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. Arch Intern Med. 1995; 155:181-3.
41. Feldkamp J, Santen R, Harms E et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – results of a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 51:109-13.
42. Igarashi T, Saeki N, Yamaura A. Long-term magnetic resonance imaging follow-up of asymptomatic sellar tumors – their natural history and surgical indications. Neurol Med Chir (Tokyo). 1999; 39:592-8; discussion 598-9.
43. Sanno N, Oyama K, Tahara S et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. Eur J Endocrinol. 2003; 149:123-7.
44. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. J Neurosurg. 2006; 104:884-91.
45. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. Eur J Endocrinol. 2007; 156:217-24.
46. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA et al. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience. Int J Clin Pract. 2011; 65:172-7.
47. Ryu WH, Tam S, Rotenberg B et al. Conservative management of pituitary macroadenoma contacting the optic apparatus. Can J Neurol Sci. 2010; 37:837-42.
48. Levy MJ, Robertson IJ, Khalk N et al. Long-term follow-up of a large prospective cohort of patients with nonfunctioning pituitary adenomas: the outcome of a conservative management policy. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 89:354-9.
49. Iglesias P, Arcano K, Triviño V et al. Prevalence, clinical features, and natural history of incidental clinically non-functioning pituitary adenomas. Horm Metab Res. 2017; 49:654-9.
50. Lenders N, Ikeuchi S, Russell Awn et al. Longitudinal evaluation of the natural history of conservatively managed nonfunctioning pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 84:222-8.
51. Day PF, Guitelman M, Artese R et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. Pituitary. 2004; 7:145-8.
52. Esteves C, Neves C, Augusto L et al. Pituitary incidentalomas: analysis of a neuroradiological cohort. Pituitary. 2015; 18:777-81.
53. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. Pituitary. 2018; 21:145-53.

54. Capatina C, Inder W, Karavitaki N et al. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. Eur J Endocrinol. 2015; 172:R179-90.
55. Wass JA, Karavitaki N. Nonfunctioning pituitary adenomas: the Oxford experience. Nat Rev Endocrinol. 2009; 5:519-22.
56. Murad MH, Fernandez-Balsells MM, Barwise A et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 73:777-91.
57. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R et al. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50:431-9.
58. Pofi R, Gunatilake S, Macgregor V et al. Recovery of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis after transsphenoidal adenomectomy for non-ACTH-secreting macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:5316-24.
59. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 71:709-14.
60. Reddy R, Cudlip S, Byrne JV et al. Can we ever stop imaging in surgically treated and radiotherapy-naive patients with non-functioning pituitary adenoma? Eur J Endocrinol. 2011; 165:739-44.
61. Tampourlou M, Ntali G, Ahmed S et al. Outcome of nonfunctioning pituitary adenomas that regrow after primary treatment: a study from two large UK centers. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1889-97.
62. Maletkovic J, Dabbagh A, Zhang D et al. Residual tumor confers a 10-fold increased risk of regrowth in clinically nonfunctioning pituitary tumors. J Endocr Soc. 2019; 3:1931-41.
63. Trouillas J, Roy P, Sturm N et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. Acta neuropathologica. 2013; 126:123-35.
64. Fountas A, Lavrentaki A, Subramanian A et al. Recurrence in silent corticotroph adenomas after primary treatment: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018: 10.1210/jc.2018-01956.
65. Even-Zohar N, Greenman Y. Management of NFAs: medical treatment. Pituitary. 2018; 21:168-75.
66. Greenman Y. Management of endocrine disease: present and future perspectives for medical therapy of nonfunctioning pituitary adenomas. Eur J Endocrinol. 2017; 177:R113-24.
67. Greenman Y, Cooper O, Yaish I et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. Eur J Endocrinol. 2016; 175:63-72.
68. Fusco A, Giampietro A, Bianchi A et al. Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: results from a case-control study. Pituitary. 2012; 15:571-8.
69. Colao A, Di Somma C, Pivonello R et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. Endocr Relat Cancer. 2008; 15:905-15.
70. Raverot G, Burman P, McCormack A et al. ESo. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018; 178:G1-24.
71. Trouillas J, Burman P, McCormack A et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas: two sides of the same coin? Eur J Endocrinol. 2018; 178:C7-9.
72. Mercado M, Melgar V, Salame L et al. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017; 64:384-95.

10

Incidentalomas Hipofisários | Avaliação Diagnóstica e Manejo

Davide Carvalho • Paula Freitas

INTRODUÇÃO

A história da imagem desde a descoberta dos raios X tem sido a de um exponencial aumento no volume e precisão da informação adquirida, inicialmente em um contexto de cada vez maior invasibilidade, mas que se reduziu progressivamente, porém também de custos crescentes. Depois de a imagem ser realizada para clarificação de sintomas, passou, por vezes, a ser usada como rastreio em indivíduos assintomáticos.

Nessas condições, um incidentaloma hipofisário (IH) é uma lesão previamente não suspeitada que é descoberta em um estudo de imagem cerebral realizado por um motivo não relacionado.[1] Na maioria dos casos, os IH são detectados por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) durante a avaliação de sintomas neurológicos inespecíficos, cefaleia ou traumatismo craniano.[1] Alguns estudos excluem lesões císticas e incluem apenas aqueles que preenchem os critérios radiográficos de adenoma hipofisário, enquanto outros incluem todas as lesões, inclusive artefatos técnicos e aumentos do volume hipofisário fisiológicos ou compensatórios.[2,3]

Os IH podem ser classificados como micro (< 10 mm) ou macroincidentalomas (≥ 10 mm ou 1 cm), de acordo com a sua dimensão. Essa classificação é importante para definir o algoritmo diagnóstico. Na maioria dos casos, os IH são detectados por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) durante a avaliação de sintomas neurológicos inespecíficos, cefaleias ou traumatismo craniano.[4] Mesmo assim, a definição de IH não é necessariamente tão linear quanto parece.[5] Também é claro que nem todas as lesões detectadas são IH verdadeiros, pois alguns sinais e sintomas que não estão prontamente ligados a uma doença hipofisária são reconhecidos apenas no final da avaliação diagnóstica. Fundamentando a importância de um diagnóstico precoce, Maquiavel, em seu livro *O Príncipe*, dizia: "de início, a doença é fácil de tratar mas difícil de diagnosticar; no entanto, com a passagem do tempo, se não for reconhecida e tratada na sua fase inicial, torna-se fácil de diagnosticar mas difícil de tratar."

EPIDEMIOLOGIA

Em estudos de necropsia, em 1.000 necropsias não selecionadas, acharam-se 61 lesões selares, das quais 37 eram cistos da bolsa de Rathke e 18 adenomas da hipófise, com hiperplasia, infarto e hemorragia respondendo pelo restante.[5] No entanto, adenomas da hipófise são um achado comum, como ilustrado por uma revisão de 29 estudos de necropsias que incluíram mais de 18.000 glândulas hipofisárias.[6] A frequência de adenomas da hipófise foi de 10,7% e quase todos os adenomas eram microadenomas (< 10 mm). Os macroadenomas representaram 0,37% dos casos. As frequências foram semelhantes para homens e mulheres e entre grupos etários em adultos.[6]

Em estudos retrospectivos de RM realizados na população geral, a frequência de macroincidentalomas (≥ 1 cm) foi de 0,16 a 0,3% (seis casos), semelhante ao detectado em necropsias.[7] Entre os adultos submetidos a estudos de imagem de TC ou RM por outros motivos que não sejam sintomas ou doença da hipófise, a frequência de microincidentalomas (< 10 mm) é significativamente maior e varia de 4 a 20% para a TC[8] e 10 a 38% para a RM.[9,10]Essa maior frequência de lesões

em estudos clínicos *versus* estudos da população geral parece sugerir que os IH se associam a pequenas alterações (subclínicas?) que conduzem à realização de estudos de imagem hipofisários.

Em nossas séries, entre 68 pacientes adultos[11] e 41 do grupo pediátrico,[12] cefaleia foi o motivo principal para a realização dos exames de imagem que culminaram na detecção do IH (Quadro 10.1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lesões na região selar clinicamente inaparentes são demonstradas por meio da ressonância magnética ou tomografia computadorizada em pelo menos 10% da população adulta submetida a exames de imagem na investigação, sobretudo de sintomas neurológicos inespecíficos, cefaleia ou traumatismo craniano. O método de imagem de eleição para o estudo da região selar é a RM (Figuras 10.1 e 10.2). A TC fica reservada para os pacientes que têm contraindicação para realizar RM, para o complemento do estudo dos limites ósseos da sela túrcica e para a pesquisa da existência de possíveis calcificações. O protocolo de RM poderá incluir, para avaliação da hipófise e regiões supra e laterosselares, imagens ponderadas em T1SE nos planos sagital e coronal, antes e após injeção intravenosa de produto de contraste (gadolínio), e ponderadas em T2TSE no plano coronal, em cortes finos, bem como estudo dinâmico em T1 após contraste, quando existir suspeita de microadenoma hipofisário. Deve ser geralmente incluída sequência T2 para estudo encefálico, para melhor caracterização da intensidade de sinal e da extensão de uma possível lesão selar/suprasselar e para excluir outros achados patológicos. Em casos de suspeita de aneurisma, a angiografia por RM ou TC pode ser um complemento útil como método não invasivo.

Quadro 10.1 Razões que motivaram o pedido de ressonância magnética ou tomografia computadorizada.

Motivos para a realização dos exames de imagem	Pacientes pediátricos	Pacientes adultos
Cefaleias	21 (51,2%)	23 (33,8%)
Sinais neurológicos	7 (17,1%)	14 (20,6%)
Traumatismo	–	7 (10,3%)
Alterações do desenvolvimento neuropsicomotor	4 (9,8%)	–
Vertigem/zumbido/hipoacusia	–	6 (8,8%)
Demência/distúrbios do comportamento	–	3 (4,4%)
Sintomas oculares e visuais não relacionados com o tumor	3 (7,3%)	2 (3%)
Dismorfia craniana	3 (7,3%)	–
Galactorreia não relacionada	–	1 (1,5%)
Sintomas da coluna vertebral	–	1 (1,5%)
Outras doenças do SNC	–	2 (2,9%)
Outras razões	3 (7,3%)	9 (13,2%)

SNC: sistema nervoso central. Adaptado de Esteves et al., 2015;[11] Souteiro et al., 2019.[12]

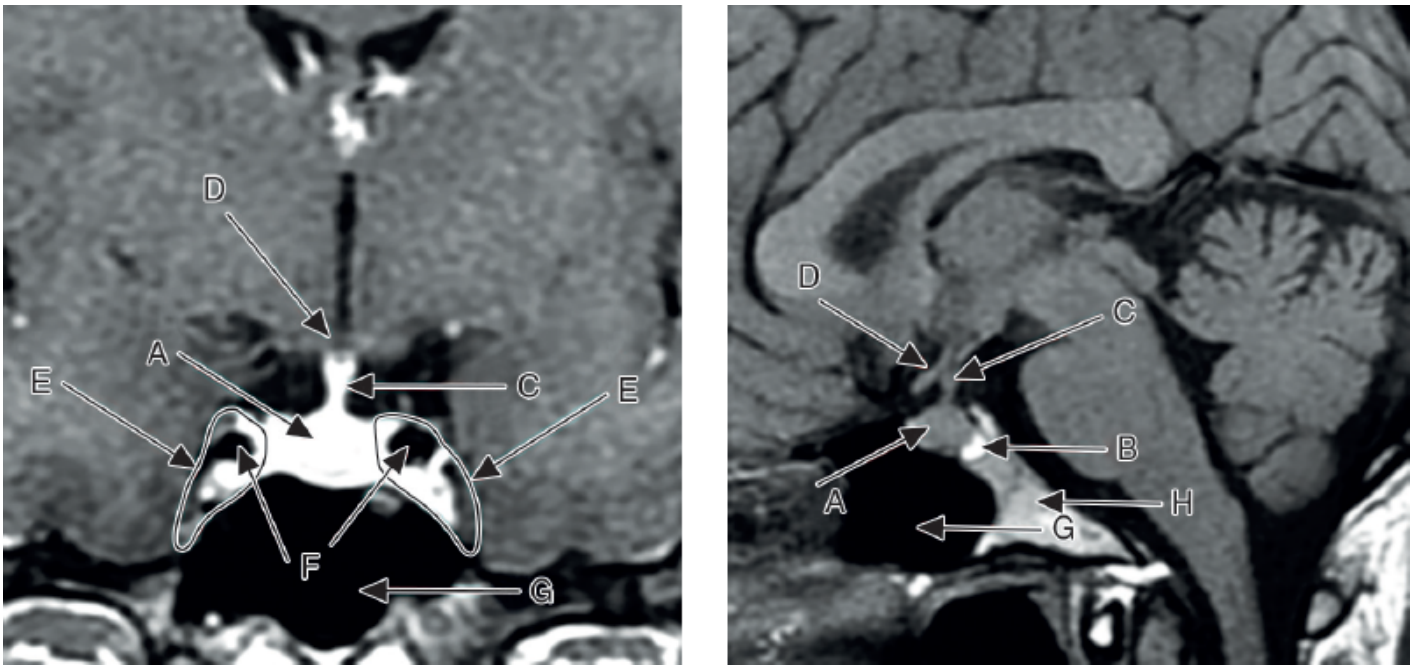


Figura 10.1 Ressonância magnética. Imagens ponderadas em T1 nos planos coronal (*à esquerda*) e sagital (*à direita*). As seguintes estruturas selares e parasselares são sinalizadas: adeno-hipófise (**A**), neuro-hipófise (**B**), haste hipofisária (**C**), quiasma óptico (**D**), seios cavernosos (**E**), artérias carótidas internas (**F**), seio esfenoidal (**G**); clivo (**H**).

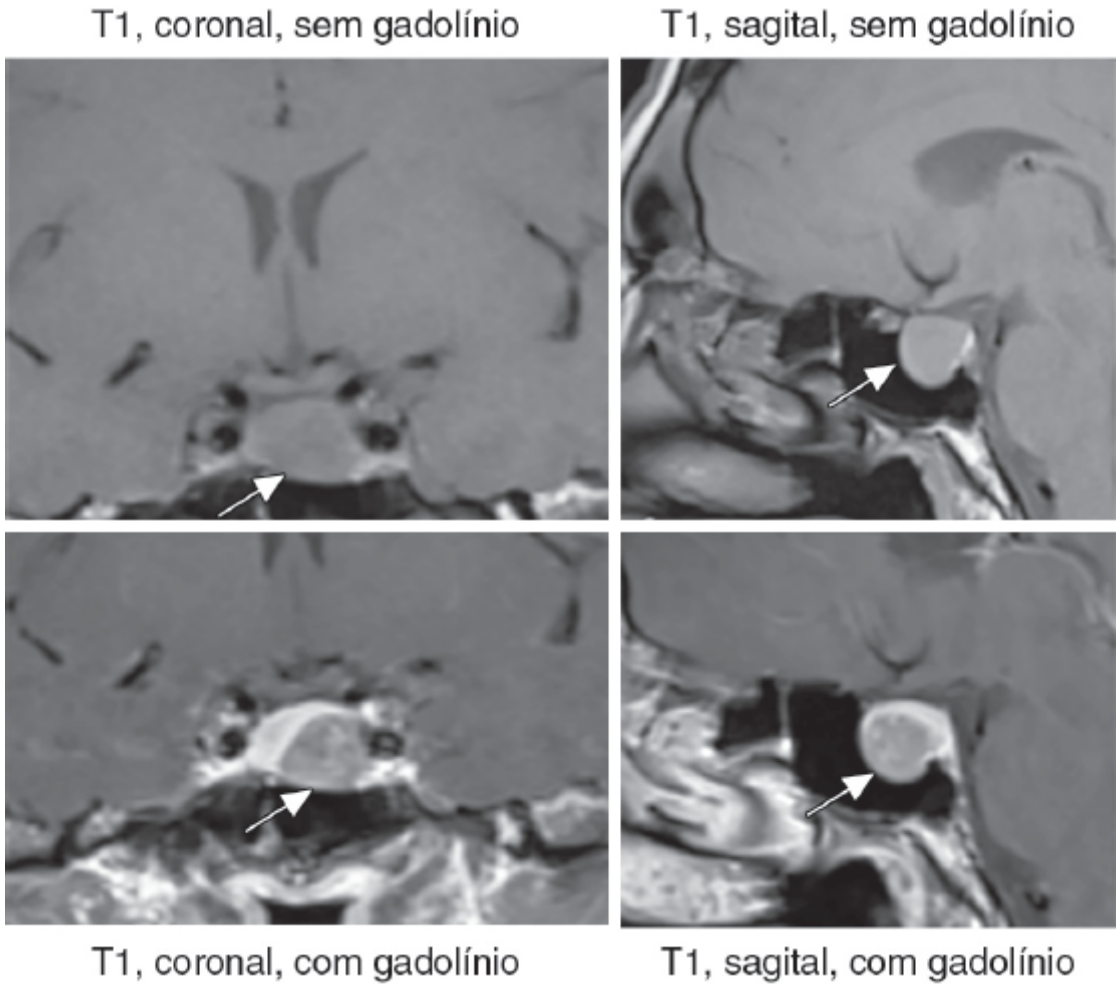


Figura 10.2 Ressonância magnética, em cortes coronal e sagital, com e sem gadolínio, revelando macroadenoma hipofisário (*setas*).

Quando uma lesão hipofisária é acidentalmente revelada por um exame de imagem, o diagnóstico diferencial praticamente inclui todas as doenças tumorais e não tumorais que podem ser encontradas nas regiões selar e perisselar.[7,13] De longe, os adenomas hipofisários são a causa mais comum de IH (Figura 10.3) em adultos, sendo

responsáveis por 70 a 80% dos casos em coortes neurorradiológicas e cirúrgicas, seguidos por cistos da bolsa de Rathke e craniofaringiomas (Quadro 10.2)[7,12] Entre os adenomas detectados acidentalmente, há um nítido predomínio dos microadenomas em relação aos macroadenomas.[7,12]

As lesões selares que podem ser imagiologicamente semelhantes a adenomas e constituir incidentalomas são múltiplas (Quadro 10.3) e serão comentadas a seguir.[13]

Hiperplasia hipofisária

A hiperplasia hipofisária (HP) pode ser interpretada como IH e representou a etiologia mais frequente (29,3%) entre os 41 casos de nossa série envolvendo crianças e adolescentes.[12] A HP pode estar presente durante a adolescência, menopausa, gravidez e também no hipotiroidismo primário e na doença de Addison, podendo inclusive causar alterações visuais. Os achados imagiológicos que são pistas para a HP incluem hipófise simétrica alargada, convexidade superior, por vezes em tenda, sinais normais de adeno e neuro-hipófise e realce homogêneo do contraste (Figura 10.4).[14] Em um estudo francês de sete mulheres com HP referenciadas por suspeita de tumor da hipófise, durante um seguimento de 2 a 8 anos, a RM manteve-se estável,[14] mas dois pacientes foram submetidos à cirurgia transesfenoidal. O diagnóstico de HP é extremamente importante para evitar intervenções laboratoriais, imagiológicas e eventualmente cirúrgicas desnecessárias e potencialmente prejudiciais. Vale a pena realçar que esses casos não refletem lesões hipofisárias e não devem ser tratados com as mesmas recomendações que os IH.

Quadro 10.2 Etiologias do incidentaloma hipofisário.

Etiologias	Pacientes pediátricos (n = 41)	Pacientes adultos (n = 68)
Hiperplasia hipofisária	12 (29,3%)	5 (7,3%)
Cisto aracnóideo	7 (17,1%)	–
Adenoma	6 (14,6%)	48 (70,6%)
• Microadenoma	–	18 (37,5)
• Macroadenoma	–	30 (62,5%)
Cisto da bolsa de Rathke	5 (12,2%)	9 (13,2)
Alterações da neuro-hipófise	3 (7,3%)	–
Espessamento da haste hipofisária	3 (7,3%)	–
Meningioma	–	2 (3%)
Hipoplasia hipofisária	1 (2,4%)	–
Apoplexia hipofisária	1 (2,4%)	–
Hamartoma	1 (2,4%)	–
Craniofaringioma	1 (2,4%)	–
Astrocitoma	–	1 (1,5)
Lesão cística indeterminada	1 (2,4%)	3 (4,4%)

Adaptado de Esteves et al., 2015;[11] Souteiro et al., 2019.[12]

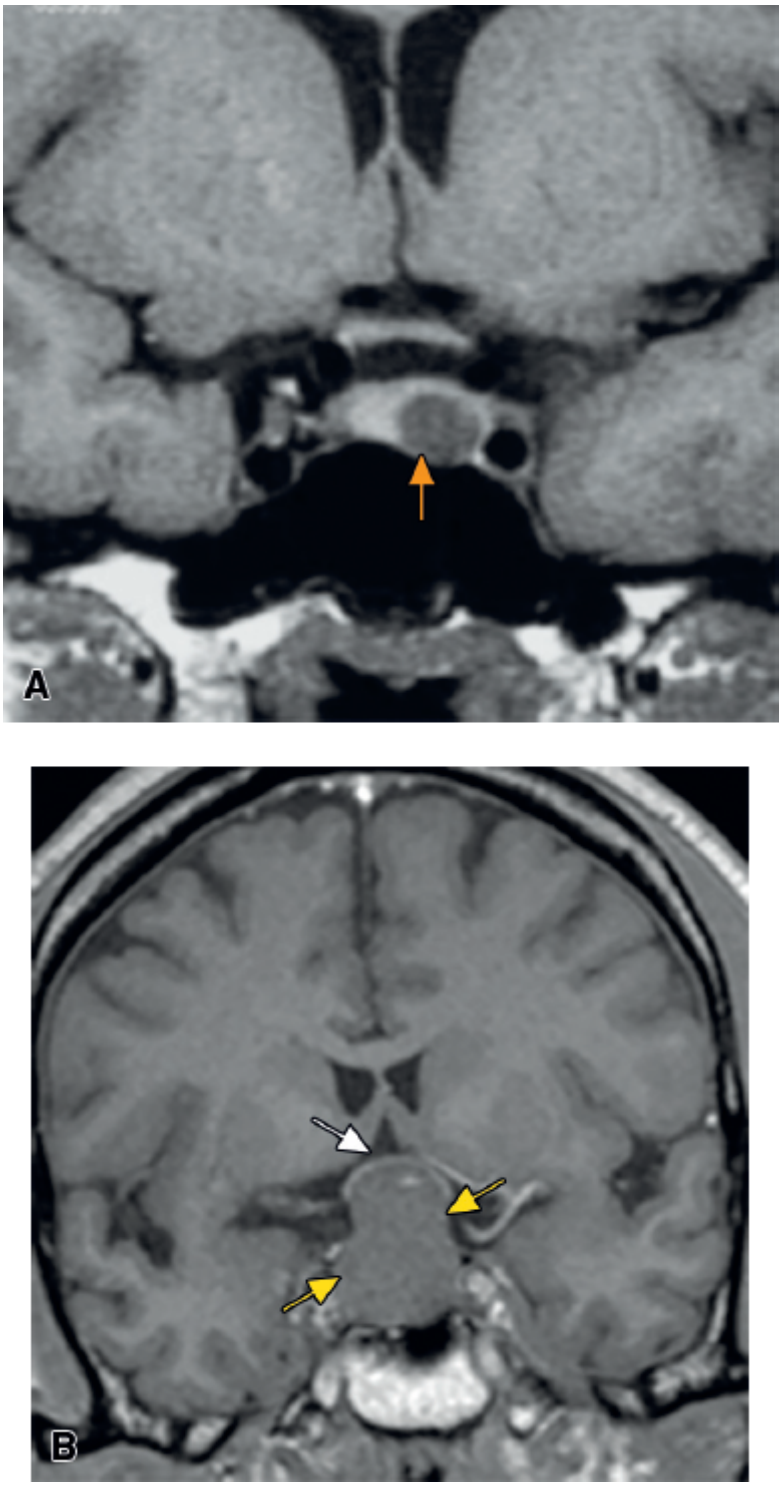


Figura 10.3 Adenomas hipofisários respondem por 70 a 80% dos incidentalomas hipofisários, sobretudo os microadenomas (diâmetro < 1 cm).**A.** Microadenoma com 0,8 cm (*seta laranja*). **B.** Macroadenoma volumoso (3,5 cm) com compressão quiasmática (*seta branca*). Notar o formato em "8" ou de "boneco de neve", muitas vezes observado (*setas amarelas*), resultante da constrição tumoral pelo diafragma selar.

Meningiomas

Os meningiomas são os tumores primários intracranianos não astrocíticos e os tumores extra-axiais mais frequentes, perfazendo cerca de 15% dos tumores primários intracranianos.[15,16]Raros na população pediátrica, têm o seu pico de incidência entre 40 e 70 anos de idade, e são mais frequentes no sexo feminino. Existe uma forte associação com neurofibromatose tipo 2. Aproximadamente 5 a 10% dos meningiomas ocorrem na região selar. Os meningiomas suprasselares geralmente têm origem no diafragma ou no tubérculo da sela túrcica, podendo também ser encontrados nas apófises clinoides anteriores, bordo superior do dorso da sela ou no sulco do quiasma ótico. Alguns meningiomas que se desenvolvem na parede lateral do seio cavernoso ou na bainha do nervo óptico podem se estender até a cisterna suprasselar.[15,16]

Quadro 10.3 Diagnóstico diferencial dos incidentalomas hipofisários.[11]

Anormalidades da hipófise anterior

- Adenoma da hipófise (Figuras 10.2 e 10.3)
- Hiperplasia da hipófise (Figura 10.4)
- Carcinoma da hipófise

Tumores da hipófise posterior

- Pituicitoma (Figura 10.15)
- Tumores de células granulares

Tumores parasselares benignos

- Meningioma (Figura 10.5)
- Craniofaringioma (Figuras 10.6 e 10.7)
- Neurinoma
- Lipoma (Figura 10.10)

Tumores malignos

- Gliomas
- Germinomas (Figura 10.16)
- Linfoma primário
- Cordoma
- Condrossarcoma
- Condroma
- Ependimoma
- Plasmocitoma
- Metástase hipofisária (Figura 10.17)

Lesões malformativas

- Cisto da bolsa de Rathke (Figuras 10.8 e 10.9)
- Cisto dermoide
- Cisto epidermoide
- Cisto aracnoide
- Hamartoma

Lesões inflamatórias e granulomatosas

- Hipofisite linfocítica
- Hipofisite granulomatosa
- Histiocitose de células de Langerhans

- Tuberculose (Figura 10.13)
- Sarcoidose
- Abscesso hipofisário (Figura 10.14)

Lesões vasculares

- Aneurismas (Figura 10.19)
- Angioma cavernoso
- Trombose do seio cavernoso

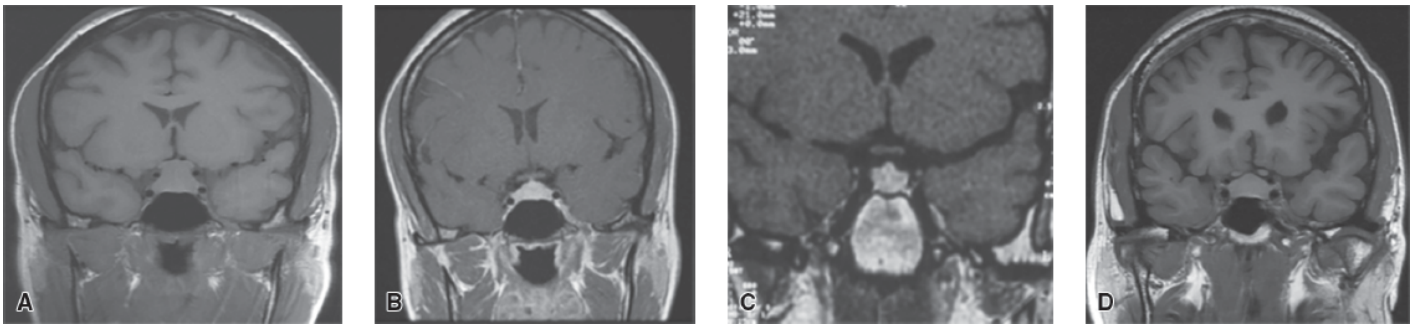


Figura 10.4 Hiperplasia hipofisária relacionada com gestação (**A**), puberdade (**B**), menopausa (**C**) e hipotireoidismo primário (**D**).

Os meningiomas comportam-se na região selar como em outras localizações: bem delimitados, habitualmente isointensos em relação à substância cinzenta nas ponderações T1 e T2, apesar de o sinal em T2 ser mais variável. Captam contraste intensa e homogeneamente. Os meningiomas geralmente distinguem-se bem da glândula hipófise, devido ao padrão diferente de realce após contraste, mais intenso nesta. Podem invadir os seios cavernosos e envolver as artérias carótidas internas. A maioria tem base nas meninges e apresenta uma "cauda" dural após contraste (Figura 10.5). Nas imagens de TC, revelam-se discretamente hiperdensos; podem induzir hiperostose do osso adjacente e apresentam calcificações em 20 a 50% dos casos. Pode ser difícil o diagnóstico diferencial entre um tumor hipofisário com extensão suprasselar e um tumor pré ou suprasselar a invadir o compartimento selar. Os meningiomas do diafragma da sela são especialmente problemáticos, uma vez que pode ser impossível demonstrar em estudos de imagem a diferença de sinal entre o tumor e o parênquima hipofisário normal. As sequências ponderadas em T2 e os estudos de angio-TC podem ser úteis.[15,16]

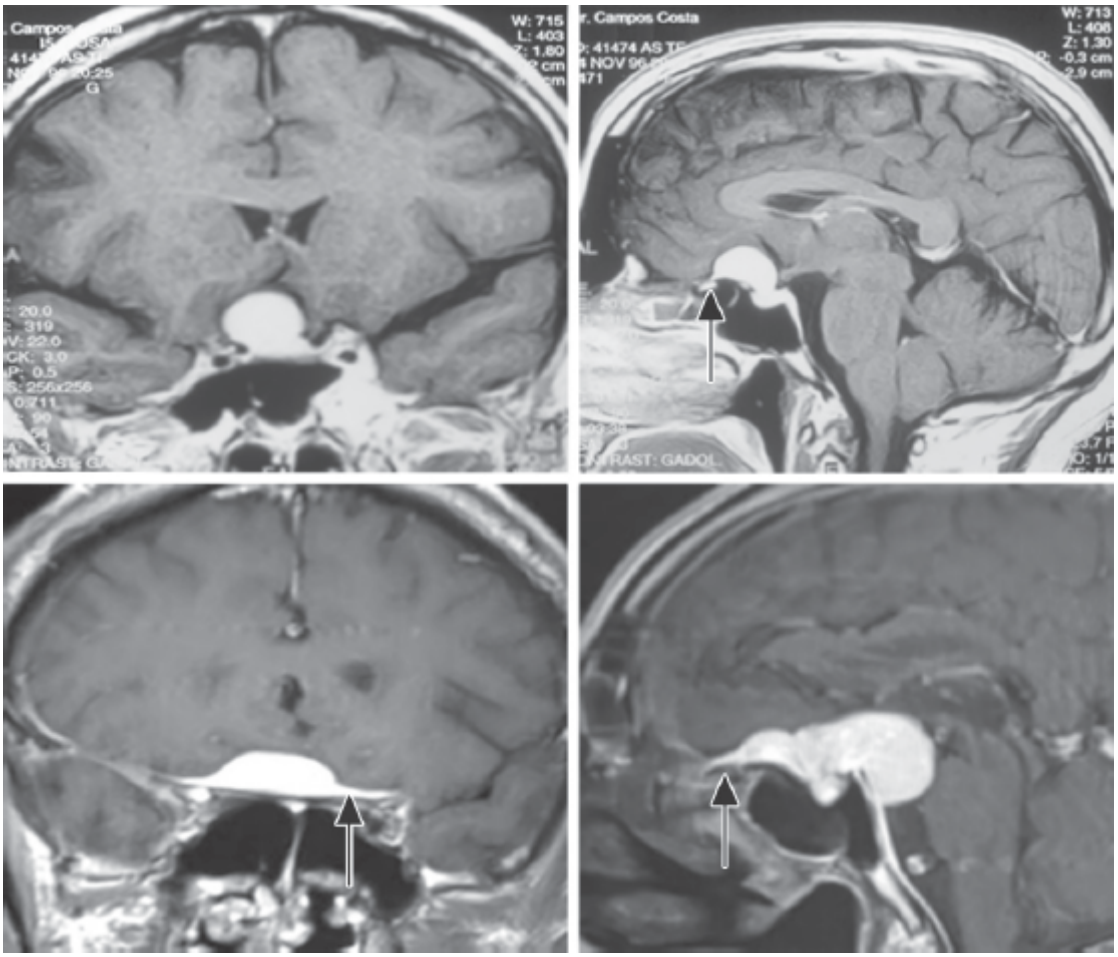


Figura 10.5 Dois exemplos de meningiomas, nos quais se evidencia a característica cauda dural (*setas*).

Craniofaringioma

Os craniofaringiomas representam 5 a 10% de todas as neoplasias intracranianas na população pediátrica (tumor não glial mais frequente) e 50% de todos os tumores suprasselares nas crianças.[15] Classicamente, estão descritos como apresentando uma distribuição bimodal, a maioria ocorrendo em crianças e adultos jovens.[16] Um segundo pico (menor) surge entre a quinta e a sexta década de vida. No entanto, alguns autores encontraram em vez de dois, três picos na distribuição etária.[17] Os craniofaringiomas são intrasselares e suprasselares em cerca de 70% dos casos e apenas suprasselares em 20%. Pensa-se que derivem de células adeno-hipofisárias metaplásicas ou de remanescentes de células epiteliais da bolsa de Rathke. Apresentam frequentemente componentes sólidos e císticos, estes últimos delimitados por uma camada de células epiteliais, com conteúdo de queratina, colesterol, proteínas, produtos de necrose e sangue (Figuras 10.6 e 10.7).[15] Na imagem por TC, são massas bem delimitadas, multiloculadas; os componentes císticos geralmente têm uma densidade semelhante à do liquor, mas podem ser hipodensos em proporção ao seu conteúdo de colesterol, ou hiperdensos em proporção ao seu conteúdo proteico. As calcificações são muito frequentes, sobretudo nos tumores pediátricos, em que surgem em cerca de 90% dos casos. São mais facilmente perceptíveis pela TC do que pela RM.[15] Nos estudos de RM, o sinal dos componentes císticos de um craniofaringioma é altamente variável, pelo já exposto, mas normalmente é hipointenso nas imagens ponderadas em T1 e hiperintenso em T2. Regra geral, observa-se captação nodular ou à periferia de produto de contraste.[16,17]

Cistos não neoplásicos/congênitos

O diagnóstico diferencial entre cistos não neoplásicos e neoplásicos é por vezes difícil, e baseia-se em uma análise semiológica muito detalhada dos estudos de imagem.[15]

■ *Cisto da bolsa de Rathke*

Os cistos da bolsa de Rathke (CBR) são comuns; no entanto, a maioria é microscópica, e, portanto, invisível em estudos de imagem.[16] Acredita-se que derivem de remanescentes da bolsa de Rathke. Predominam no sexo feminino e normalmente são assintomáticos. Podem ser selares e/ou suprasselares (lesões unicamente suprasselares são raras). Apresentam-se, na maioria das vezes, como cistos não calcificados localizados na linha média, com densidade/sinal

variável na TC/RM, na dependência do conteúdo do cisto que varia de seroso a mucoide (Figuras 10.8 e 10.9). Na RM, cerca de dois terços se mostram hiperintensos nas imagens ponderadas em T1, e um terço tem sinal semelhante ao liquor. O sinal em T2 é pouco previsível. A parede do cisto é, em geral, fina. Calcificações e captação de contraste estão em regra ausentes, o que auxilia no diagnóstico diferencial com o craniofaringioma.[15,17]

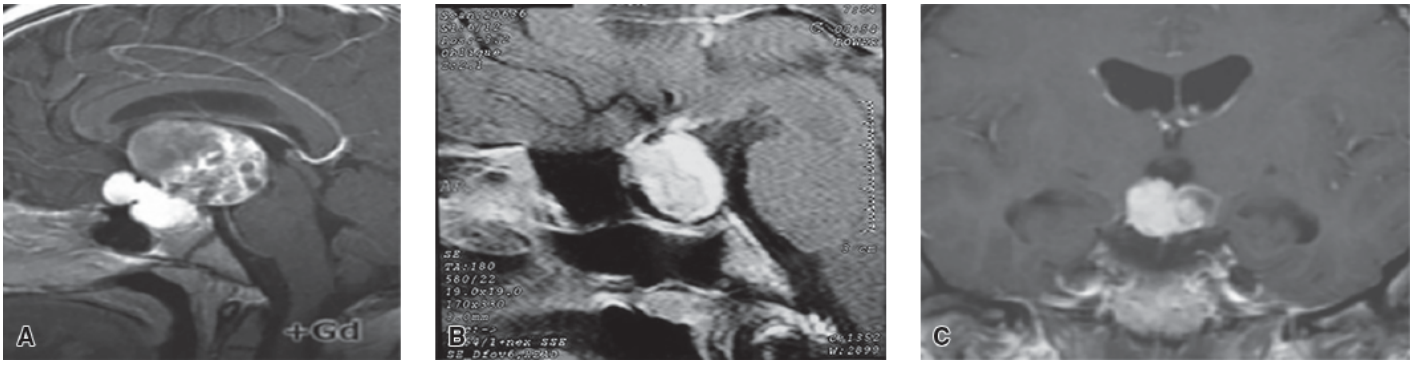


Figura 10.6 Craniofaringiomas à ressonância magnética na imagem em T1. **A.** Intra e suprasselar. **B.** Intrasselar. **C.** Suprasselar. Notar a presença de componentes sólidos e císticos em todas as lesões.

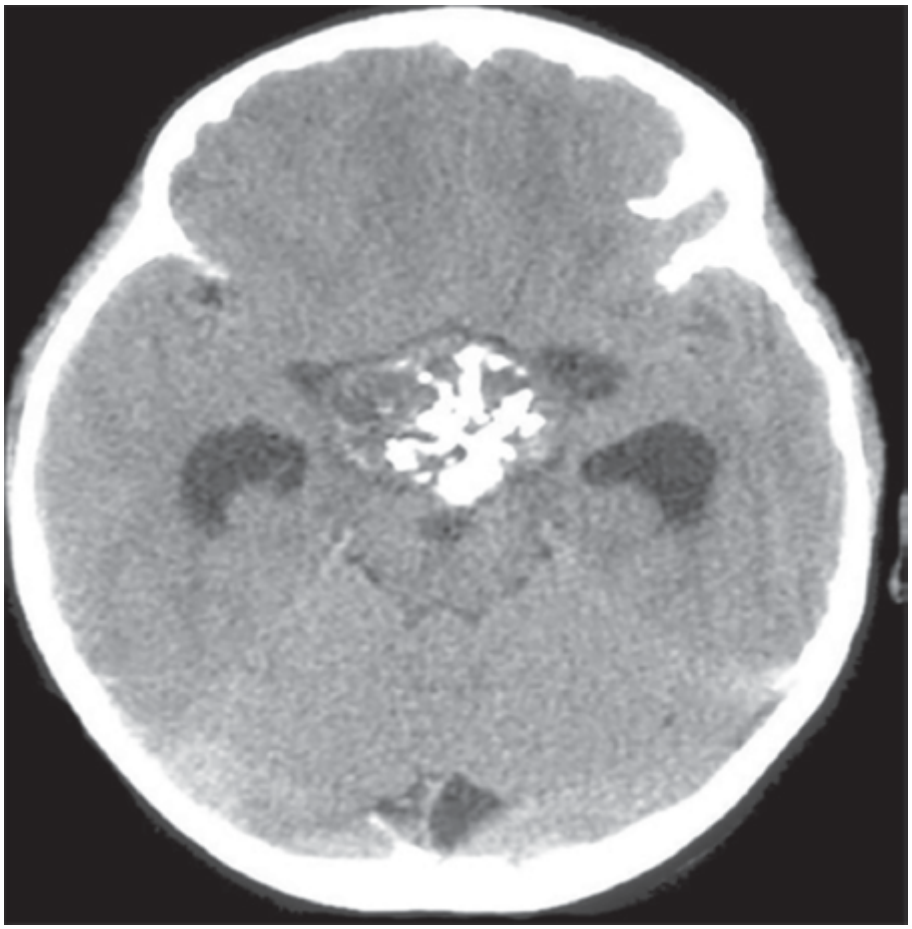


Figura 10.7 Craniofaringioma detectado por tomografia computadorizada na investigação de cefaleia. Notar a estrutura cística calcificada na região suprasselar.

CBR com hipersinal em T1 devido ao alto conteúdo proteico podem mimetizar adenomas císticos com componente hemorrágico. A presença de lesão fora da linha média, septação e/ou nível líquido aponta para o diagnóstico de adenoma.[15,18]

■ *Cisto aracnoide*

São cistos benignos, secundários a malformação das meninges; são revestidos por uma fina camada de células da aracnoide, com liquor no seu interior, podendo ocorrer em qualquer parte do sistema nervoso central.[15,19] Os cistos aracnoides representam 1% de todas as lesões ocupantes de espaço intracranianas; 75% ocorrem em crianças, sendo mais

frequentes no sexo masculino. Entre as principais séries de cirurgias transesfenoidais, os cistos aracnóideos representaram 0,22 a 0,8% das lesões. Aproximadamente 10% desses cistos ocorrem na região suprasselar. Apresentam densidade/sinal homogêneo, idêntica à do liquor, não captam produto de contraste, nem apresentam calcificações. A parede do cisto não é bem-definida nos estudos de imagem, dada a sua fina espessura. É importante não confundir, após contraste, um desvio da haste, com um foco de captação de contraste da parede de uma lesão cística.[15,19]

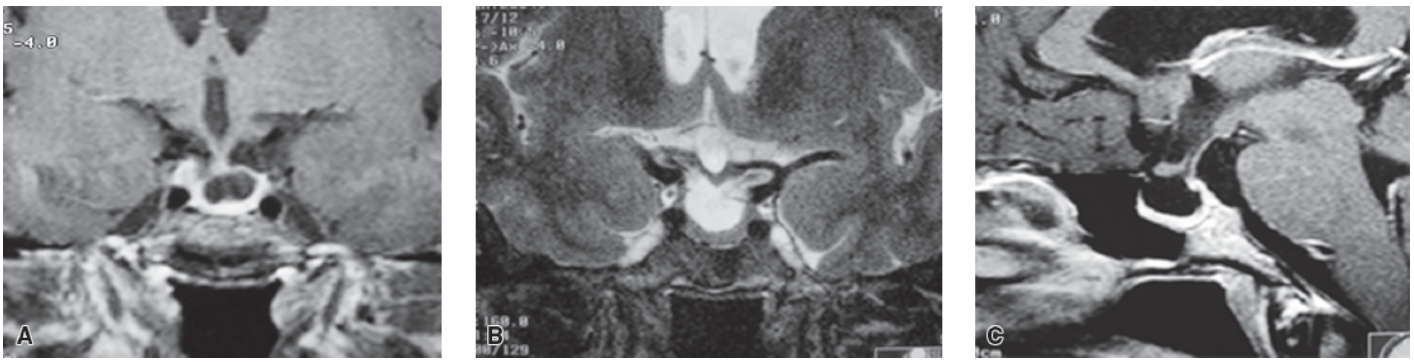


Figura 10.8 Cisto da bolsa de Rathke. **A.** Coronal, T1. **B.** Coronal, T2. **C.** Sagital, T1.

Cistos aracnóideos são frequentemente descobertos como achados incidentais, permanecem assintomáticos e podem ser monitorados com imagens seriadas. Raramente causam sintomas que requeiram intervenção cirúrgica. Os eventuais sintomas incluem cefaleia e manifestações de hiperprolactinemia e hipopituitarismo. Os cistos aracnóideos podem, por vezes, ser complicados por hemorragia.[15,19]

■ *Cisto epidermoide*

Os cistos epidermoides são cistos de inclusão epitelial ectodérmica e têm origem durante o desenvolvimento embrionário.[15,20] São mais comuns nas cisternas do ângulo ponto-cerebeloso e suprasselar e entre 30 e 60 anos de idade. Os seus limites são irregulares e têm uma tendência para se infiltrarem em todos os interstícios. Em geral, têm sinal aproximado ao do liquor nas imagens ponderadas em T1 e T2 convencionais, mas que não suprime em T2 FLAIR (sequência de supressão de liquor). Devem ser suspeitados quando o sinal não é exatamente o do liquor, ou quando este é discretamente heterogêneo. O seu conteúdo é de colesterol, restos celulares e queratina, revestidos por epitélio pavimentoso estratificado, não visível nos estudos de imagem. As calcificações e a captação de produto de contraste são atípicas dessas lesões. É difícil o diagnóstico diferencial com cisto aracnoide; os cistos epidermoides geralmente são discretamente hiperintensos nas imagens ponderadas em densidade protônica e tendencialmente envolvem as estruturas vizinhas, enquanto os cistos da aracnoide as desviam. Os estudos de difusão podem ser úteis, uma vez que os cistos epidermoides apresentam restrição à difusão (hipersinal em DWI), com coeficiente aparente de difusão semelhante ao do parênquima encefálico (isossinal). Os cistos aracnóideos não apresentam restrição à difusão, e o seu sinal suprime em T2 FLAIR, uma vez que contêm apenas líquido livre.

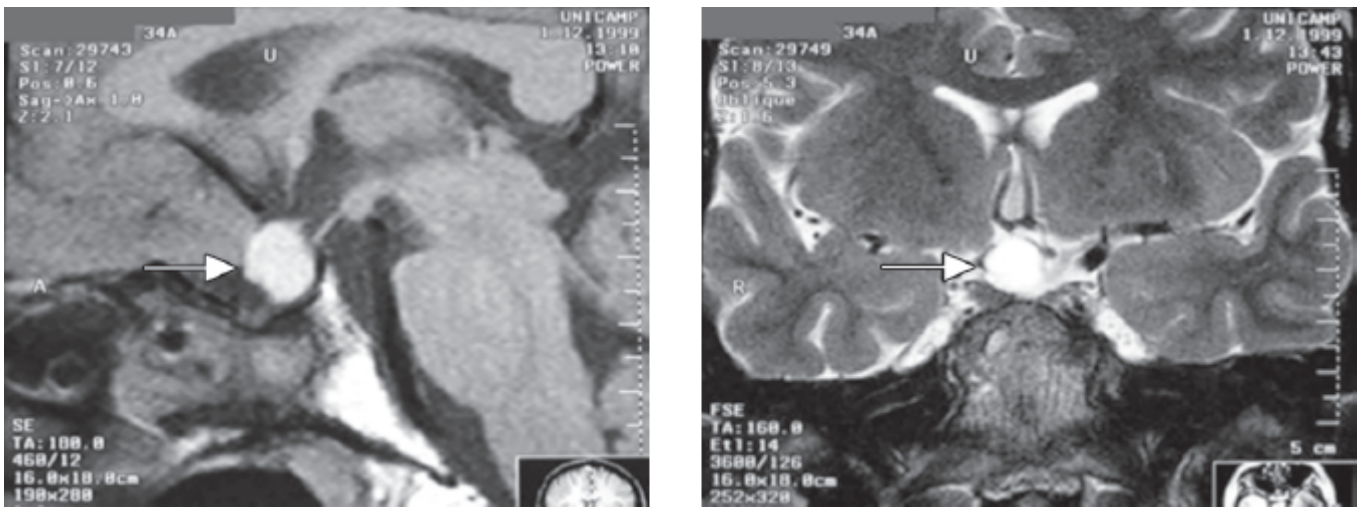


Figura 10.9 Cisto da bolsa de Rathke, hiperintenso em T1 (*à esquerda*) e em T2 (*à direita*).

■ *Cisto dermoide e lipoma*

Os cistos dermoides são, tal como os epidermoides, cistos de inclusão epiteliais ectodérmicos de desenvolvimento, mas quatro a nove vezes menos frequentes.[15,21] Predominam discretamente no sexo masculino. Em geral, são sintomáticos durante a terceira década de vida. São massas bem delimitadas, lobuladas, que tipicamente têm topografia mediana. A sua localização mais comum é o canal raquidiano lombossacro, seguindo-se a região parasselar. Da mesma forma que os cistos epidermoides, são limitados por epitélio pavimentoso e contêm restos celulares; contêm ainda folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas e suas secreções. Assim, apresentam densidade/sinal de gordura na TC/RM; as calcificações são frequentes, por alterações distróficas ou decorrentes da presença de tecidos dentários.[15,21]

A exemplo dos cistos dermoides, os lipomas apresentam densidade/sinal idênticos à gordura (Figura 10.10).[20] São ainda mais raros e geralmente de menores dimensões. Representam uma persistência anormal e malformação de um derivado mesenquimatoso da crista neural. Também têm preferência pelas estruturas medianas, como o corpo caloso, em que são mais prováveis. As calcificações são comuns. As sequências de supressão de gordura são úteis no seu diagnóstico, uma vez que o seu sinal suprime completamente nesse tipo de estudos de RM.[15,22]

Outras lesões congênitas

Verdadeiras lesões congênitas hipofisárias são raras. A mais comum destas é a existência de uma glândula pequena ou ausente, associada a pan-hipopituitarismo primário. A haste hipofisária é geralmente pequena ou inexistente. Uma neuro-hipófise ectópica, hipotalâmica, com o hipersinal em T1 correspondente nessa localização é frequentemente observada nesses casos (Figura 10.11). Por vezes, a sela túrcica apresenta pequenas dimensões, e a neuro-hipófise ectópica é isointensa em relação ao encéfalo, mas o seu sinal realça intensamente após contraste. Em outras situações de pan-hipopituitarismo congênito, podem também surgir massas da adeno-hipófise, que tendem a regredir com a idade, dando origem à sela túrcica vazia; algumas mutações genéticas foram implicadas nesses casos, como o gene *PROP1*.[23]

A duplicação da hipófise, incluindo a haste, é malformação muito mais rara (Figura 10.12).[24] As malformações descritas associam-se frequentemente a outras anomalias das estruturas medianas, incluindo craniofaciais.

Astrocitoma quiasmo-hipotalâmico

Os astrocitomas quiasmo-hipotalâmicos são tumores pediátricos que raramente ocorrem na idade adulta. Os astrocitomas com origem no hipotálamo, quiasma óptico, nervo óptico e vias ópticas representam aproximadamente 30% das neoplasias da infância.[15,16,25] O tipo histológico mais frequente é o astrocitoma pilocítico, que é um tumor infiltrativo de baixo grau. A neurofibromatose tipo 1 (NF-1) está presente em cerca de 33% desses pacientes. Na TC são iso/hipodensos; podem condicionar erosão do dorso da sela e alargamento dos canais ópticos. Em RM, esses astrocitomas geralmente apresentam-se como lesões sólidas de hipossinal nas imagens ponderadas em T1 e hipersinal em T2. A captação de produto de contraste é discreta a moderada. Raramente estão associados a calcificações, hemorragia ou a alterações císticas.[25] As alterações descritas não são exclusivas dos gliomas quiasmo-hipotalâmicos. Devem ser considerados outros diagnósticos, sobretudo quando não são evidentes outras características da síndrome de NF-1.[15,16]

Outras doenças raras

Muitas outras doenças podem ser encontradas na região selar, de natureza infeciosa (p. ex., tuberculose; abscesso) (Figuras 10.13 e 10.14); inflamatória/imunológica (p. ex., sarcoidose e histiocitose de células de Langerhans); neoplásica (p. ex., germinoma, linfoma, metástases, coristoma, pituicitoma etc.).[26-29] Coristoma e pituicitoma (Figura 10.15) são neoplasias da neuro-hipófise, incluindo a região do infundíbulo.[26]

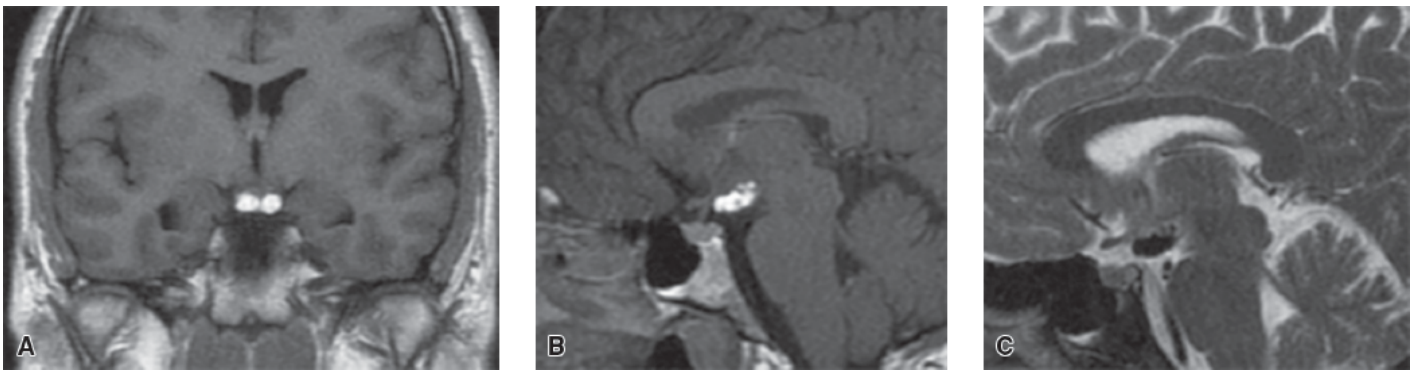


Figura 10.10 A. Lipoma selar. Coronal em T1. **B.** Sagital em T1. **C.** Sagital. Desaparecimento da lesão com a técnica de supressão de gordura.

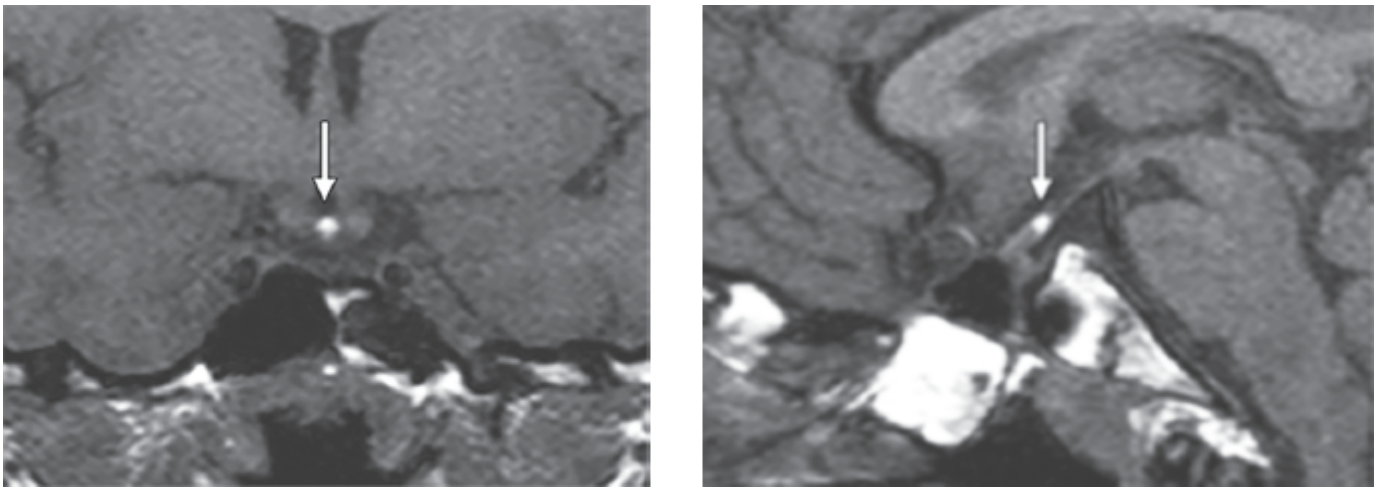


Figura 10.11 Neuro-hipófise ectópica (*setas*). Coronal em T1 (*à esquerda*) e sagital em T1 (*à direita*).

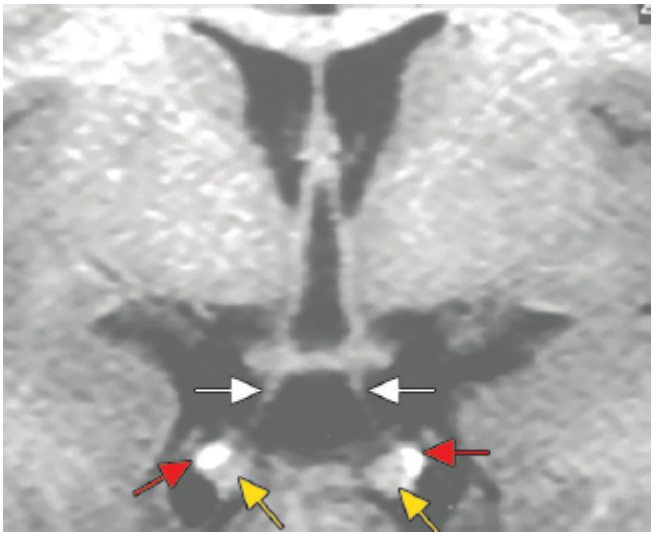


Figura 10.12 Imagem coronal em T1 mostrando duplicação de hipófise (*setas amarelas*) e haste (*setas brancas*). Notar o hipersinal bilateral correspondente às neuro-hipófises (*setas vermelhas*). (Cortesia do Dr. Lucio Vilar.)

Os germinomas intracranianos têm preferência pelas estruturas medianas e são mais frequentes na região da glândula pineal, sendo a cisterna supraselar a sua segunda localização mais frequente.[27,29,30] Lesões sincrônicas da glândula pineal e da cisterna supraselar representam 10% dos germinomas intracranianos (Figura 10.16).[29] Os germinomas supraselares ocorrem igualmente nos sexos masculino e feminino, enquanto os da pineal são quase exclusivos do sexo masculino. São tumores do adulto jovem. Mais frequentemente, são supra e intrasselares; ocasionalmente, envolvem apenas a haste hipofisária. Os estudos de RM mostram massa infiltrativa de isossinal em T1 e discreto hipersinal em T2, que realça homogeneamente após contraste.[15,29-31]

O linfoma ocorre em adultos de mais idade; é típico o envolvimento selar e supraselar.[27,29]

A maioria das metástases do eixo hipotálamo-hipofisário consiste em carcinoma da mama na mulher e carcinoma do pulmão no homem e de localização supraselar, ou supra e intrasselar; tende a ocorrer no *tuber cinereum*, haste hipofisária e hipófise posterior inicialmente, devido à inexistência de barreira hematencefálica nessas regiões (Figura 10.17).[29,32]

A TC e, sobretudo, a RM têm excelente sensibilidade para a detecção dessas lesões, mas com especificidade apenas medíocre.

Tumores do clivo (cordoma) ou laterosselares (condroma, condrossarcoma), por vezes desenvolvem-se na direção da cisterna supraselar (Figura 10.18).[29,32]

Aneurismas

Inúmeras lesões podem se apresentar como IH. Nenhuma é tão importante excluir como um aneurisma, pelas consequências catastróficas que pode ter uma simples biopsia.[15] Os aneurismas dessa região têm origem nas artérias do polígono de Willis ou no segmento intracavernoso da artéria carótida interna. O seu aspeto morfológico é muito variável, devido à possível presença de calcificações e/ou trombose do aneurisma.[33] A natureza vascular dessas lesões pode ser suspeitada por TC/RM, devendo, no entanto, ser confirmada por angiografia por cateter se a dúvida permanecer (Figura 10.19). Na TC, são em geral massas contíguas aos vasos do polígono de Willis, espontaneamente hiperdensas, frequentemente com calcificações à periferia; captam contraste intensamente (exceto se completamente trombosados), com morfologia arredondada. Podem moldar a sela túrcica. Em RM, as suas características de sinal são dependentes da quantidade de fluxo no seu interior; se este for significativo, observa-se o característico hipossinal do vazio de sinal em todas as ponderações; a presença de trombose condiciona sinal variável em T1 e T2, por vezes heterogêneo. Os estudos de angio-TC e sequências de angio-RM podem ser úteis no diagnóstico diferencial entre lesão vascular e não vascular, sobretudo quando se trata de aneurismas gigantes.[15,16,33]

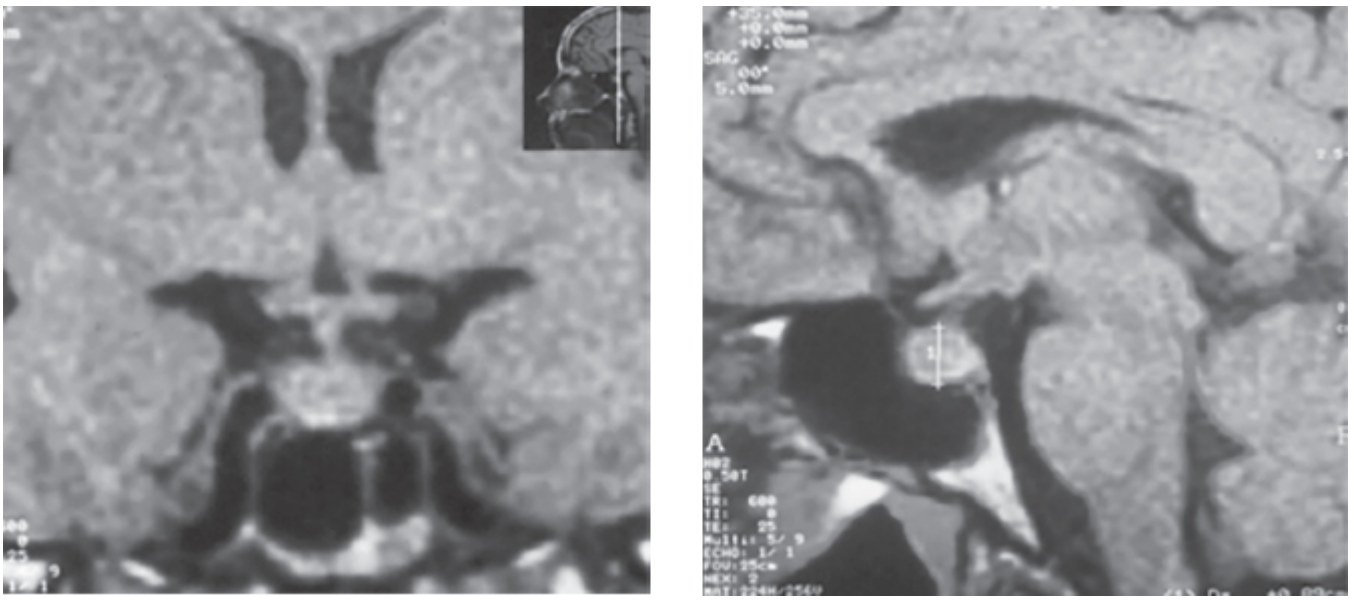


Figura 10.13 Tuberculoma selar associado a espessamento da haste hipofisária.

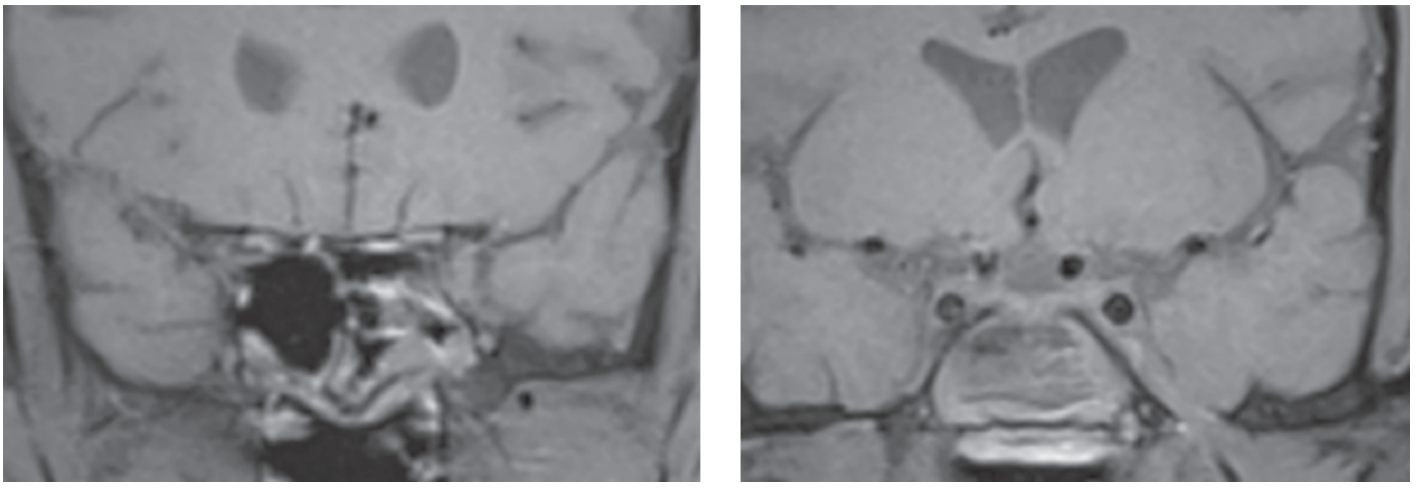


Figura 10.14 Abscesso parasselar.

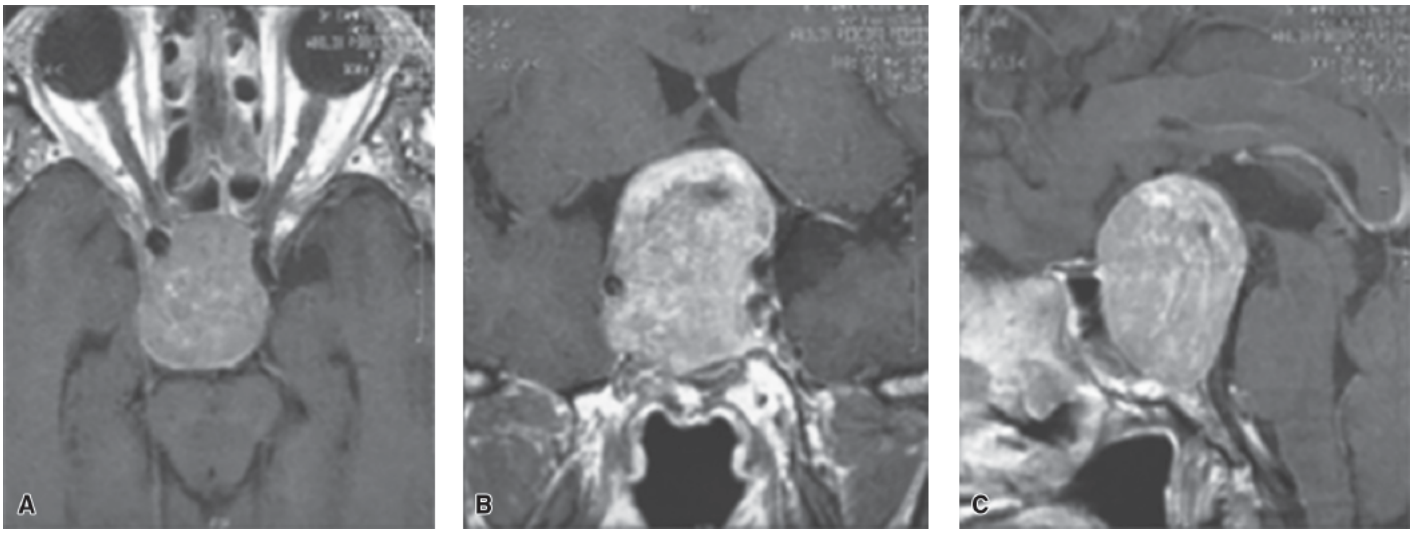


Figura 10.15 Pituicitoma. Lesão selar na classificação neurorradiológica de Hardy II D com extensão supra e parasselar e heterogênea. **A.** Plano axial. **B.** Plano coronal. **C.** Plano sagital.

Figura 10.16 Germinoma selar e pineal (*setas*) em menino de 10 anos de idade (corte sagital, T1). (Cortesia do Dr. Lucio Vilar.)

Traumatismo

Não são infrequentes as lesões traumáticas das estruturas da cisterna supraselar.[34,35] As manifestações mais comuns são hipovisão, com ou sem hemianopsia bitemporal por contusão ou secção do quiasma óptico, e disfunção endócrina. Deficiência de um (em geral, o hormônio do crescimento) ou mais hormônios hipofisários é encontrada a longo prazo em cerca de 50% dos sobreviventes de traumatismo cranioencefálico, apesar de a gravidade dos sintomas não estar necessariamente relacionada com a gravidade do traumatismo. Os estudos de imagem podem ser normais ou revelar fratura da base do crânio (sela túrcica), hematoma da glândula hipófise/hipotálamo, ou secção da haste associada a hipersinal hipotalâmico por retenção de material neurossegregado.[34-36]

A tomografia por emissão de fóton único (PET), com frequência utilizada no estadiamento e localização de metástases, tem contribuído para o diagnóstico diferencial das lesões selares e parasselares,[34] com eventual papel na investigação dos IH.[37,38]

QUESTÕES GERAIS

Uma lesão descoberta incidentalmente coloca o paciente em maior risco de um desfecho adverso? Os pacientes referenciados para avaliação por terem sido encontradas anormalidades de sinal na RM descobertas incidentalmente na sela tendem a ter lesões maiores e maior incidência de alterações neurológicas do que seria esperado em necropsias e séries de RM de pacientes não selecionados.[39] Presumivelmente, isso reflete o processo de seleção de uma população de referência. Em uma análise de uma série de 328 pacientes referenciados, 233 apresentaram lesões de 10 mm ou maiores.[40] Dos 328, 179 foram diagnosticados como adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF), 47 como cistos da bolsa de Rathke, 37 como prolactinomas, 16 como somatotrofinomas e 7 como corticotrofinomas. Mais da metade tinha uma ou mais deficiências hormonais. Na maior série relatada de massas selares descobertas incidentalmente, com 506 pacientes, obtida em resposta a um questionário, a maioria tinha dimensões superiores a 10 mm.[41] Durante o seguimento de 45,5 meses, 33 pacientes (13,3%) tiveram crescimento lesional.[41] As hiperplasias hipofisárias que podem aparecer como IH incluem as situações de hipofunção primárias, mas também as situações de resistência hormonal.[42]

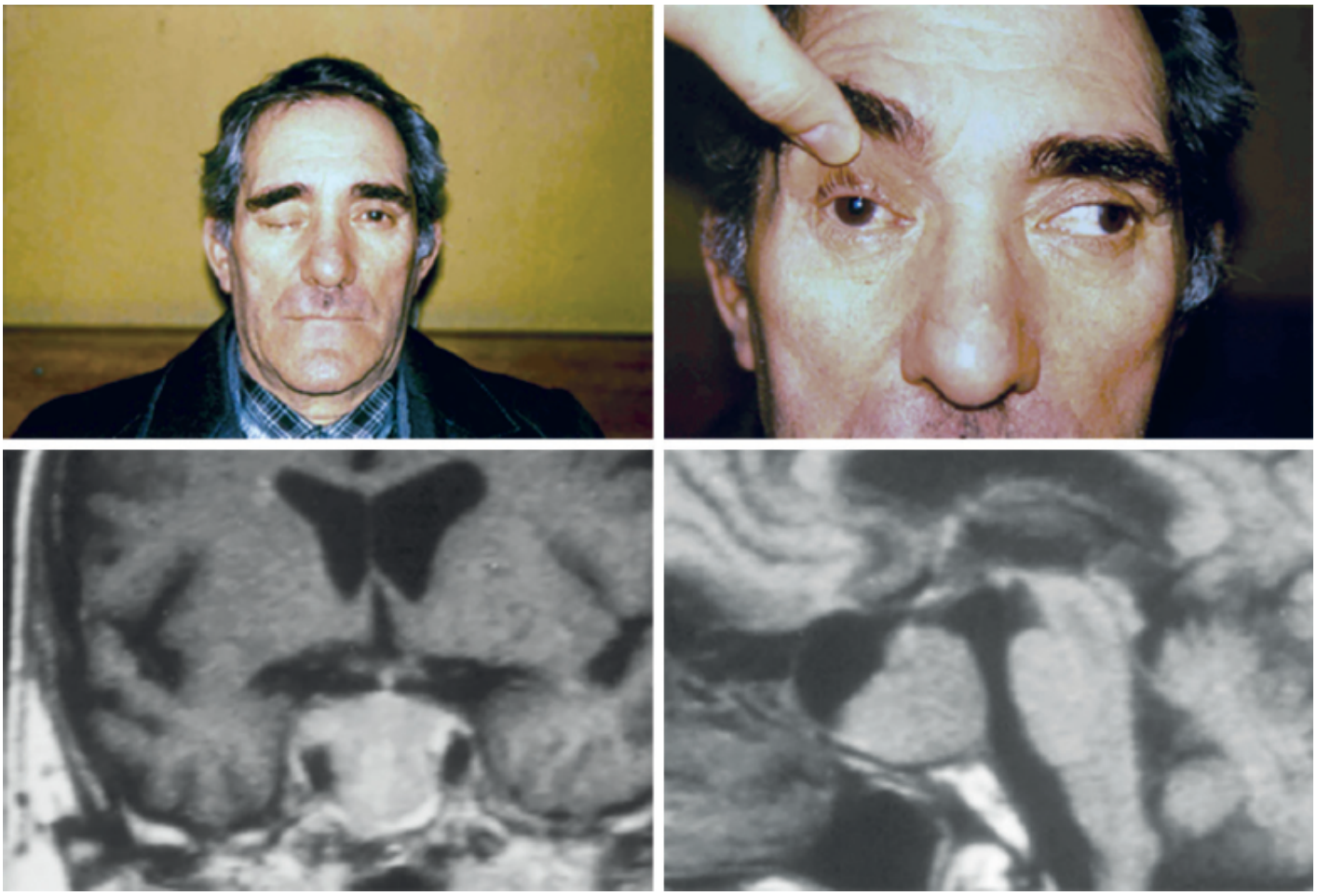


Figura 10.17 Metástase selar de carcinoma do pulmão em paciente diabético encaminhado por suspeita de mononeuropatia diabética: ptose palpebral à direita, anisocoria não reativa (D > E); campos visuais normais.

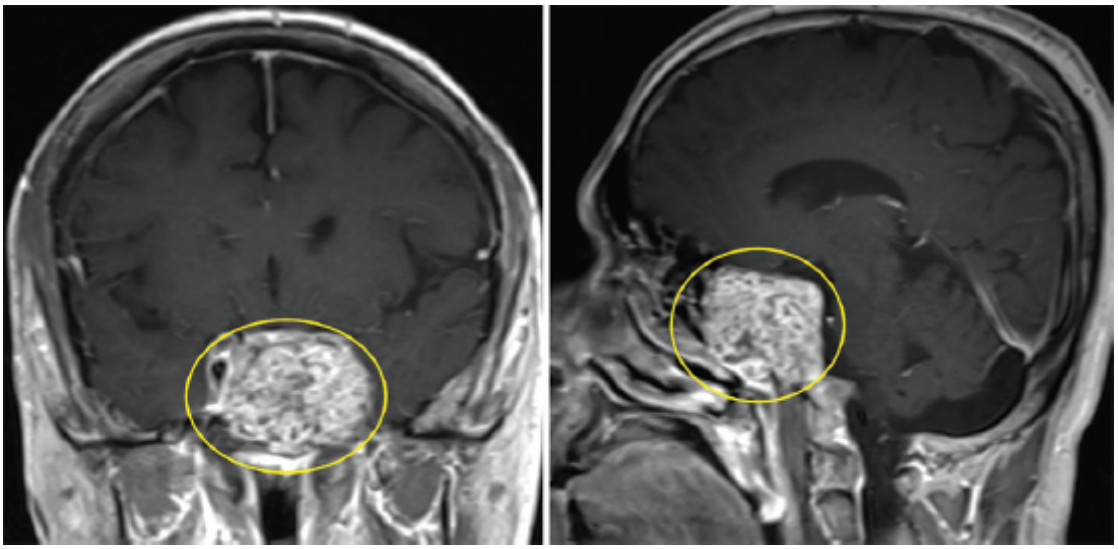


Figura 10.18 Cordoma detectado na investigação de cefaleia. A ressonância magnética, com imagem ponderada em T1, mostra destruição do clivo pelo tumor que invade as regiões selar e suprasselar (*círculos*).

Portanto, os incidentalomas que são adenomas da hipófise terão, aparentemente, um prognóstico semelhante aos tumores diagnosticados clinicamente, mas os dados são escassos.

Os indivíduos com síndromes tratáveis podem ser diagnosticados com precisão? A frequência relativa dos diferentes tipos de adenomas da hipófise descobertos como IH não é conhecida, porque muitas das grandes séries de lesões selares diagnosticadas incidentalmente excluem intencionalmente pacientes com lesões hipersecretoras. Em uma série de 115 ACNF, 20% (23 adenomas) aumentaram de volume durante o seguimento de 50,7 meses (variando entre 10 e 173 meses), enquanto 5,3% (5 de 94) dos cistos da bolsa de Rathke tiveram aumento dimensional. As apoplexias hipofisárias ocorreram em 0,4% dos pacientes (1 de 248).[41]

Em nossa experiência, no entanto, é comum que um IH esteja associado a outras manifestações, incluindo manifestações visuais e hipersecreção hormonal. Alguns desses pacientes têm manifestações clínicas óbvias da hipersecreção (p. ex., acromegalia ou hipertireoidismo) que não haviam sido reconhecidas até a descoberta da massa. Hipossecreção hormonal grave, incluindo hipotireoidismo e hipocortisolismo, também pode ser observada.

Na avaliação clínica de um paciente com um incidentaloma, são indispensáveis uma história clínica cuidadosa e um exame físico completo. Para além disso, fazemos uma avaliação laboratorial procurando excluir hiperfunção e hipofunção hipofisária (Quadro 10.4). Admite-se que os macroadenomas podem mais facilmente causar hipopituitarismo por compressão das células hipofisárias normais, mas também por compressão da haste hipofisária e dos vasos porta.[43]

A evolução dos incidentalomas é diferente dos adenomas sintomáticos? A informação disponível sobre a história natural dos IH é escassa. Na série de 506 pacientes descritos anteriormente, 258 foram submetidos à cirurgia logo após a descoberta da massa e 248 foram monitorados com RM por média de 26,9 meses (intervalo de 6 a 173 meses).[41] O tamanho da massa selar aumentou em 30 (20 dos 123 com lesões originalmente > 10 mm e 10 dos 57 com lesões originalmente < 10 mm). Entre os últimos, apenas 3 (todos ≥ 5 mm) aumentaram para > 10 mm em 65 a 84 meses de observação. Em uma revisão de 40 ACNF em que foi mantida uma atitude expectante, 12,5% (2 de 16) dos microadenomas e 50% (12 de 24) dos macroadenomas aumentaram de tamanho durante um seguimento médio de 41 meses de observação. Em nenhum deles este aumento teve relevância clínica.[44] Em uma revisão sistemática e metanálise de estudos que incluíram 865 pacientes com ACNF descobertos incidentalmente, os macroadenomas tiveram aproximadamente quatro vezes mais possibilidades de ter crescimento durante o acompanhamento do que os micro (incidência 12,5 *versus* 3,3 por 100 pessoas-ano, respectivamente).[45]

O tratamento dessa síndrome é mais efetivo em pacientes pré-sintomáticos?A avaliação de um paciente em que se encontrou incidentalmente uma lesão na hipófise depende do tamanho da lesão (Figura 10.20).[46] Vários algoritmos têm sido propostos na investigação diagnóstica dos IH. Os macroadenomas têm maior probabilidade de estar associados a alterações visuais e hormonais no momento em que são descobertos e têm maior probabilidade de demonstrar aumento dimensional durante a observação do que lesões menores.[46]

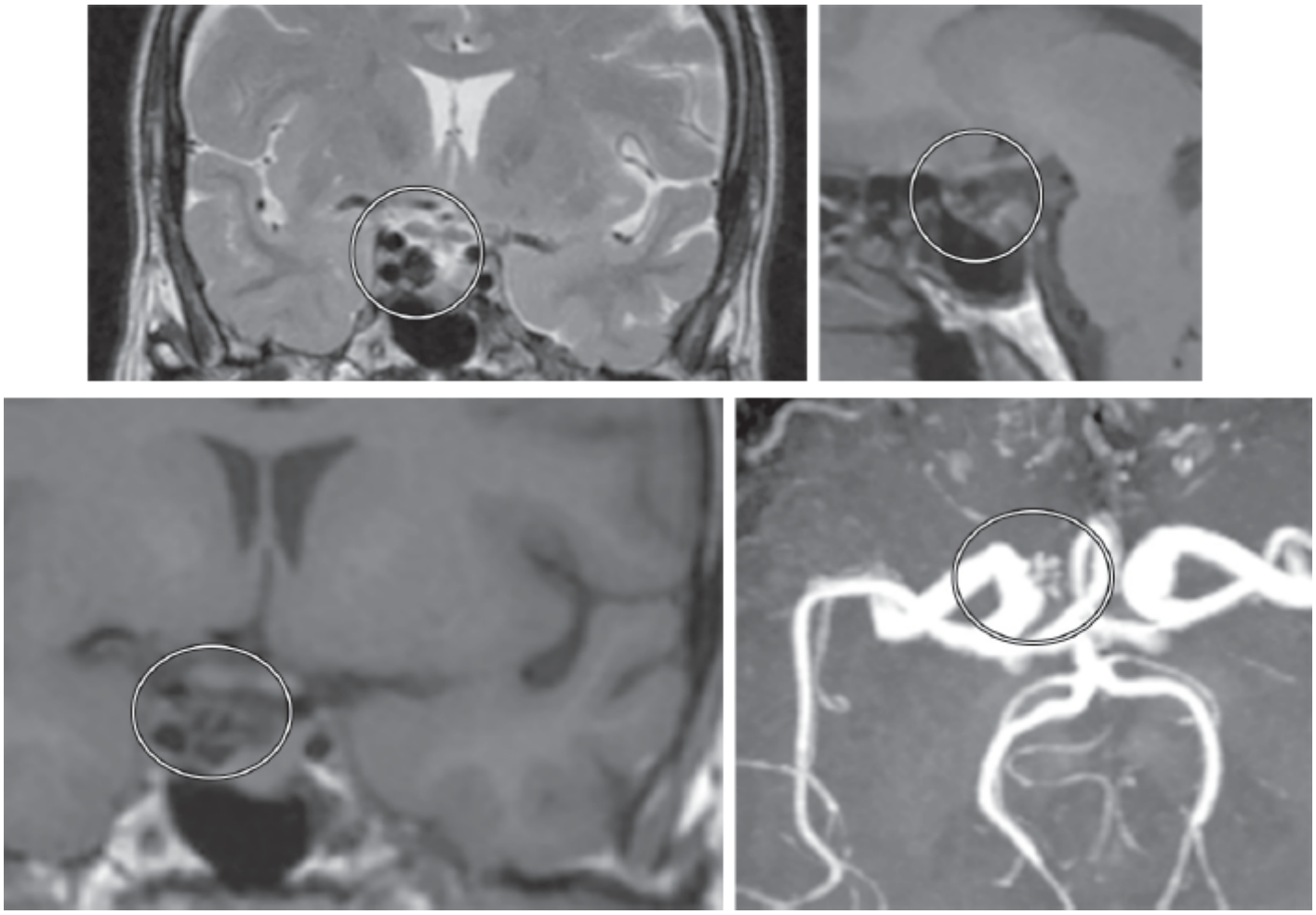


Figura 10.19 Aneurisma selar (*círculos*) em paciente com adenoma da hipófise produtor de somatotrofina e tratado com terapêutica médica e embolização de aneurisma com bobinas destacáveis.

Quadro 10.4 Avaliação hormonal dos incidentalomas hipofisários.

- Dosar IGF-1, cortisol às 8 h da manhã, prolactina, FSH/LH, subunidade alfa, estradiol (mulheres), testosterona (homens), TSH e T_4 livre
- Avaliação de hipersecreção hormonal
  - Se IGF-1 elevado, confirmar com dosagem do hormônio do crescimento (GH) durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG)
  - Rastreio do excesso de glicocorticoides: o teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona e da dosagem do cortisol salivar no final da noite são os testes mais indicados. Uma alternativa seria a dosagem do cortisol livre urinário
  - Em mulheres na pós-menopausa, massa selar pode ser reconhecida como um adenoma gonadotrófico bioquimicamente pela combinação de uma subunidade FSH e/ou α elevada e uma LH suprimida. Os valores da subunidade α devem ser interpretados no contexto dos valores normais para o grupo de pacientes específicos. A concentração sérica da subunidade α isolada pode estar elevada em mulheres em três situações fisiológicas:
    - Menopausa, na qual as células gonadotróficas da hipófise hipersecretam FSH e LH intactos e subunidade α isolada
    - Gravidez, na qual a placenta secreta gonadotrofina coriônica humana (hCG) intacta e a subunidade α isolada

- Estimulação ovárica com gonadotrofinas exógenas (gonadotrofina coriônica humana [hCG], gonadotrofina menopáusica humana [hMG] e FSH recombinante para o tratamento da infertilidade

- Avaliação de hipopituitarismo
  - Na suspeita de deficiência de GH (GHD), recomenda-se um teste de estímulo. Não é necessário fazer o teste em pacientes com características clínicas de GHD e pelo menos 3 outras deficiências documentadas de hormônios hipofisários. O teste da tolerância à insulina (ITT) ou o teste do glucagon são atualmente os mais empregados, sendo normal um pico de GH > 3 a 5 µg/ℓ
  - Nível de cortisol < 3 µg/dl é indicativo de insuficiência adrenal (IA), enquanto valor > 15 µg/dℓ provavelmente exclui esse diagnóstico. Para os níveis intermediários de cortisol, avalia-se deficiência de ACTH pelo teste de estímulo com tetracosactídeo (250 µg) ou ITT. Valores < 18 µg/dℓ, aos 30 ou 60 min, indicam IA

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; FSH: hormônio foliculestimulante; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; LH: hormônio luteinizante; TSH: hormônio tireoestimulante. Adaptado de Freda et al., 2011;[1] Molitch, 2008;[6] Boguszewski et al., 2019.[44]

Os macroadenomas devem ser avaliados como massa sintomática do mesmo tamanho. A visão deve ser avaliada clinicamente e por testes formais de acuidade e campimetria. Sugerimos que esses pacientes sejam submetidos à avaliação clínica e bioquímica para hipersecreção hormonal e hipopituitarismo. Avaliamos a função de acordo com o Quadro 10.4.

Os pacientes com adenomas da hipófise silenciosos, com secreção de prolactina, GH ou ACTH apenas evidenciada à imuno-histoquímica, devem ser tratados como aqueles com quadros clínicos manifestos. Para os portadores de gonadotropinomas e outros ACNF que causem perturbações visuais ou outros sintomas neurológicos, a cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha para a terapia inicial.[47,48]

Para pacientes com adenomas < 20 mm, sem hipersecreção hormonal clinicamente importante e sem alterações visuais ou outras alterações neurológicas, sugerimos uma vigilância ativa.[49] Os parâmetros a vigiar são as dimensões, as alterações visuais e a função hormonal. Essa vigilância deve ser inicialmente de 6 em 6 meses e depois anualmente até 5 anos e depois com menor frequência.

Os pacientes com microadenomas incidentais devem ser avaliados clinicamente quanto à hipersecreção hormonal e bioquimicamente para qualquer hipersecreção clinicamente suspeita. Há várias recomendações a sugerir que apenas a prolactina sérica deve ser medida, se não houver suspeita clínica de hipersecreção hormonal. Um estudo de custo-efetividade demonstrou que era a atitude mais econômica do que efetuar várias dosagens hormonais ou RM de 6 a 12 meses.[50] Não seriam necessárias avaliações de possível hipopituitarismo ou de alterações visuais. Nossa abordagem inclui uma avaliação clínica inicial para exclusão de hipersecreção ou hipossecreção, mas também laboratorial, visto que, em nossa experiência, há casos de hipersecreção ou hipofunção hormonal tanto em adultos quanto em crianças (Quadros 10.2 e 10.5).[11,12]

A avaliação endocrinológica dos pacientes adultos revelou hipersecreção hormonal em seis (8,8%): cinco prolactinomas e um adenoma somatotrófico.[11] Hipopituitarismo foi detectado em 45,2% dos macroadenomas e em nenhum caso de microadenoma.[11] No grupo pediátrico, 90,2% dos pacientes avaliados não apresentavam achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de hipopituitarismo ou hipersecreção hormonal.[12]

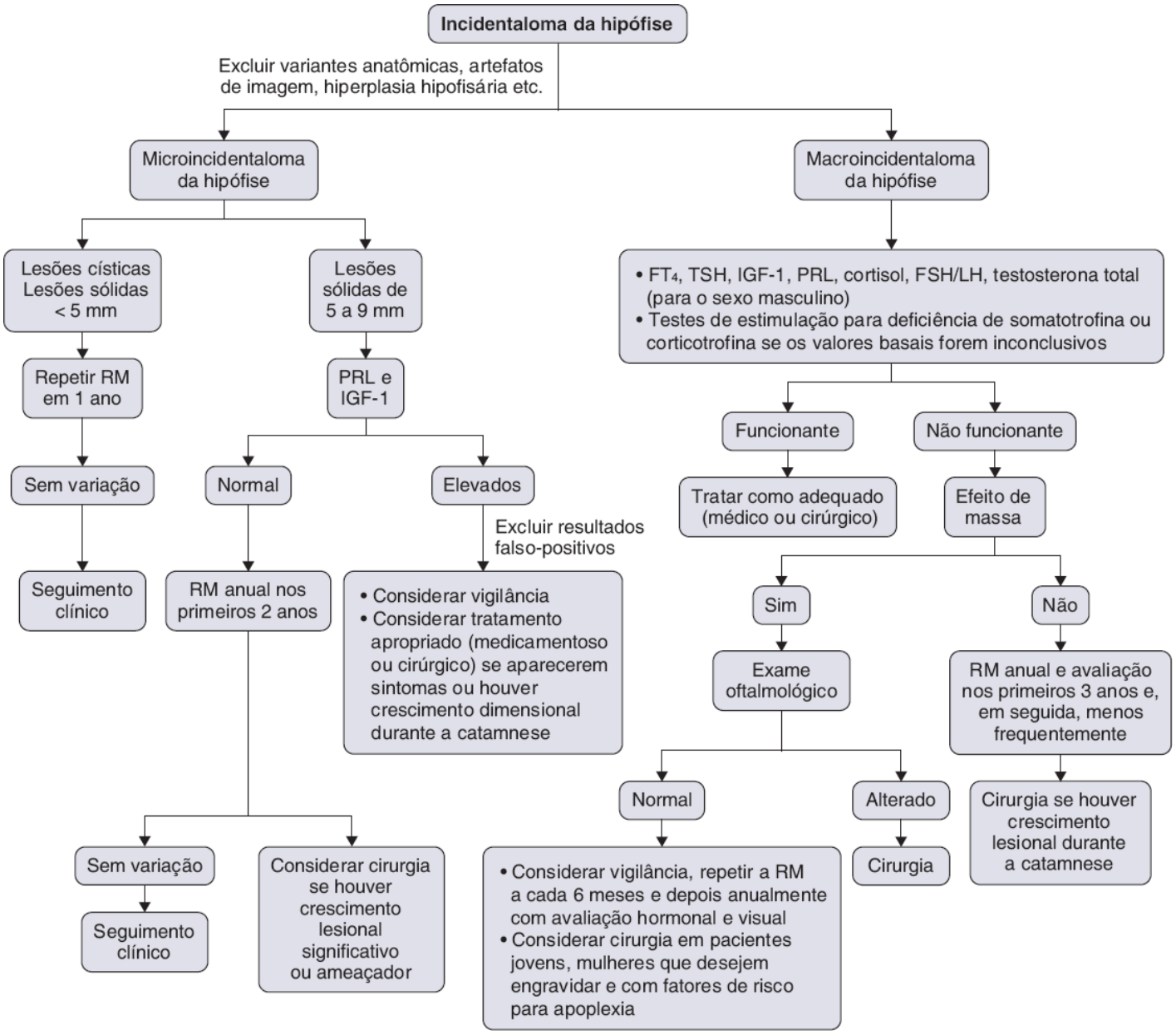


Figura 10.20 Fluxograma para investigação e manejo do incidentaloma hipofisário. PRL: prolactina; FSH: hormônio foliculestimulante; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; LH: hormônio luteinizante; TSH: hormônio tireoestimulante. RM: ressonância magnética; FT_4: T_4 livre.

As sugestões para pacientes com lesões não associadas à hipersecreção hormonal são as seguintes:

- Lesões de 2 a 4 mm de diâmetro: não realizar mais testes, pois não parecem afetar o seguimento
- Lesões de 5 a 9 mm de diâmetro: realização de RM da hipófise anualmente durante 2 anos; se a lesão permanecer estável nesse período, a frequência pode ser reduzida para bianual até os 6 anos e, depois, de 5 em 5 anos.

Quadro 10.5 Diagnóstico imuno-histoquímico dos tumores em adultos.

Tipo de tumor	Frequência
Adenoma – FSH e/ou LH	9 (45%)
Adenomas de células nulas	5 (25%)
Adenoma – FSH, prolactina e TSH	1 (5%)
Adenoma – prolactina	1 (5%)
Adenoma – somatotrofina	1 (5%)

Meningioma papilífero	1 (5%)
Astrocitoma pilocítico	1 (5%)
Hipófise normal	1 (5%)

Adaptado de Esteves et al., 2015.[11]

Em conclusão, os incidentalomas hipofisários irão continuar a ser diagnosticados e com maior frequência. São necessários estudos multicêntricos que respondam a algumas questões aqui suscitadas e para as quais necessitamos de mais dados.

Resumo

Lesões na região selar clinicamente inaparentes são demonstradas por meio da ressonância magnética ou tomografia computadorizada em pelo menos 10% da população adulta submetida a exames de imagem na investigação; sobretudo de sintomas neurológicos inespecíficos, cefaleia ou traumatismo craniano. De longe, os adenomas hipofisários são a causa mais comum de incidentalomas hipofisários em adultos, sendo responsáveis por 70 a 80% dos casos em coortes neurorradiológicas e cirúrgicas, seguidos por cistos da bolsa de Rathke e craniofaringiomas. Já no nosso grupo pediátrico, a hiperplasia hipofisária foi a etiologia mais prevalente (cerca de 30% dos casos). Na avaliação clínica de paciente com incidentaloma, é indispensável uma história clínica cuidadosa e um exame físico completo. Além disso, fazemos uma avaliação laboratorial procurando excluir hiperfunção e hipofunção hipofisária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L et al. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:894-04.
2. Feldkamp J, Santen R, Harms E et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – results of a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 51:109-13.
3. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. J Neurosurg. 2006; 104:884-91.
4. Soule SG, Jacobs HS. The evaluation and management of subclinical pituitary disease. Postgrad Med J. 1996; 72:258-62.
5. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N et al. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. Radiology. 1994; 193:161-4.
6. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:151-71, xi.
7. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. N Engl J Med. 2007; 357:1821-8.
8. Peyster RG, Adler LP, Viscarello RR et al. CT of the normal pituitary gland. Neuroradiology. 1986; 28:161-5.
9. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. Ann Intern Med. 1994; 120:817-20.
10. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W et al. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. AJNR Am J Neuroradiol. 1994; 15:675-9.
11. Esteves C, Neves C, Augusto L et al. Pituitary incidentalomas: analysis of a neuroradiological cohort. Pituitary. 2015; 18:777-81.
12. Souteiro P, Maia R, Santos-Silva R et al. Pituitary incidentalomas in paediatric age are different from those described in adulthood. Pituitary. 2019; 22:124-8.
13. Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF et al. Management of endocrine disease: Pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. Eur J Endocrinol. 2016; 175:R171-84.
14. Chanson P, Daujat F, Young J et al. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:3009-15.
15. Zee CS, Go JL, Kim PE et al. Imaging of the pituitary and parasellar region. Neurosurg Clin N Am. 2003; 14:55-80, vi.
16. Dietemann JL, Cromero C, Tajahmady T et al. CT and MRI of suprasellar lesions. J Neuroradiol. 1992; 19:1-22.
17. Barbosa AP, Varela A, Carvalho D et al. Craniopharyngiomas. Clinicopathological aspects in different age groups. Acta Med Port. 2002; 15:123-9.
18. Riva G, Meli GA, Chiaramonte R et al. Imaging of Rathke's cleft cysts: criteria for a differential diagnosis. Neuroradiol J. 2007; 20:617-21.
19. Dubuisson AS, Stevenaert A, Martin DH et al. Intrasellar arachnoid cysts. Neurosurgery. 2007; 61:505-13; discussion 13.
20. Khan AB, Goethe EA, Hadley CC et al. Infundibular epidermoid cyst: case report and systematic review. World Neurosurg. 2019; 130:110-4.
21. Pan YB, Sun ZL, Feng DF. Intrasellar dermoid cyst mimicking pituitary apoplexy: A case report and review of the literature. J Clin Neurosci. 2017; 45:125-8.
22. MacFarlane MR, Soule SS, Hunt PJ. Intraosseous lipoma of the body of the sphenoid bone. J Clin Neurosci. 2005; 12:105-8.

23. Lemos MC, Gomes L, Bastos M et al. PROP1 gene analysis in Portuguese patients with combined pituitary hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65:479-85.
24. Huisman TA, Fischer U, Boltshauser E et al. Pituitary duplication and nasopharyngeal teratoma in a newborn: CT, MRI, US and correlative histopathological findings. Neuroradiology. 2005; 47:558-61.
25. Aihara Y, Chiba K, Eguchi S et al. Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma. Neurol Med Chir (Tokyo). 2018; 58:1-9.
26. Sharma MC, Arora R, Mahapatra AK et al. Intrasellar tuberculoma--an enigmatic pituitary infection: a series of 18 cases. Clin Neurol Neurosurg. 2000; 102:72-7.
27. Halbauer DJ, Mészáros I, Dóczi T et al. Rare sellar region tumors. Pathol Oncol Res. 2003; 9:134-7.
28. Agyei JO, Lipinski LJ, Leonardo J. Case report of a primary pituitary abscess and systematic literature review of pituitary abscess with a focus on patient outcomes. World Neurosurg. 2017; 101:76-92.
29. Abushamat LA, Kerr JM, Lopes MBS et al. Very unusual sellar/suprasellar region masses: A review. J Neuropathol Exp Neurol. 2019 May 20 [Online ahead of print].
30. Fetcko K, Dey M. Primary central nervous system germ cell tumors: a review and update. Med Res Arch. 2018; 6:1719
31. Haque F, Zahid M, Ahmad SA et al. Synchronous germinomas in the pineal and suprasellar region. Indian Pediatr. 2005; 42:376-9.
32. Castle-Kirszbaum M, Goldschlager T, Ho B et al. Twelve cases of pituitary metastasis: a case series and review of the literature. Pituitary. 2018; 21:463-73.
33. Inoue H, Kawano T, Ohmori Y et al. Internal carotid artery aneurysms diagnosed after stereotactic radiosurgery for a growth hormone-secreting pituitary adenoma: a case report and literature review. Acta Neurochir (Wien). 2019; 161:1191-5.
34. Agha A, Phillips J, O'Kelly P et al. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. Am J Med. 2005; 118:1416.
35. Kawai K, Aoki M, Nakayama H et al. Posterior pituitary hematoma in a case of posttraumatic diabetes insipidus. Case report. J Neurosurg. 1995; 83:368-71.
36. De Herder WW, Lamberts SW. Imaging of pituitary tumours. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1995; 9:367-89.
37. Miljic D, Manojlovic-Gacic E, Skender-Gazibara M et al. All that glitters on PET is not cancer! 18F-deoxy-glucose avidity versus tumor biology: pituitary incidentaloma in a survivor of two previous unrelated malignancies. Endokrynol Pol. 2017; 68:352-9.
38. Currie GM, Trifunovic M, Kiat H et al. Pituitary incidentaloma found on O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET. J Nucl Med Technol. 2014; 42:218-22.
39. Reincke M, Allolio B, Saeger W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? JAMA. 1990; 263:2772-6.
40. Imran SA, Yip CE, Papneja N et al. Analysis and natural history of pituitary incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2016; 175:1-9.
41. Sanno N, Oyama K, Tahara S et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. Eur J Endocrinol. 2003; 149:123-7.
42. Sriphrapradang C, Srichomkwun P, Refetoff S et al. A novel thyroid hormone receptor beta gene mutation (G251V) in a thai patient with resistance to thyroid hormone coexisting with pituitary incidentaloma. Thyroid. 2016; 26:1804-6.
43. Czihal M, Banafsche R, Hoffmann U et al. Vascular compression syndromes. Vasa. 2015; 44:419-34.
44. Karavitaki N, Collison K, Halliday J et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67:938-43.
45. Fernandez-Balsells MM, Murad MH et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:905-12.
46. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:101268.
47. Wade AN, Baccon J, Grady MS et al. Clinically silent somatotroph adenomas are common. Eur J Endocrinol. 2011; 165:39-44.
48. Karavitaki N, Ansorge O, Wass JA. Silent corticotroph adenomas. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1314-8.
49. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. Eur J Endocrinol. 2007; 156:217-24.
50. King JT Jr., Justice AC, Aron DC. Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:3625-32.

11

Tireotropinomas | Diagnóstico e Tratamento

Lucio Vilar • Luiz Augusto Casulari • Renan Magalhães Montenegro • Luciana Ansaneli Naves

INTRODUÇÃO

Adenomas hipofisários secretores de hormônio tireoestimulante (TSHomas), também chamados tireotropinomas, são uma rara causa de hipertireoidismo.[1] Eles se caracterizam por uma secreção autônoma de TSH que não responde ao *feedback* negativo exercido pelos hormônios da tireoide (HT). A hiperestimulação contínua do TSH sobre a tireoide leva à hipersecreção de T_4 e T_3, sendo essa condição classificada como "hipertireoidismo central".[2,3]

O uso rotineiro de ensaios imunométricos ultrassensíveis para a dosagem do TSH, juntamente com a medição de T_4 e T_3 livres circulantes (FT_4 e FT_3), melhorou significativamente o diagnóstico de TSHomas, possibilitando o reconhecimento dos pacientes com a secreção de TSH não suprimido na presença de altos níveis de FT_4 e FT_3.[2,4] Esses achados bioquímicos também são registrados em indivíduos com resistência aos hormônios tireoidianos (RHT).[5]

Classicamente, os TSHomas eram diagnosticados na fase de macroadenoma invasivo, considerados de difícil cura. Entretanto, o advento dos ensaios imunométricos ultrassensíveis, realizados rotineiramente como teste de primeira linha da função tireoidiana, tem possibilitado não somente um significativo aumento no número de casos da doença, mas também seu diagnóstico em um estágio mais precoce.[1,4]

TSHomas são uma doença rara,[4] embora o número de casos notificados tenha triplicado na última década. Eles respondem por 0,5 a 2% de todos os tumores hipofisários e têm prevalência estimada de um a dois casos por milhão de habitantes.[1,4] No entanto, esses números parecem estar subestimados. Dados de um estudo sueco (*Swedish Pituitary Registry*) demonstraram um aumento da incidência de TSHomas ao longo do tempo (de 0,05 por 1 milhão por ano, entre 1990 e 1994, para 0,26 por 1 milhão por ano entre 2005 e 2009). A prevalência na Suécia em 2010 foi de 2,8 por milhão de habitantes.[6]

Até recentemente, havia 536 casos de TSHomas registrados na literatura, com adenomas "mistos" (TSH/hormônio de crescimento [GH], TSH/prolactina [PRL] e TSH/hormônio luteinizante [LH]/hormônio foliculestimulante [FSH]) sendo observados em 42% dos tumores submetidos à avaliação imuno-histoquímica.[7] A cossecreção mais frequente é com GH, seguida da PRL.[3,7] Beck-Peccoz et al.[3] compilaram 470 casos cujas características patológicas estão resumidas no Quadro 11.1.[3]

TSHomas são quase sempre esporádicos,[1-3,7,8] mas já foram descritos como parte da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1)[9] e em um único paciente com adenoma hipofisário familiar isolado (FIPA) e mutação da proteína aril-hidrocarbono (AIP).[10] A presença de TSHoma foi relatada em idades variando de 8 a 84 anos;[1,3,4,11,12] no entanto, a maioria dos pacientes é diagnosticada na quinta e sexta décadas de vida. Os TSHomas ocorrem com igual frequência em homens e mulheres,[1-4,7] em contraste com a predominância feminina observada em outros distúrbios tireoidianos.[13] Em uma série brasileira com 11 pacientes (9 macroadenomas) de idade entre 18 e 80 anos, houve um atraso médio de 6 anos na confirmação diagnóstica, variando de 0,5 a 25 anos (mediana de 2 anos).[12]

ASPECTOS PATOLÓGICOS

As células secretoras de TSH representam menos de 5% das células da hipófise anterior, o que pode explicar a raridade dos TSHomas.[2,3] A maioria dos TSHomas (cerca de 60 a 70%) secretam apenas TSH, muitas vezes acompanhado de hipersecreção desequilibrada da subunidade alfa dos hormônios glicoproteicos (α-GSU).[3,7] Curiosamente, foi demonstrado que TSHomas são compostos por dois tipos de células diferentes: um secretor apenas de α-GSU e um cossecretor de α-

GSU e TSH (adenomas mistos de TSH/α-GSU).[14] A presença de um adenoma misto de TSH/α-GSU é sugerida pelo achado de uma razão molar α-GSU/TSH extremamente alta e/ou pela observação de respostas dissociadas do TSH e da α-GSU ao hormônio liberador de tireotrofina (TRH).[3,7]

Quadro 11.1 Características patológicas de 470 casos de tireotropinomas (TSHomas) "puros" e "mistos".

Casos	Quantidade	Percentual do total
Total de TSHomas	470	100
TSHomas puros	332	70,6
TSHomas com hipersecreção associada (TSHomas mistos)	138	29,4
• TSH/GHomas	83	17,7
• TSH/PRLomas	47	10,0
• TSH/FSH/LHomas	8	1,7

TSH/GHomas: adenomas hipofisários secretores de TSH e GH; TSH/PRLomas: adenomas hipofisários secretores de TSH e PRL; TSH/FSH/LHomas: adenomas hipofisários secretores de TSH, FSH e LH. Adaptado de Beck-Peccoz et al., 2019.[3]

Cossecreção de TSH com outros hormônios da hipófise anterior é encontrada em cerca de 30% dos pacientes com TSHomas (ver Quadro 11.1).[2,3] Hipersecreção de GH e/ou PRL, resultando em acromegalia e/ou síndrome de amenorreia/galactorreia, são as associações mais frequentes.[2,3] Isso pode ser decorrente do fato de que células somatotróficas e lactotróficas compartilham com os tireotrofos fatores de transcrição em comum, como Prop-1 e Pit-1.[14,15]Rara é a ocorrência de adenoma misto de TSH/gonadotrofina, enquanto nenhuma associação com a hipersecreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) foi documentada até o momento, provavelmente em função da origem distante das linhagens corticotróficas e tireotróficas.[3] Convém ressaltar que já foram relatados TSHomas clínica e bioquimicamente silenciosos.[16] Além disso, há poucos relatos da concomitância do TSHoma com tireoidite de Hashimoto[17] e doença de Graves.[18,19] Carcinomas hipofisários secretores de TSH são extremamente raros.[20]

A maioria dos TSHomas relatados na literatura foram diagnosticados na fase de macroadenoma e mostravam invasividade localizada ou difusa nas estruturas circundantes, especialmente para a dura-máter e os ossos.[1,7,21,22] Extensão supra e/ou parasselar estava presente na maior parte dos casos. A ocorrência de macroadenomas invasivos é particularmente alta em pacientes com ablação tireoidiana prévia por cirurgia ou radioiodo, devido a um equivocado diagnóstico de hipertireoidismo primário (Figura 11.1).[2,4]Supostamente, a perda do *feedback* negativo dos HT sobre os tireotrofos aumentaria a capacidade de o tumor crescer; daí a grande importância de um adequado diagnóstico precoce do TSHoma.[1,3]

Microadenomas, com diâmetro < 1 cm, foram registrados em menos de 15% dos casos antes de 1996.[7] Contudo, sua prevalência tem aumentado progressivamente devido ao aprimoramento dos ensaios para a dosagem do TSH e à maior conscientização entre endocrinologistas e clínicos gerais. Em particular, em séries mais recentes, até 30% dos TSHomas eram microadenomas.[3,7,8]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com TSHoma apresentam sinais e sintomas de hipertireoidismo, perda de visão, defeitos do campo visual e/ou perda da função da hipófise anterior, que estão relacionados com a compressão do adenoma nas estruturas anatômicas circundantes (Figura 11.2).[1-3,7] No passado, quando o TSH era dosado por métodos com sensibilidade muito baixa, muitos pacientes eram erroneamente diagnosticados como portadores de hipertireoidismo primário (doença de Graves), e cerca de um terço recebia tratamento inadequado, com ablação tireoidiana por tireoidectomia e/ou iodo radioativo.[2,4,7] Uma verdadeira coexistência de doença de Graves e TSHoma foi relatada em poucos pacientes.[18,19]

As características clínicas do hipertireoidismo são geralmente mais brandas do que o esperado, provavelmente devido à duração longa da doença. Além disso, vários pacientes não tratados com TSHoma foram descritos como clinicamente eutireóideos.[3,23] Por outro lado, formas mais graves, com crise tireotóxica, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca ou episódios típicos de paralisia periódica hipocalêmica, já foram relatadas.[1,24] Curiosamente, características do hipertireoidismo podem ser ofuscadas por aquelas de acromegalia nos pacientes com adenomas mistos (TSH/GH).[1,3,24] Mais uma vez, esse achado ressalta a importância da medição sistemática de TSH e FT_4 em pacientes com tumor de hipófise, a fim de excluir hiper ou hipotireoidismo central.[3]

A presença de bócio é frequente, mesmo nos pacientes com tireoidectomia parcial anterior, uma vez que resíduos de tecido tireoidiano podem voltar a crescer em consequência da hiperestimulação pelo TSH. Pode ocorrer bócio uni ou multinodular (cerca de 72% dos casos notificados), mas a progressão para a autonomia funcional parece ser rara.[3,25] Carcinomas diferenciados foram documentados em vários pacientes, sugerindo um possível papel da hipersecreção de TSH no desenvolvimento de tumores tireoidianos.[3,26] Assim, indivíduos com nódulos devem ser submetidos a avaliação ultrassonográfica periódica e, se necessário, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF).[3] Existem relatos de pacientes que desenvolveram a doença de Graves após a cirurgia hipofisária, enquanto outros apresentaram exoftalmia bilateral devido à coexistente tireoidite autoimune. Exoftalmia unilateral pode ocorrer por invasão da órbita pelo TSHoma (Figura 11.3).[2-4]

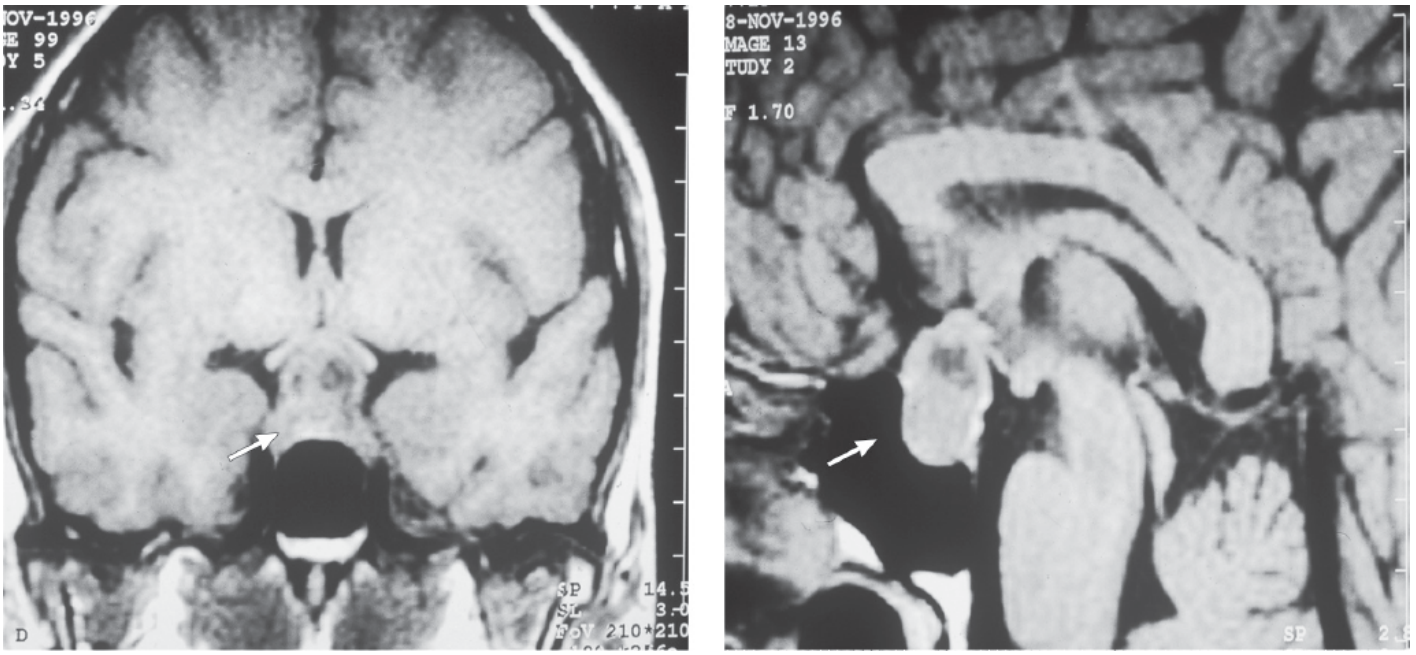


Figura 11.1 Macroadenoma secretor de TSH (*setas*) com extensão suprasselar (comprimindo o quiasma óptico) e parasselar em um homem de 46 anos de idade, com sintomas de cefaleia e disfunção erétil.

Distúrbios menstruais estão presentes em um terço dos casos relatados, principalmente nos adenomas mistos (TSH/PRL).[3,4] Hipogonadismo central, atraso da puberdade e diminuição da libido foram também encontrados em alguns pacientes com TSHomas e/ou adenomas mistos (TSH/FSH). Hipopituitarismo parcial ou total foi observado em cerca de 1/4 dos casos, e cefaleia foi relatada em 20 a 25% dos pacientes, enquanto defeitos do campo visual estão presentes em cerca de 50% dos casos (ver Figura 11.2).[2-4]

Um recente estudo mostrou alta frequência de fraturas vertebrais radiológicas em pacientes com TSHomas (59,1%), contra 22,7% naqueles com adenomas não funcionantes.[27]

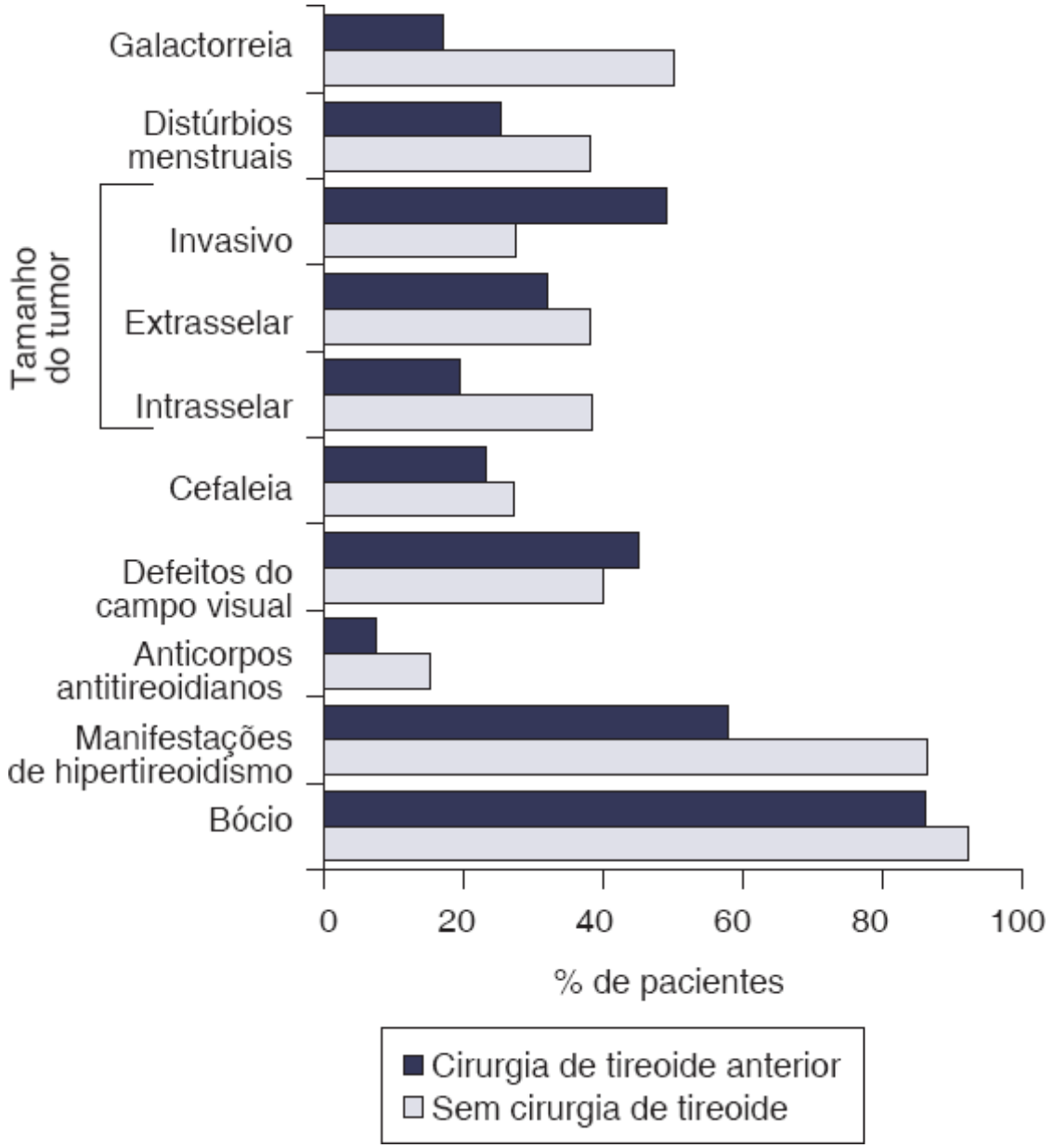


Figura 11.2 Manifestações clínicas em pacientes com adenomas secretores de TSH. Os pacientes foram divididos em duas categorias de acordo com a cirurgia de tireoide anterior. A presença de bócio é a regra, mesmo em indivíduos com tireoidectomia parcial. Características do hipertireoidismo podem ser ofuscadas por aquelas associadas a hipersecreção ou deficiência de outros hormônios hipofisários. Tumores invasivos são vistos em cerca de metade dos pacientes com tireoidectomia anterior e em 1/4 daqueles não tratados ($p < 0,01$).

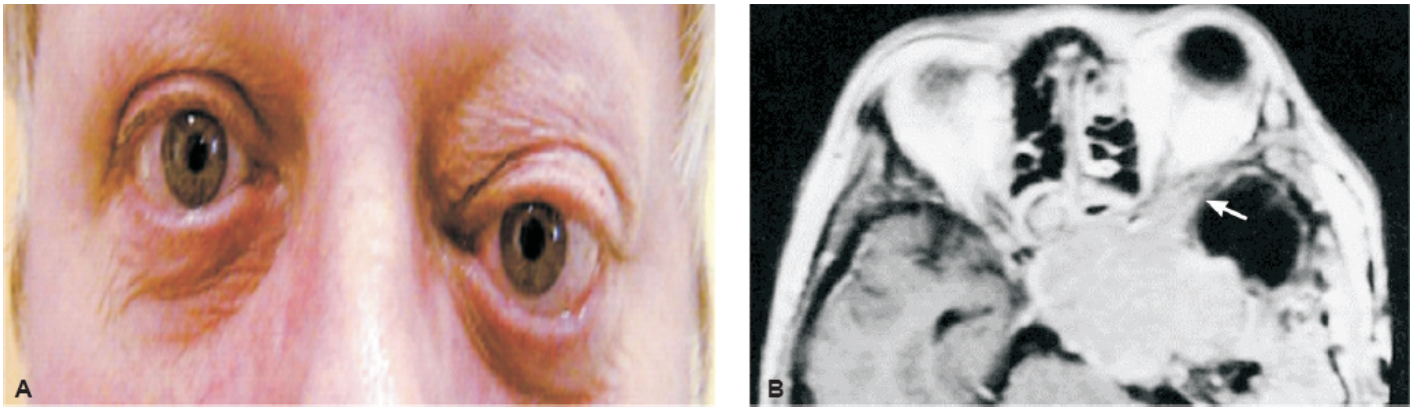


Figura 11.3 A. Exoftalmia unilateral. **B.** Ressonância magnética (corte axial) que mostra invasão da órbita e proptose à esquerda em um paciente com volumoso TSHoma (*seta*).

ACHADOS LABORATORIAIS

Altas concentrações de FT_4 e FT_3, na presença de níveis de TSH detectáveis, são os achados mais característicos do hipertireoidismo relacionado aos TSHomas.[1-4] Cerca de 30% dos pacientes com TSHoma e tireoide intacta se apresentam com níveis de TSH dentro dos limites normais.[1-3] Vale a pena mencionar que secreção cíclica de TSH, com alternância de hipertireoidismo e eutireoidismo, já foi descrita.[28]

Independentemente da ablação tireoidiana anterior, os níveis circulantes de α-GSU livre e a razão molar de α-GSU/TSH estão claramente elevados na maioria dos pacientes com TSHoma, devido à secreção desequilibrada da subunidade ou à presença de cossecreção pelo adenoma de TSH e α-GSU.[3,29] O cálculo da razão molar α-GSU/TSH aumenta a sensibilidade diagnóstica da dosagem hormonal; de fato, uma razão molar α-GSU/TSH acima de 1,0 se associou à presença de TSHoma.[4,7] No entanto, é preciso atentar ao fato de que produção aumentada de α-GSU pode ocorrer em outras situações, como em casos de gonadotropinomas, adenomas não funcionantes, tumores secretores de GH ou PRL, doença inflamatória intestinal, tumores carcinoides e menopausa.[3,29]

As determinações de vários parâmetros da ação periférica dos HT têm sido propostas para quantificar o grau de hipertireoidismo tecidual.[2-4] Alguns deles são medidos *in vivo* (taxa metabólica basal, intervalos de tempo sistólicos cardíacos, tempo do reflexo de "Aquiles"), e outros, *in vitro* (globulina ligadora de hormônios sexuais [SHBG], colesterol, enzima conversora da angiotensina, receptor solúvel da interleucina-2, osteocalcina, telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I [CTx] etc.). Na prática diária, os parâmetros dosados *in vitro* podem eventualmente ser úteis na distinção entre TSHomas e RHT.[1-3]

Localização do tumor

Assim como em outros tumores da região selar, a ressonância magnética (RM) é o método de imagem preferido para a visualização de um TSHoma.[1] A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução é a investigação alternativa no caso de contraindicações à RM, como pacientes com marca-passo. A maioria dos TSHomas já são diagnosticados no estágio de macroadenomas, e vários graus de extensão suprasselar ou invasão do seio esfenoidal são observados em dois terços dos casos (ver Figura 11.3).[1,3] Contudo, microadenomas têm sido relatados com frequência cada vez maior, representando cerca de 15 a 30% de todos os casos registrados em séries clínicas e cirúrgicas.[1,3,6,8] A cintilografia hipofisária[111] In-pentetreotide (OctreoScan®) é eficaz para localizar TSHomas que expressam receptores da somatostatina.[3,7,30,31] No entanto, a especificidade do OctreoScan® é baixa, uma vez que imagens positivas podem ser vistas em casos de tumores hipofisários diversos, secretores ou não.[1,3]

Finalmente, TSHomas podem muito raramente ter localização ectópica, havendo na literatura cinco relatos de tumores que surgiram na nasofaringe.[4,32]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial dos TSHomas é com a RHT, já que ambas as condições cursam com elevação dos HT e do TSH não suprimido (normal ou elevado), caracterizando um hipertireoidismo cental.[4,5] A RHT resulta, na maioria das vezes, de mutação no gene do receptor β dos HT.[5] Nessa distinção, diferentes parâmetros podem ser considerados, conforme resumido no Quadro 11.2.[3,5,33] A existência de sinais e sintomas neurológicos da expansão de massa intracraniana (distúrbios visuais, cefaleia) ou características clínicas da hipersecreção concomitante de outros hormônios hipofisários (acromegalia, galactorreia/amenorreia) aponta para a presença de um TSHoma.[3,33] Alterações selares à RM ou à TC fortemente apoiam o diagnóstico; no entanto, essa distinção pode ser difícil quando o adenoma é muito pequeno ou, no caso de imagem conflitante, como uma sela vazia. Além disso, a possibilidade de um incidentaloma hipofisário deve sempre ser considerada, devido a sua elevada prevalência. Na experiência do grupo do Prof. Beck-Peccoz em Milão, cerca de 20% dos portadores da RHT tinham alguma lesão hipofisária à RM.[1-4]

Quadro 11.2 Diagnóstico diferencial entre adenomas secretores de TSH (TSHomas) e resistência aos hormônios da tireoide (RHT). Somente os indivíduos com tireoide intacta foram levados em conta. Os dados são coletados de pacientes acompanhados no nosso Instituto e são expressos como média ± desvio padrão (DP).

Parâmetro	TSHomas	RTH	*p*
Razão feminino/masculino	1,3	1,4	ns
Casos familiares (%)*	0	85	< 0,0001

TSH (mU/ℓ)	3,0 ± 0,4	2,3 ± 0,3	ns
FT_4 (pmol/ℓ)	38,8 ± 3,9	31,2 ± 2,3	ns
FT_3 (pmol/ℓ)	14,0 ± 1,2	11,3 ± 0,8	ns
Lesões à TC ou à RM (%)	99	23	< 0,0001
Mutações no gene do THRβ (%)	0	84	< 0,0001
Níveis elevados da subunidade α (%)	69	2	< 0,0001
Razão molar subunidade α/TSH > 1 (%)	81	2	< 0,0001
Níveis elevados de SHBG e/ou CTx (%)	90	8	< 0,0001
Resposta diminuída do TSH ao teste do TRH (*cutoff* de 3 mU/ℓ em homens e 5 mU/ℓ em mulheres) (%)	87	2	< 0,0001
Resposta anormal do TSH ao teste de supressão com T_3 (%)**	100	100**	ns
Redução/normalização do FT_4/FT_3 durante a terapia com análogos somatostatínicos de longa ação (%)	92	0	< 0,0001

*Excluindo as três famílias com MEN-1 relatadas na literatura. **Teste de Werner (80 a 100 mg de T_3por 8 a 10 dias). Respostas quantitativamente normais ao T_3, ou seja, completa inibição dos níveis de TSH basais e estimulados pelo TRH nunca foi relatada em ambos os grupos de pacientes. Embora anormal em termos quantitativos, a resposta do TSH ao teste de supressão com T_3 foi qualitativamente normal em 45/47 pacientes com RHT. ns: não significativo; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; THRβ: receptor beta dos hormônios tireoidianos; CTx: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais. (Adaptado de Beck-Peccoz et al., 2015).[4]

Diferenças significativas de idade, sexo, ablação prévia de tireoide, níveis de TSH ou concentrações dos hormônios tireoidianos livres não foram observadas entre os pacientes com TSHomas e aqueles com RHT.[2,3,5] No entanto, a história familiar aponta para o diagnóstico de RHT, devido à raridade de TSHomas na família.[5] Falta de resposta aos testes de estímulo do TRH e/ou supressão com T_3 favorece a presença de um TSHoma.[3,5]

Em um estudo, a administração crônica de octreotide LAR causou uma diminuição acentuada dos níveis de FT_3 e FT_4 em sete dos oito pacientes com TSHomas avaliados, sem haver, contudo, resposta nos quatro casos de RHT.[34] Assim, a administração de análogos de somatostatina (SA; do inglês, *somatostatin analogues*) de ação prolongada por pelo menos 2 meses pode ser útil no diagnóstico diferencial em casos problemáticos de hipertireoidismo central.[3,34]

Índices da ação dos HT nos tecidos (tais como os níveis de SHBG ou CTx) encontram-se elevados na maioria dos pacientes com TSHoma, devido ao hipertireoidismo, enquanto são geralmente normais/baixos na RHT.[5] As exceções são os resultados de níveis de SHBG normais em pacientes com adenomas mistos GH/TSH, devido à ação inibitória do GH sobre a síntese e secreção de SHBG, bem como elevação da SHBG em portadores da RHT tratados com estrogênio ou mostrando profundo hipogonadismo.[3-5] A análise genética do gene do TRβ pode ser útil no diagnóstico diferencial, visto que mutações do TRβ no DNA leucocitário apenas foram observadas em pacientes com RHT (presentes em cerca de 85% dos casos).[5,35]

TRATAMENTO E DESFECHO

A ressecção cirúrgica é a terapia recomendada para TSHomas, com o objetivo de remover o tecido neoplásico e restaurar a função normal da hipófise/tireoide.[33] Se a cirurgia for contraindicada ou recusada, bem como no caso de falha cirúrgica, a radioterapia hipofisária e/ou o tratamento médico com análogos da somatostatina são duas alternativas válidas.[3,33]

Cirurgia transesfenoidal

Na maior série já publicada (n = 90), remoção completa do tumor com restauração do eutireoidismo foi alcançada em 76 pacientes (84%), incluindo todos os 16 (100%) com microadenomas e 60 (81%) dos 74 com macroadenomas.[36] Uma recente revisão sistemática e metanálise, que incluiu 23 artigos e 536 pacientes com TSHomas, mostrou remissão bioquímica em 70% dos casos e taxa global de retirada tumoral completa de 54% (87% com microadenomas, 49% com macroadenomas e 16% com tumores que invadiam o seio cavernoso).[7] Desse modo, a remoção parcial (cirurgia de *debulking*) deve ser considerada para pacientes com tumores muito volumosos ou muito invasivos, os quais, subsequentemente, devem receber radioterapia ou tratamento com SA.[33]

Antes da cirurgia, deve-se tentar restaurar o hipertireoidismo com antitireoidianos de síntese (ou análogos da somatostatina) e propranolol.[33]

Após a cirurgia, pode ocorrer hipopituitarismo parcial ou completo. Avaliação da função hipofisária, particularmente a secreção de ACTH, deve ser cuidadosamente realizada logo após a cirurgia, e a terapia de substituição hormonal, iniciada, se necessário.[2-4,33]

Tratamento medicamentoso

Embora o diagnóstico precoce aumente a taxa de cura cirúrgica de TSHomas, vários pacientes necessitam de tratamento medicamentoso, a fim de controlar o hipertireoidismo.[3,33] A opção de escolha consiste nos análogos da somatostatina (SA) visto que a somatostatina inibe a secreção não somente do GH, mas também do TSH.[33] Receptores somatostatínicos (SSTR) subtipos 1, 2, 3 e 5 são encontrados nos TSHomas, com predomínio dos SSTR2.[33] O tratamento com AS (octreotide e lanreotide) possibilita redução da secreção de TSH e da α-GSU em quase todos os casos, com a restauração do estado eutireóideo na maioria deles.[2,33] Em alguns casos, a inibição tumoral da secreção de TSH pode ser tão intensa que pode até levar a hipotireoidismo central. Durante o tratamento com SA, redução tumoral ocorre em cerca de 50% dos pacientes, e melhora da visão, em 75%.[3,7,8] Resistência ao tratamento com octreotide foi documentada em alguns casos. Pacientes em uso de SA têm de ser cuidadosamente monitorados quanto aos efeitos colaterais indesejáveis, tais como colelitíase e intolerância a carboidratos, que podem surgir.[1,3,34]

Devido à elevada eficácia dos SA, alguns autores sugerem seu uso como terapia inicial dos TSHomas, particularmente em casos de macroadenomas invasivos.[37,38] Contudo, a maioria defende reservar seu uso para casos de falha cirúrgica.[33,36] O tratamento pré-operatório com SA pode ser útil para reduzir os sinais e sintomas da tireoide, bem como o tamanho do adenoma.[39,40] Agonistas dopaminérgicos, em especial a cabergolina, já foram empregados, com resultados variáveis, em alguns pacientes com TSHomas, sendo os melhores desfechos com adenomas mistos TSH/PRL.[41,42]

Radioterapia

A dose recomendada é de, no mínimo, 45 Gy fracionados, com 2 Gy por dia, ou 10 a 25 Gy em dose única, se a radioterapia estereotáxica *gamma-knife* estiver disponível e o tumor não for muito próximo do quiasma óptico.[33,43] Na metanálise de Cossu et al.,[7] a radioterapia, como terapia adjuvante da cirurgia, propiciou normalização da função tireoidiana em 66% dos pacientes tratados.

Outros tratamentos

Em caso de falha cirúrgica e na presença de hipertireoidismo com risco à vida, a tireoidectomia total ou ablação da tireoide com iodo radioativo podem ser consideradas.[3,33]

CRITÉRIOS DE CURA E ACOMPANHAMENTO

Retirada completa do TSH-oma leva à resolução do hipertireoidismo. No entanto, normalização dos hormônios tireoidianos livres ou dos índices de ação periférica dos mesmos (SHBG, CTx etc.) não significa remoção completa ou destruição de células tumorais, uma vez que a remissão clínica transitória acompanhada pela normalização da função tireoidiana é possível.[28] A resolução das anormalidades neurorradiológicas específicas é confusa, uma vez que a imagem hipofisária realizada logo após a cirurgia é, muitas vezes, difícil de interpretar. O critério de normalização do TSH circulante não é aplicável a pacientes previamente tireoidectomizados, e até 26% destes têm valores basais normais de TSH. Os níveis de TSH indetectáveis 1 semana após a cirurgia provavelmente indicam adenomectomia completa, desde que o tratamento do hipertireoidismo pré-cirúrgico tenha sido interrompido antes da cirurgia.[3,8] O teste mais sensível e específico para documentar a remoção completa do adenoma permanece sendo, na ausência de contraindicações, o teste de

supressão de T_3.[3,4] De fato, apenas os pacientes em quem a administração T_3 inibe completamente a secreção basal e estimulada (pelo TRH) de TSH parecem ser verdadeiramente curados (Quadro 11.3).[2-4]

Quadro 11.3 Critérios de avaliação dos resultados do tratamento cirúrgico.

Critérios	Comentários
Remissão cíclica das manifestações do hipertireoidismo	• Remissão pode ser transitória • Mau valor preditivo
Desaparecimento das manifestações neurológicas (imagem de adenoma, defeitos nos campos visuais, cefaleia)	• Remissão pode ser transitória • Mau valor preditivo
Normalização dos níveis circulantes de FT_4 e FT_3	• Remissão pode ser transitória • Mau valor preditivo
Normalização dos níveis circulantes de TSH	• Não aplicável a pacientes com TSH normal • Mau valor preditivo
TSH indetectável 1 semana após a neurocirurgia	• Aplicável aos pacientes hipertireóideos que pararam o tratamento pelo menos 10 a 20 dias antes da cirurgia • Bom valor prognóstico
Teste de supressão com T_3 positivo, com TSH indetectável e falta de resposta a TRH ao fim do teste	• Ótimos sensibilidade/especificidade e valor preditivo • Teste contraindicado em idosos e em pessoas com distúrbios cardíacos

Não existem dados relatados sobre as taxas de recorrência de TSHoma em pacientes considerados curados após cirurgia ou radioterapia. No entanto, a recorrência do adenoma não parece ser frequente, pelo menos nos primeiros anos após a cirurgia bem-sucedida.[3,33] Em geral, o paciente deve ser avaliado clínica e bioquimicamente 2 ou 3 vezes no primeiro ano de pós-operatório e, em seguida, todos os anos. Imagem hipofisária deve ser realizada a cada 2 ou 3 anos, mas deve ser feita prontamente sempre que ocorrer aumento do TSH e/ou dos HT, ou caso sintomas clínicos venham a surgir.[33]

Resumo

Adenomas hipofisários secretores de TSH (tireotropinomas [TSHomas]) são os tumores hipofisários mais raros (1 a 3%), e até recentemente havia 536 casos registrados na literatura. No entanto, sua incidência quase triplicou nas últimas 3 décadas, possivelmente pelo desenvolvimento de ensaios mais sensíveis para dosar o TSH e o aperfeiçoamento dos exames de imagem hipofisários. A maioria são macroadenomas (cerca de 70%), muitos deles invasivos. A manifestação dos TSHomas é de um hipertireoidismo associado a valores elevados (cerca de 80% dos casos) ou normais do TSH, e muitas vezes os pacientes são erroneamente diagnosticados com hipertireoidismo primário (bócio nodular tóxico ou doença de Graves). O tratamento de escolha é a cirurgia (75 a 83% de sucesso). Para os casos não curados, a opção é a terapia com análogos da somatostatina, que propiciam normalização da função tireoidiana na maioria dos casos. Uma alternativa menos eficaz é a cabergolina. A radioterapia cura 37% dos casos dentro de 2 anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. J Endocrinol Invest. 2019; 42:1401-6.
2. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev. 1996; 17:610-38.
3. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2019 Jan 11.
4. Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L. TSH-producing adenomas. In: Jameson JL, DeGroot LJ (eds.). Endocrinology. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Pub; 2015. p. 266-74.
5. Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P et al. Resistance to thyroid hormone. In: Jameson LJ, DeGroot LJ (Eds.). Endocrinology, adult and pediatric. 7. ed. v. II. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015. pp. 1648-65.
6. Önnestam L, Berinder K, Burman P et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:626-35.
7. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. Pituitary. 2019;22:79-88.
8. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:2069-76.
9. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germline AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:E373-83.
10. Taylor TJ, Donlon SS, Bale AE et al. Treatment of a thyrotropinoma with octreotide-LAR in a patient with multiple endocrine neoplasia-1. Thyroid. 2010; 10:1001-7.
11. Nakayama Y, Jinguji S, Kumakura S et al. Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)-secretion pituitary adenoma in an 8-year-old boy: case report. Pituitary. 2012; 15:110-5.
12. Nazato DM, Abucham J. Diagnosis and treatment of TSH-secreting adenomas: review of a longtime experience in a reference center. J Endocrinol Invest. 2018; 41:447-54.
13. Socin HV, Chanson P, Delemer B et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. Eur J Endocrinol. 2003; 148:433-42.
14. Terzolo M, Orlandi F, Bassetti M et al. Hyperthyroidism due to a pituitary adenoma composed of two different cell types, one secreting alpha-subunit alone and another cosecreting alpha-subunit and thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72:415-21.
15. Pereira BD, Raimundo L, Mete O et al. Monomorphous plurihormonal pituitary adenoma of Pit-1 lineage in a giant adolescent with central hyperthyroidism. Endocr Pathol. 2016; 27:25-3.
16. Banerjee AK, Sharma BS, Kak VK. Clinically and biochemically silent thyrotroph adenoma with oncocytic change. Neurol India. 2000; 48:374-7.
17. Iskandar SB, Supit E, Jordan RM et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumor and Hashimoto's disease: a novel association. South Med J. 2003; 96:933-6.
18. Lee MT, Wang CY. Concomitant Graves hyperthyroidism with thyrotrophin-secreting pituitary adenoma. South Med J. 2010; 103:347-9.
19. Kamoun M, d'Herbomez M, Lemaire C et al. Coexistence of thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma and Graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2014; 3:60-4.
20. Lee W, Cheung AS, Freilich R. TSH-secreting pituitary carcinoma with intrathecal drop metastases. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:604-6.
21. Kon YC, Loh KC, Tambyah JA et al. Thyrotropin (TSH)-secreting pituitary macroadenoma with cavernous sinus invasion. Singapore Med J. 2001; 42:433-9.
22. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. J Neurooncol. 2001; 54:179-86.
23. Rabbiosi S, Peroni E, Tronconi GM et al. Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs. Thyroid. 2012; 22:1076-9.
24. Fujio S, Ashari, Habu M et al. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. Endocr J. 2014; 61:1131-6.
25. Abs R, Stevenaert A, Beckers A. Autonomously functioning thyroid nodules in a patient with a thyrotropin-secreting pituitary adenoma: possible cause-effect relationship. Eur J Endocrinol. 1994; 131:355-8.
26. Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S et al. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. Thyroid. 2015; 25:417-24.
27. Frara S, Losa M, Doga M et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in patients with TSH-secreting pituitary adenoma. Endocr Soc. 2018; 2:1089-99.
28. Okuma H, Hashimoto K, Ohashi T et al. A case of TSH-secreting pituitary adenoma with cyclic fluctuations in serum TSH levels. Endocr J. 2018; 65:737-46.
29. Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G. Glycoprotein hormone α-subunit in pituitary adenomas. Trends Endocrinol Metab. 1992; 3:41-5.
30. Yoshihara A, Isozaki O, Hizuka N et al. Expression of type 5 somatostatin receptor in TSH-secreting pituitary adenomas: a possible marker for predicting long-term response to octreotide therapy. Endocr J. 2007; 54:133-8.
31. Losa M, Magnani P, Mortini P et al. Indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography in patients with TSH-secreting pituitary adenomas: correlation with the effect of a single administration of octreotide on serum TSH levels. Eur J Nucl Med. 1997; 24:728-31.
32. Ortiz E, Peldoza M, Eduardo Monnier E et al. Ectopic pituitary adenoma of the TSH-secreting sphenoidal sinus with excellent response to somatostatin analogs. Theory of the embryogenesis and literature review from a clinical case. Steroids. 2020; 154:108535.

33. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013; 2:76-82.
34. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 62:176-81.
35. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:582-91.
36. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. J Neurosurg. 2014; 121:1462-73.
37. Gatto F, Grasso LF, Nazzari E et al. Clinical outcome and evidence of high ratepost-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy? Pituitary. 2015; 18:583-91.
38. Rimareix F, Grunenwald S, Vezzosi D et al. Primary medical treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas by first-generation somatostatin analogs: a case study of seven patients. Thyroid. 2015; 25:877-88.
39. Wallace IR, Healy E, Cooke RS et al. TSH-secreting pituitary adenoma: benefits of pre-operative octreotide. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2015; 2015:150007.
40. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H et al. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. Endocr J. 2015; 62:21-7.
41. Mulinda JR, Hasinski S, Rose LI. Successful therapy for a mixed thyrotropin-and prolactin-secreting pituitary macroadenoma with cabergoline. Endocr Pract. 1999; 5:76-9.
42. Mouton F, Faivre-Defrance F, Cortet-Rudelli C et al. TSH-secreting adenoma improved with cabergoline. Ann Endocrinol (Paris). 2008; 69:244-8.
43. Daousi C, Foy PM, MacFarlane IA. Ablative thyroid treatment for thyrotoxicosis due to thyrotropin-producing pituitary tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78:93-5.

12

Manejo dos Adenomas Hipofisários na Gestação

Raquel Soares Jallad • Andrea Glezer • Diane Belchior Paraiba • Marcello Delano Bronstein

INTRODUÇÃO

Os tumores hipofisários são responsáveis por 10 a 15% das neoplasias intracranianas. Eles frequentemente cursam com hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), levando a diminuição da libido, amenorreia e infertilidade. O efeito compressivo tumoral diretamente sobre as células gonadotróficas normais ou por desconexão hipotálamo-hipofisária, os tratamentos prévios (cirurgia e/ou radioterapia) e/ou presença de hiperprolactinemia associada são os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos com o HH.[1-3]

A gravidez em pacientes com adenoma hipofisário (AH) associa-se, de forma variável, a um maior risco de consequências adversas maternofetais, razão pela qual no passado essas pacientes eram aconselhadas a não engravidar. Com a melhora das técnicas de reprodução assistida, da acuidade diagnóstica e dos recursos terapêuticos, a gravidez tornou-se realidade para elas.[1-3] Ainda assim, gestantes com AH e gestantes com diagnóstico de AH durante a gravidez são consideradas de alto risco e requerem acompanhamento multidisciplinar, a fim de minimizar as complicações no período gravídico-puerperal.

Na gestação, as mudanças hormonais no eixo hipotálamo-hipofisário materno-fetal são parcialmente explicadas pela unidade materno-fetal da placenta, uma glândula temporária. Em um número limitado de pacientes, a gravidez pode representar alto risco, com contraindicação formal de gestação. Na ausência de contraindicações, o aconselhamento pré-concepção, a avaliação de risco materno-fetal e a revisão de medicamentos antes da concepção devem ser realizados a fim de se obter o controle da doença antes da concepção.

A avaliação clínica de potencial crescimento tumoral (cefaleia, alterações visuais, apoplexia) deve ser rotina no acompanhamento dessas gestantes. Em pacientes com microadenoma ou macroadenoma intrasselar, a avaliação deve ser realizada a cada 3 meses e, em pacientes com macroadenoma com extensão extrasselar, a cada 1 a 2 meses. A avaliação neuro-oftalmológica e/ou a ressonância magnética (RM) de hipófise sem gadolínio (preferencialmente após o 1º trimestre) deve ser realizada se houver quadro clínico sugestivo de crescimento tumoral.[4]

O manejo terapêutico dos AH durante a gravidez tem como base os relatos e séries de casos da literatura. Geralmente, gestantes são excluídas dos ensaios clínicos, razão pela qual a maioria das informações disponíveis acerca da segurança dos fármacos na gravidez provém de estudos em animais, de exposições inadvertidas durante a gravidez ou de relatos de casos. Desta forma, as decisões terapêuticas devem ser discutidas com a equipe multiprofissional, com a paciente e com seus familiares.

A cirurgia transesfenoidal fica reservada para as gestantes com quadro clínico grave e/ou comprometimento visual e/ou neurológico,[5] devendo ser realizada preferencialmente no 2º trimestre.[5] Os agonistas dopaminérgicos (AD), os ligantes dos receptores da somatostatina (LRS) e o antagonista do receptor do hormônio do crescimento (GH), pegvisomanto, são medicamentos que pertencem à categoria B da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. Portanto, recomenda-se a suspensão dessas medicações 2 a 3 meses antes da concepção nas gestações planejadas, e ao diagnóstico nas gestações não planejadas.[6] No entanto, após a suspensão, as pacientes, principalmente com macroadenomas, devem ser monitoradas quanto ao eventual crescimento tumoral, e a reintrodução do medicamento deve ser ponderada naquelas com crescimento tumoral sintomático, a fim de evitar a cirurgia transesfenoidal. Avaliação individualizada para manutenção dessas medicações deve ser realizada nos casos cujo tumor tenha risco significativo de crescimento.[7-10]

As particularidades do diagnóstico e do tratamento de cada tipo de adenoma serão abordadas a seguir.

PROLACTINOMA

O adenoma secretor de prolactina (PRL), prolactinoma, é o tumor hipofisário mais prevalente, correspondendo a cerca de 40% dos casos.[7-9] Os prolactinomas incidem mais frequentemente em mulheres, entre a 3ª e a 4ª década de vida, sendo a proporção de microprolactinomas bem maior nesta população. O quadro clínico é caracterizado por hipogonadismo, galactorreia e sintomatologia neurológica nos macroprolactinomas. O hipogonadismo ocorre principalmente pela interferência na pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), pela redução da secreção das gonadotrofinas (hormônio foliculestimulante [FSH] e hormônio luteinizante [LH]),[11] bem como por diminuição da secreção de esteroides sexuais por ação direta nos ovários.[12] Como resultado, pode haver amenorreia, anovulação e infertilidade.[13]

A terapia com AD, cabergolina (CAB) e bromocriptina (BCR) é considerada de primeira linha no tratamento, normalizando os níveis de PRL em 80 a 90% das pacientes e restaurando a fertilidade na maioria dos casos, permitindo, assim, a gestação.[9,14] A cirurgia transesfenoidal também pode levar à remissão na maioria das pacientes, principalmente naquelas com microprolactinomas, sendo indicada de forma individualizada.[15,16] A neurocirurgia também pode ser indicada em casos de macroprolactinoma parcialmente resistente aos AD, sem redução significativa das dimensões tumorais, em pacientes com desejo de engravidar.[17]

Fisiologia do eixo lactotrófico na gestação

Na gestação, níveis elevados de estrogênios induzem hipertrofia e hiperplasia das células lactotróficas hipofisárias, bem como o recrutamento de somatotrofos em lactotrofos, tornando o setor lactotrófico responsável por até 50% da população celular da hipófise anterior até o final da gravidez.[18] Consequentemente, no decorrer da gestação, os níveis séricos de PRL aumentam progressivamente, e o volume da glândula hipofisária sofre incremento de até 136%.[19-22]

Os níveis séricos de PRL aumentam paralelamente aos dos estrogênios, podendo alcançar valores de até 250 ng/mℓ, aproximadamente 10 vezes acima dos valores normais de referência no 3º trimestre da gestação.[22] A hipófise é a principal fonte produtora de PRL no 1º trimestre da gestação, enquanto, nos 2º e 3º trimestres, a produção principal ocorre pela decídua placentária.[19,22] A PRL pode também ser secretada e/ou detectada no útero, na placenta, no líquido amniótico, nas células epiteliais da glândula mamária e, até mesmo, no leite materno. Essa molécula de PRL (*prolactin-like*) é indistinguível da PRL hipofisária, mas seu real papel é ainda desconhecido.[23]

A hipersecreção de PRL é essencial para o crescimento e o desenvolvimento da glândula mamária e, consequentemente, para a lactação (galactopoese). Níveis elevados de PRL aumentam a sensibilidade da mama à insulina e ao cortisol, levando, respectivamente, ao crescimento de células mamárias epiteliais e à produção de lactoproteínas.[24]

Outros estímulos para a secreção de PRL, como o hormônio liberador da tireotrofina (TRH), também contribuem para a hiperprolactinemia fisiológica da gestação. O estímulo da sucção mamária, por meio do reflexo neuroendócrino clássico, é essencial para a manutenção da amamentação, levando a picos de PRL sérica. Os níveis de PRL gradualmente vão retornando àqueles pré-gestacionais até o 3º mês após o parto, independentemente do tempo e/ou da frequência de amamentação, reforçando o papel da elevação da PRL na indução da galactopoese, e não na sua manutenção.[22]

Quadro clínico

Os sinais e sintomas de crescimento tumoral nas pacientes gestantes com prolactinoma, quando presentes, estão relacionados com o efeito de massa devido ao provável aumento do volume tumoral, estimulado pelo alto nível estrogênico. Cefaleia e/ou alteração visual são as queixas mais comuns nesses casos.

O risco de aumento tumoral em gestantes com microprolactinoma é baixo. Crescimento tumoral sintomático e assintomático foi relatado em 2,4% e 5% das pacientes, respectivamente.[25,26] O comportamento dos macroprolactinomas costuma ser mais agressivo e, nesses casos, o risco de aumento tumoral é mais elevado.[26] Estudo recente relatou crescimento tumoral em 2,5% das 800 gestantes com microadenomas, em 18% das 288 gestantes com macroadenomas tratadas clinicamente e em 7% das 148 gestantes com macroadenomas com tratamento prévio cirúrgico e/ou radioterápico.[1] O tempo de tratamento antes da concepção também pode ser considerado um fator preditor de sintomas. As complicações relacionadas com o crescimento tumoral ocorreram em 7 de 41 gestações, e essas pacientes tinham sido tratadas com BCR por menos de 12 meses antes da concepção.[20] Em um estudo multicêntrico brasileiro, também se demonstrou que tempo mais prolongado de tratamento com CAB antes da gravidez (24 *vs.* 12 meses) foi associado a menor possibilidade de crescimento tumoral sintomático na gestação.[27]

Portanto, em pacientes com tumores extrasselares, a gravidez deve ser encorajada somente após a redução das dimensões tumorais para os limites selares,[28] especialmente naqueles casos com extensão suprasselar. Em relação à extensão para o seio cavernoso, o risco potencial de comprometimento dos nervos cranianos deve ser considerado.[29] Caso uma redução tumoral satisfatória não ocorra durante o tratamento clínico com AD, o procedimento cirúrgico, preferencialmente por via transesfenoidal, está indicado antes da concepção.[15,30]

Diagnóstico e monitoramento durante a gestação

A avaliação clínica de potencial crescimento tumoral deve ser realizada conforme já mencionado para os adenomas em geral. Em contrapartida, a dosagem de PRL sérica não é rotineiramente indicada por não apresentar benefício prognóstico.[22]

Tratamento

Um dos principais objetivos do tratamento da paciente com prolactinoma é restaurar a fertilidade. Na gestação, a maior preocupação é o aumento tumoral, estimulado pelo alto nível estrogênico, podendo levar a cefaleia e/ou alteração visual, principalmente nas pacientes com macroprolactinoma. Por isso, o principal objetivo do tratamento nessa situação clínica é manter o tumor com dimensões controladas e dentro dos limites da sela túrcica.[31]

Para evitar complicações durante a gestação e direcionar o tratamento mais adequado, devem ser considerados os seguintes pontos: dimensões tumorais (microprolactinoma e macroprolactinoma); tempo de tratamento prévio com AD; resistência ou intolerância ao AD; uso de BCR ou CAB na concepção; cirurgia transesfenoidal *versus* tratamento clínico em casos selecionados.[7]

Com base nos dados já descritos anteriormente, o uso dos AD deve ser suspenso assim que a gravidez for confirmada, nos casos de tumores intrasselares.[1,3,7,32,33] Nas portadoras de macroprolactinomas, ainda com expansão extrasselar, após confirmação da gestação, a decisão de manter o AD durante todo o período gestacional deve ser individualizada (Figura 12.1). Pacientes portadoras de macroprolactinoma, tratadas previamente à concepção com cirurgia e/ou radioterapia bem-sucedidas, devem ser manejadas como nos casos de microprolactinoma, por apresentarem risco de crescimento tumoral semelhante.

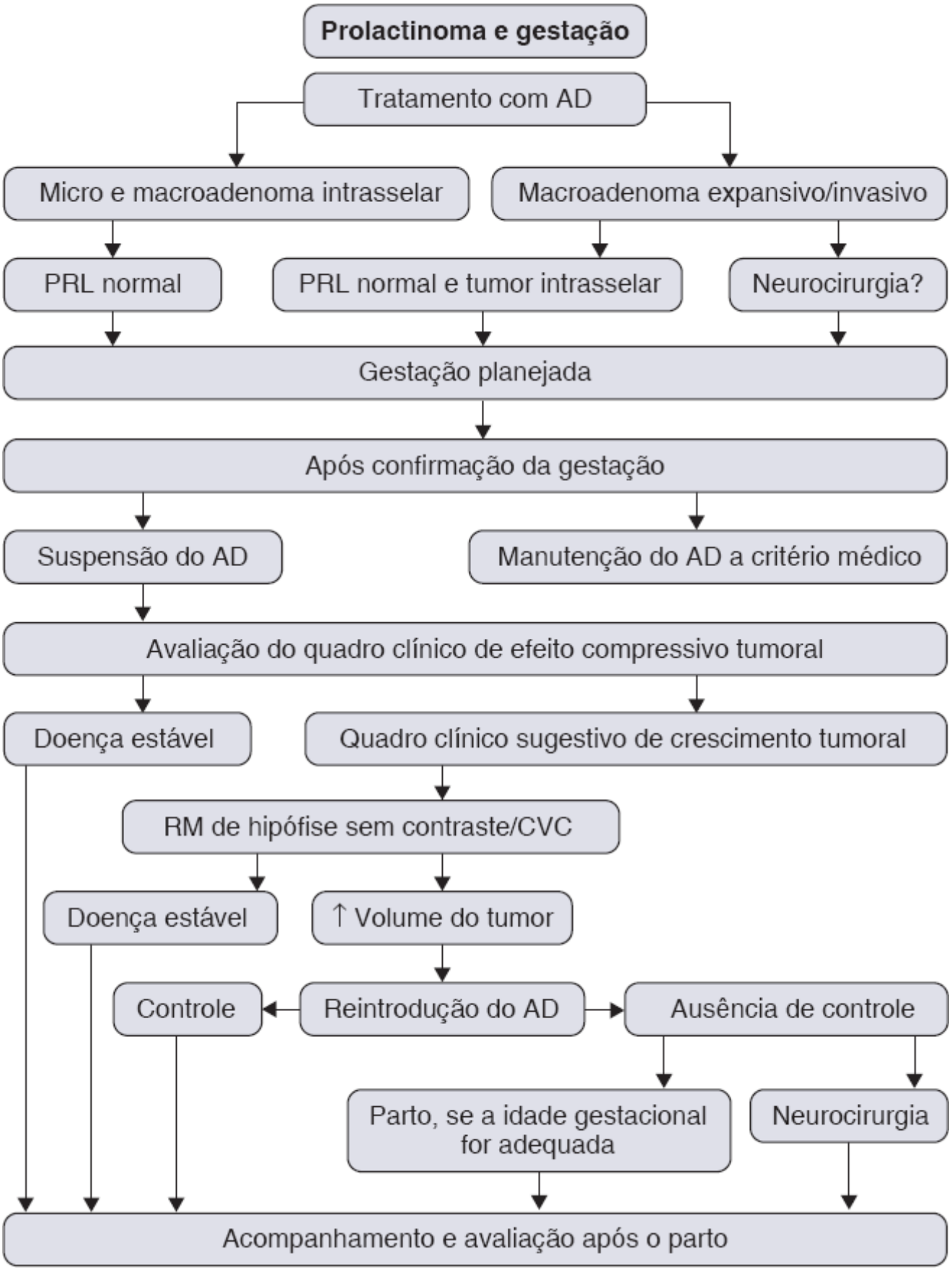


Figura 12.1 Algoritmo para o manejo do prolactinoma durante a gestação. AD: agonista dopaminérgico; PRL: prolactina; RM: ressonância magnética; CVC: campimetria visual computadorizada.

O tratamento com AD deve ser reintroduzido a qualquer momento durante a gestação, se houver confirmação de crescimento tumoral relevante e/ou sintomático pela RM de hipófise sem contraste e/ou campimetria visual (ver Figura 12.1).[1,3,7,33,34]

O uso dos AD durante a gestação continua como tema de debate na literatura. Neurônios dopaminérgicos aparecem no início da formação fetal, sugerindo que a dopamina seja importante no desenvolvimento motor e cognitivo.[35] Em um

estudo prévio, demonstrou-se que a BCR atravessa a barreira placentária.[36] Estudos em animais confirmam o mesmo achado para CAB.[37] Porém, a CAB apresenta meia-vida maior que a BCR, sendo detectada na circulação até 30 dias após a suspensão do seu uso.[38] Desta forma, o risco da exposição fetal durante o período crítico da organogênese, principalmente a CAB, permanece uma grande preocupação. No entanto, dados compilados da literatura com CAB e BCR não mostraram, até o momento, diferença no desfecho da gestação e nas anormalidades fetais, quando comparados à população geral não exposta a esses medicamentos.[24]

Os trabalhos que demonstram a segurança do uso da CAB em gestantes com prolactinoma têm se avolumado. Até o momento, a literatura compila cerca de 1.071 gestações que foram concebidas em uso de CAB, comparadas a 6.272 gestações induzidas com BCR.[1] Todos os estudos demonstraram que a prevalência de abortamento e malformação fetal nesses casos foi semelhante à da população geral e não houve aumento do risco materno-fetal. Contudo, é importante ressaltar que tanto a CAB como a BCR foram descontinuadas no começo da gestação na maioria dos casos relatados. Em estudo recentemente publicado, confirmou-se a segurança no uso de CAB na indução de gestação quanto à evolução da mesma e à presença de malformações. No entanto, a taxa de abortamento foi maior nos casos em que não houve suspensão da CAB após confirmação da gravidez.[27] Sendo um estudo retrospectivo, mais dados são necessários para confirmar esse achado.

Uma vez que o número de gestações induzidas com a BCR é cerca de 6 vezes maior do que as relatadas na literatura com CAB, e que a BCR tem meia-vida bem mais curta, ela ainda permanece como a opção de escolha em gestantes.[1] Ademais, um acompanhamento a longo prazo de 988 crianças nascidas de mães que usaram BCR antes ou no decorrer da gestação não mostrou anormalidades em excesso em comparação à população geral.[39]

O desenvolvimento neuropsicomotor de crianças cujas mães utilizaram CAB para o tratamento de prolactinomas foi avaliado em quatro estudos, e houve relato de dois casos de atraso na fluência verbal leve, um caso de dificuldade na aquisição da continência urinária, dois casos de epilepsia e outros dois casos de transtorno pervasivo do comportamento em 237 crianças.[39-41] Apesar de o uso da CAB durante a gestação ainda não ser aprovado pela FDA e pela European Medicines Agency (EMEA), esse AD pode ser uma alternativa segura nos casos de intolerância ou resistência à BCR.[33,42] Administração de altas dose de cabergolina em mulheres com micro e macroprolactinoma, incluindo casos intolerantes e resistentes à BCR, induziu gestações com desfecho seguro.[43]

Em pacientes com sintomas relacionados a efeito de massa tumoral, a BCR ou a CAB podem ser reintroduzidas, obtendo-se melhora na maioria dos casos previamente responsivos a esses fármacos.[1,7] Monitoramento cuidadoso é necessário e, nos casos de ausência de resposta satisfatória e rápida ao tratamento clínico, a julgamento clínico por no máximo 2 a 3 semanas, a cirurgia por via transesfenoidal está indicada, preferencialmente no 2º trimestre da gestação (ver Figura 12.1).[1,44]

Os dados de segurança sobre o uso de AD durante todo o curso da gestação são ainda mais escassos. Em mais de 100 gestações com uso de BRC, foram descritos um caso de criptorquidia; um caso de deformidade em talipe; um caso de agenesia de corpo caloso, que evoluiu para óbito fetal com 27 semanas; e um caso de prematuridade.[7,25,39,45] Glezer e Bronstein[35] compilaram 15 gestações da literatura com uso de CAB durante todo o período, e houve um óbito fetal por pré-eclâmpsia e um caso de prematuridade. Lambert et al.[40] não encontraram desfechos desfavoráveis em cinco casos de uso de CAB durante toda a gestação. Mais recentemente, Rastogi et al.[46] descreveram 25 gestações nas quais a CAB foi mantida até o final da gestação e relataram três casos de aborto espontâneo, três de aborto induzido por malformação (defeito de tubo neural) e dois partos prematuros. Adicionalmente, Karaca et al.[3]relataram um caso de aborto espontâneo em três gestações nas quais a CAB foi mantida após a confirmação da gravidez. Desfechos materno-fetais foram avaliados em uma grande coorte francesa, que incluiu 57.408 gestantes, expostas ou não aos AD.[47] Houve associação entre abortamento e prematuridade com o uso de AD, dentre os quais a bromocriptina foi o mais utilizado.[47] Deste modo, mais estudos são necessários para confirmar a segurança dos AD durante todo o curso da gestação.

Não há relatos de crescimento tumoral durante a amamentação, provavelmente porque o estímulo da sucção é bem menos importante que o estímulo estrogênico que ocorre durante a gestação.[48] Portanto, não existe contraindicação para mulheres com prolactinomas que desejem amamentar. No entanto, as pacientes que tiveram o AD reintroduzido durante a gestação deverão ser cuidadosamente avaliadas quanto à manutenção da medicação no pós-parto ou à sua retirada para permitir a amamentação.[48]

■ *Relato de caso*

Paciente de 20 anos, com macroprolactinoma e intolerância à BCR, acompanhada em nosso serviço, estava em uso de CAB havia 12 meses e obteve normalização dos níveis de PRL e diminuição das dimensões tumorais. Ao diagnóstico, aos 2 meses de gestação não planejada, o uso de CAB foi suspenso. No 6º mês de gestação, a paciente apresentou cefaleia de forte intensidade, associada a diminuição do campo visual. A RM de hipófise revelou apoplexia tumoral (Figura 12.2 A). A CAB foi reintroduzida (0,5 mg/dia), mas os sintomas persistiram, e não houve qualquer redução tumoral após 7 dias de tratamento (Figura 12.2 B). Ela foi finalmente submetida a cirurgia transesfenoidal com resolução dos sintomas e evoluiu sem complicações no restante da gestação. Não houve comprometimento fetal.

Acompanhamento

A paciente deve ser avaliada no período de no máximo 2 a 3 meses após o parto ou logo quando a amamentação for suspensa.[7] Interessantemente, o nível de PRL sérica habitualmente diminui (50 a 72% dos casos) ou até normaliza (8 a 29% dos casos) após a gestação, quando comparado com níveis pré-gestacionais.[49] Adicionalmente, pode haver diminuição ou desaparecimento da imagem tumoral em 27% das pacientes.[50] Domingue et al.[48] publicaram um estudo retrospectivo com 73 pacientes (54 com microprolactinomas e 19 com macroprolactinomas) com 104 gestações e observaram normalização dos níveis de PRL pós-gestacional em 40% das pacientes, associada a diminuição do volume tumoral ou normalização da RM de hipófise, no acompanhamento médio de 22 meses após o parto.

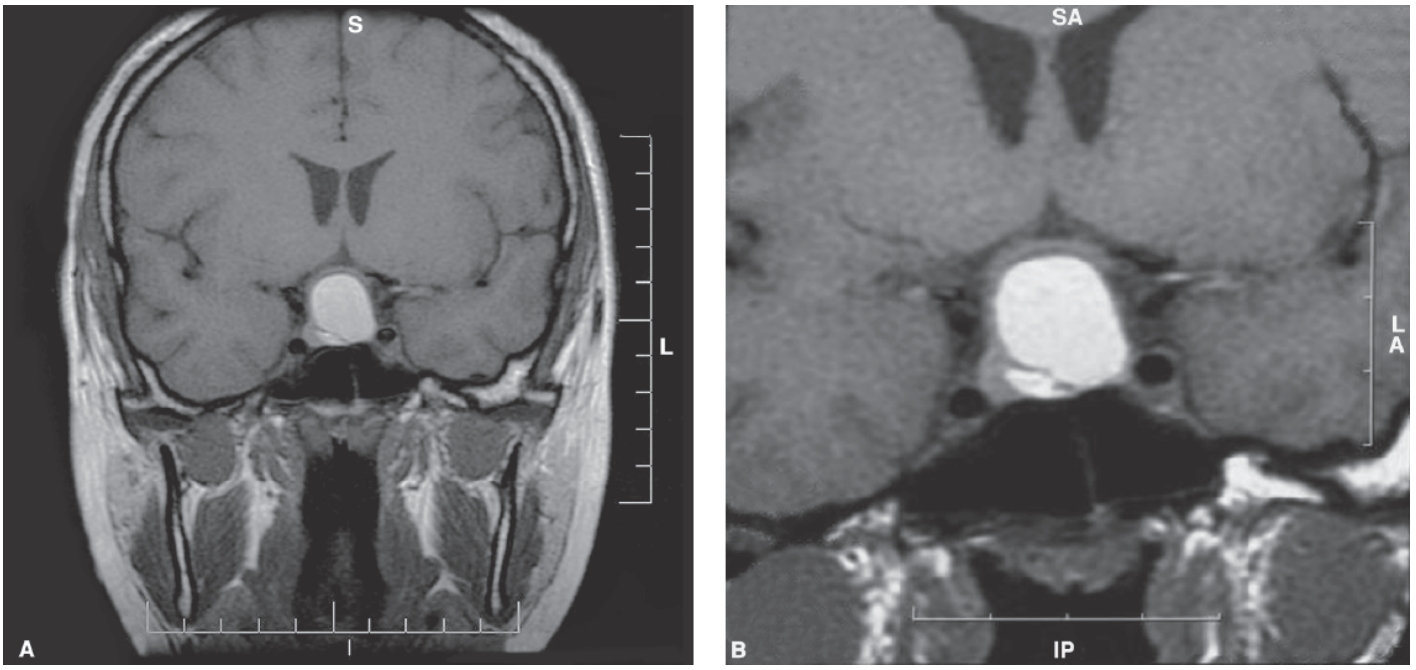


Figura 12.2 Ressonância magnética (corte coronal). Sexto mês de gestação sem cabergolina (**A**) e 7 dias após reintrodução da cabergolina 0,5 mg/dia, quando não se observou qualquer redução tumoral (**B**).

Gestação na ausência de tratamento também já foi relatada após gravidez induzida por AD em mulheres com prolactinomas.[51] O mecanismo para esses achados ainda não é totalmente conhecido. Microinfartos e necrose no adenoma secundários ao forte estímulo estrogênico durante a gestação têm sido aventados.[52]

Em resumo, os AD são a primeira escolha no tratamento dos prolactinomas, incluindo a indução da gestação. No entanto, se houver intolerância ou resistência ao AD ou em casos selecionados, a cirurgia transesfenoidal pode ser indicada.

ACROMEGALIA

A acromegalia é uma doença crônica resultante da hipersecreção de GH e, consequentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).[53,54] Mais de 95% dos casos são decorrentes de um AH secretor de GH.[53,54] O retardo no diagnóstico da acromegalia, a alta prevalência de hipogonadismo central, bem como a presença de disfunção ovariana e comorbidades (hiperinsulinemia, diabetes melito, hipertensão arterial, hiperan-drogenemia, cardiopatia etc.) contribuem para a diminuição da taxa de fertilidade na acromegalia.[55]

Fisiologia do eixo GH-IGF-1 na gestação

Os somatotrofos representam cerca de 50% da população celular hipofisária. O GH é codificado por gene localizado no braço longo do cromossomo 17(q22-q24), em uma região com um grupo de cinco genes distintos: *GH-N* (*growth hormone-normal gene* ou *GH1 gene*), *GH-V* (*growth hormone-variant gene* ou *GH2 gene*), *CS-A* (*chorionic somatomammotropin-A gene*), *CS-B* (*chorionic somatomammotropin-B gene*) e *CS-L* (*chorionic somatomammotropin-like gene*) (Figura 12.3). Os genes *GH-N* e *GH-V* codificam o GH, e os outros três genes codificam a somatomamotrofina coriônica (hCS), também conhecida como hormônio lactogênio placentário (hPL) (ver Figura 12.3).[53]

O GH-N é secretado pela hipófise, de forma pulsátil e sob controle hipotalâmico, em duas formas principais e com pesos moleculares diferentes: 22K-GH e 20K-GH.[56] A isoforma 22K-GH é a principal isoforma circulante em homens saudáveis, mulheres não grávidas e pacientes com acromegalia.[57] O GH-V é secretado de forma tônica pela placenta, portanto detectável na circulação materna apenas durante a gravidez e/ou lactação.[58,59] Há similaridades entre o GH-V e o GH-N quanto à meia-vida, afinidade pela proteína ligadora de GH (GHBP), ações somatogênicas e metabólicas e supressão pela hiperglicemia. Em contraste com o GH-N, o GH-V apresenta secreção tônica e não controlada pelo hipotálamo, tem ação lactogênica inferior ao 22K-GH e não é liberado após injeção de TRH (resposta paradoxal).[58,60] O hPL ou hCS é um hormônio produzido pela placenta, com estrutura e função semelhante ao GH-N (homologia entre 80 e 90%), mas com menor afinidade para o receptor de GH, e atua por meio de receptores lactogênicos.[61] O hPL ou hCS apresenta níveis crescentes a partir do 2º trimestre, podendo chegar ao final da gestação a níveis 1.000 vezes superiores às concentrações normais do GH-N.[61] O hPL e o GH-V estimulam a produção de IGF-1 durante a gestação, modulam o desenvolvimento embrionário, regulam o metabolismo intermediário e estimulam também a produção do surfactante pulmonar (Figura 12.4).[62]

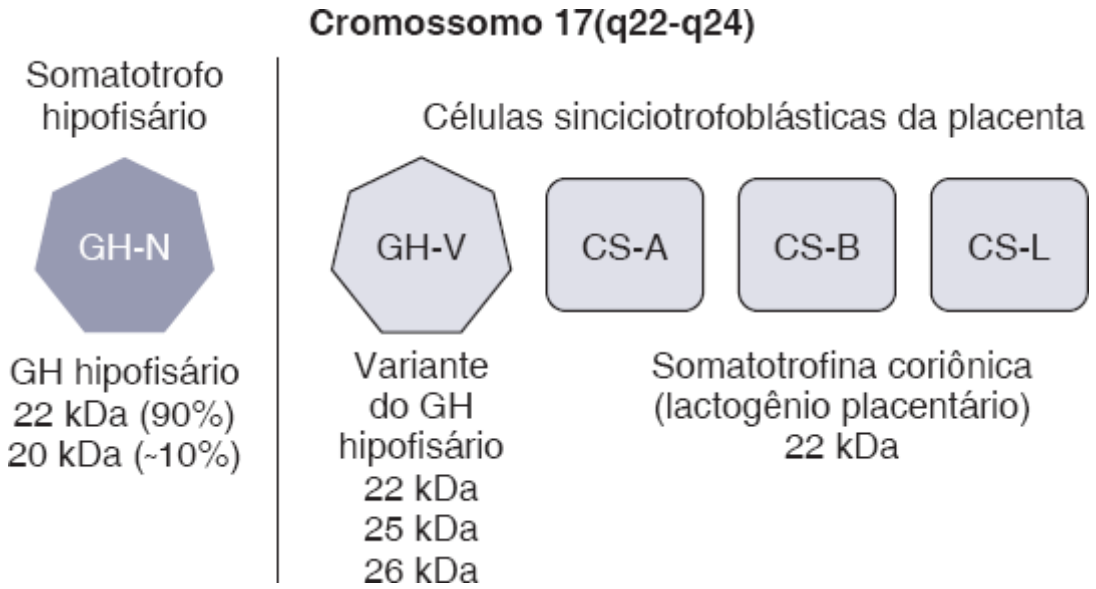


Figura 12.3 Representação esquemática do *cluster* dos cinco genes relacionados com a seção de hormônio do crescimento (GH).

Na gestante saudável, GH-N é a forma predominante de GH na circulação materna durante o 1º trimestre da gestação, mas não atravessa a barreira placentária. O aumento fisiológico de estrogênios e progesterona diminui a sensibilidade do fígado à ação do GH, levando a redução modesta no IGF-1 circulante, sem aumento compensatório no GH-N.[63] A partir da 10ª semana de gestação, a elevação progressiva do GH-V supera a resistência hepática ao GH e determina aumento nos níveis circulantes maternos de IGF-1, com diminuição da secreção de GH-N.[64]Assim, após a 20ª a 24ª semanas de gestação, o GH-N é progressivamente substituído pelo GH-V, que passa a ser o estímulo primário para a secreção de IGF-1 na gravidez.[64] No 3º trimestre, os níveis de GH-V e de IGF-1 continuam a subir, atingindo o pico em torno da 37ª semana. Neste período, os níveis de GH-N são indetectáveis. O IGF-1 aumenta 2 a 3 vezes em relação aos valores pré-gestação e mostram grande variabilidade interindividual. As concentrações de IGF-2 também parecem mostrar um aumento modesto (20 a 25%) no decorrer da gravidez.[64]Portanto, na gravidez normal, ocorre um estado de "acromegalia gestacional" que participa do crescimento fetoplacentário.[64] No pós-parto, o GH-V desaparece nas primeiras 24 horas, o IGF-1 diminui acentuadamente nos primeiros 2 dias, e o GH-N aumenta gradualmente (ver Figura 12.4).

Na gestante com acromegalia, há secreção autônoma de GH-N pelo adenoma hipofisário, de forma que os níveis de GH-N e de GH-V permanecem persistentemente elevados durante toda a gestação. A hiperestrogenemia também determina

diminuição da sensibilidade hepática ao GH na acromegalia. Similarmente à gestação normal, há aumento no IGF-1 sérico no final da gravidez.[61] Durante a gestação, alguns pacientes normalizam os níveis de GH/IGF-1, que retornam aos valores elevados no pós-parto.[10,65,66] No entanto, mesmo nos pacientes em que não haja normalização, o feto é protegido da hipersecreçãoGH/IGF-1, pois estes hormônios não atravessam a placenta.[58] Há algumas suposições para a normalização do IGF-1 na gestação: (1) aumento na sensibilidade aos LRS, induzida pela gestação, nas pacientes em uso dos LRS; (2) apoplexia assintomática; (3) hiperestrogenismo modulando a ação hepática do GH; (4) sensibilidade parcial dos somatotrofos à retroalimentação negativa exercida pelo GH-V, como visto em gestantes com síndrome de McCune-Albright.[67] A opção 3 parece ser a mais relevante.

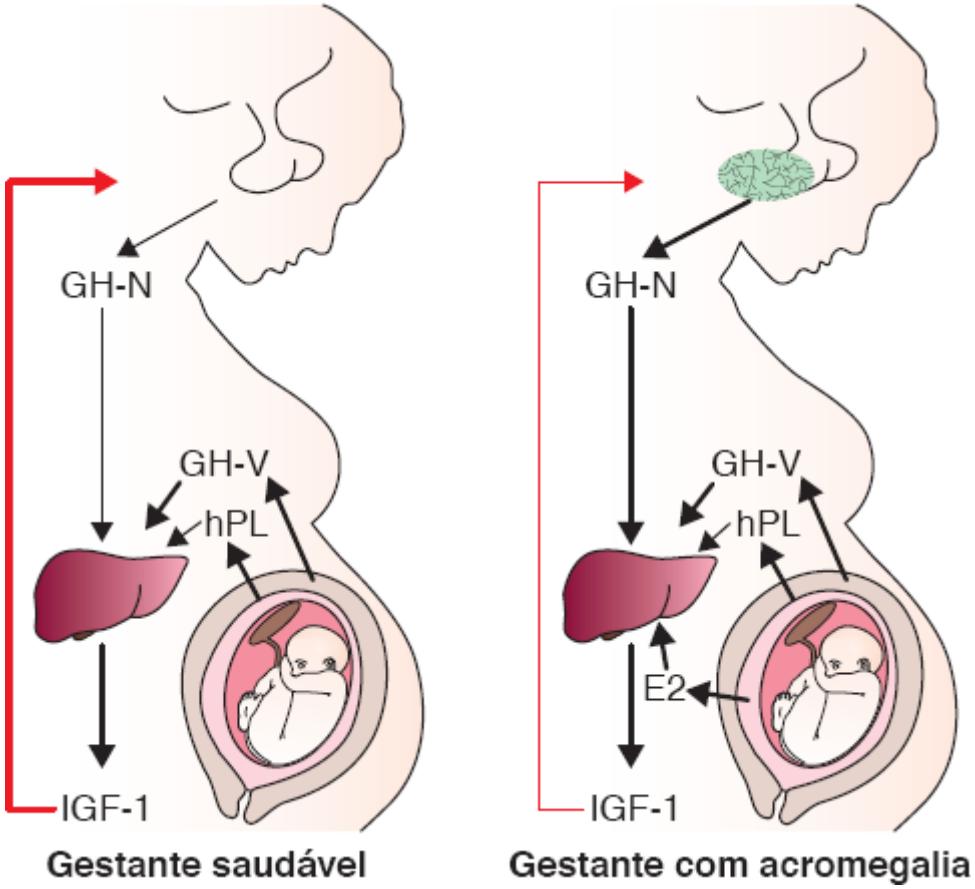


Figura 12.4 Eixo somatotrófico em gestantes saudáveis e em gestantes com acromegalia.

Quadro clínico

Geralmente, na acromegalia controlada, o quadro clínico permanece estável ou melhora durante a gravidez.[10,66,68,69] Na acromegalia em atividade, há risco aumentado de diabetes gestacional e hipertensão gravídica em comparação com gestantes normais.[10,70]

Em geral, os microadenomas tendem a seguir um curso benigno com baixo risco de aumento tumoral. Apesar de os macroadenomas terem maior risco de expansão tumoral, poucos pacientes tiveram aumento do tumor durante a gravidez.[10,66,68,69,71-73]

Geralmente, as gestantes e os conceptos não apresentam complicação durante o parto ou o pós-parto.[10,66,68,69] Malformações fetais significativas não têm sido observadas.[10,66,68,69]

Estudo multicêntrico recente avaliou 31 gestações em 20 mulheres com acromegalia.[10]Antes da gravidez, apenas 14 pacientes já haviam realizado tratamento para acromegalia. Em 23 mulheres, os níveis de IGF-1 normalizaram durante a gestação. Após o parto, os níveis de IGF-1 se elevaram, afastando apoplexia assintomática como causa. Alterações nos níveis pressóricos (45%) e no metabolismo dos carboidratos (32%) foram as complicações mais comuns. Quatro gestantes com acromegalia em atividade e complicações apresentaram abortamento espontâneo. Em 16 gestações, o parto foi cesariano. Vinte e sete gestações evoluíram com nascidos vivos (um nascimento de gêmeos). Não houve óbito materno ou fetal. Este estudo reforça os dados da literatura sobre a necessidade de melhor controle da doença antes da gestação a fim de minimizar as complicações.[10]

Diagnóstico

Avaliações laboratoriais, neuroftalmológicas e de imagem auxiliam a definição da atividade da doença e do efeito compressivo tumoral.

Devido à grande homologia entre GH-N e GH-V, a avaliação hormonal com imunoensaios competitivos frequentemente resulta em níveis falsamente elevados de GH durante a gravidez.[74] A avaliação por meio de ensaio imunométrico de dois passos, alternando as posições dos anticorpos, pode ser uma estratégia eficaz para eliminar tais interferências.[74]Algumas diferenças entre o comportamento fisiológico do GH-N e do GH-V podem ser usadas em uma tentativa de esclarecer o diagnóstico.

Na maioria dos casos, os níveis séricos do IGF-1 apresentam pouco valor no diagnóstico, visto que, dependendo do tempo de gestação, eles podem estar diminuídos, normais ou elevados, tanto em pacientes saudáveis, como em pacientes com acromegalia.[10,65,66,71]Portanto, se uma paciente engravidar antes de o diagnóstico de acromegalia ser estabelecido, a confirmação da doença será mais bem definida após o parto.

Tratamento

Acromegalia controlada. Caso as pacientes estejam em uso de LRS ou cabergolina, deve-se avaliar o impacto da suspensão do tratamento sobre o volume tumoral e as comorbidades. Nas pacientes controladas sem medicação, devem-se monitorar queixas relacionadas com o volume tumoral, quando este for considerável (Figura 12.5).

Acromegalia em atividade. Avaliar necessidade de iniciar tratamento ou se uma conduta expectante pode ser adotada, deixando o tratamento definitivo para após o parto (ver Figura 12.5).

■ *Cirurgia*

Em casos de gestação planejada, a cirurgia transesfenoidal é a abordagem mais adequada para as mulheres com acromegalia com microadenoma, macroadenoma intrasselar e, até mesmo, em alguns casos de macroadenomas expansivos e/ou invasivos, visando à redução do volume tumoral.[75] Gravidez não planejada: paciente que engravida com doença em atividade ou aquela com diagnóstico realizado durante a gravidez. Nas pacientes acromegálicas cuja gestação não foi planejada, a cirurgia é uma opção apenas nos casos de comprometimento visual e/ou neurológico.[76] Geralmente, não há crescimento tumoral relevante durante a gestação, por isso a cirurgia quase nunca é indicada durante a gravidez.[10,77]

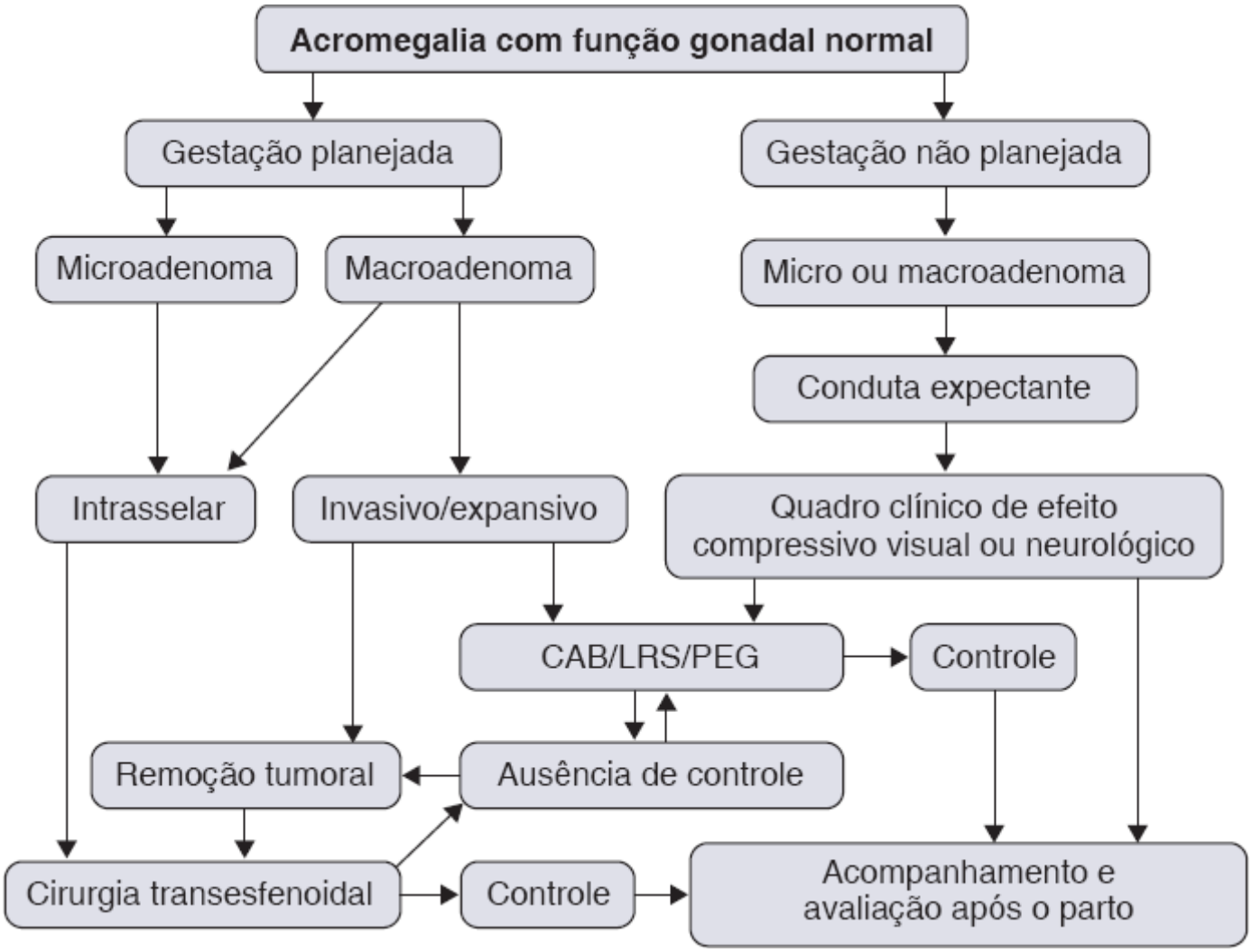


Figura 12.5 Algoritmo para tratamento da acromegalia durante a gestação. CAB: cabergolina; LRS: ligante do receptor da somatostatina; PEG: pegvisomanto.

■ *Tratamento medicamentoso*

Ligantes do receptor da somatostatina

Octreotide e lanreotide são as medicações de escolha por proporcionarem controle hormonal e redução tumoral.[78,79] Todos os cinco subtipos de receptores de somatostatina (SSRT) estão presentes na placenta e no cordão umbilical, sugerindo que eles desempenham papel no crescimento intrauterino e pós-natal.[80] Os dados sobre LRS e gestação são limitados a aproximadamente 50 casos de exposição intrauterina.[66,81] Caron et al.[70] não mostraram alterações nos níveis de GH-V e de IGF-1 durante o tratamento com octreotide.

Os LRS atravessam a barreira placentária, podendo ter ação sobre a hemodinâmica materno-fetal.[82,83] Há relatos de recém-nascido com baixo peso em gestantes que permaneceram em uso dos LRS durante a gestação.[83,84] No entanto, geralmente se admite que a placenta poupa o feto dos efeitos dos LRS, permitindo níveis suficientes de IGF-1 para o desenvolvimento fetal normal, uma vez que recém-nascidos de mulheres com acromegalia tratada com LRS costumam ter tamanho e peso normais.[79]

Agonistas dopaminérgicos

A experiência com o uso de BCR e CAB em gestantes com acromegalia é limitada.[85,86] Há relato de melhora clínica, hormonal, bem como redução tumoral durante o uso de CAB.[3] Não existem evidências sugestivas de aumento do risco de malformações fetais. Em geral, os dados de segurança se baseiam no uso dos AD em casos de prolactinomas.

Antagonista do receptor do hormônio do crescimento

O banco de dados do laboratório Pfizer compilou dados de 35 casos de pacientes com acromegalia expostos ao pegvisomanto (PEG) durante a gravidez.[87] PEG foi usado como monoterapia ou combinado a um LRS. A dose diária de PEG variou de 14 a 40 mg, com dose média de 15,3 mg/dia.[87] Como esperado, a maioria das pacientes em uso do PEG

interrompeu a medicação imediatamente após a detecção de gravidez. Não existem dados disponíveis de IGF-1 para as pacientes que continuaram com a medicação durante toda a gravidez. Houve passagem de quantidade discreta de PEG pela placenta.[88] Níveis do PEG não foram clinicamente significativos na placenta e no leite materno.[88] Tampouco houve evidências de eventos adversos materno-fetais.[1,69] Assim, embora a casuística seja ainda limitada, PEG pode se introduzido em casos bastante selecionados.[1]

Após o parto, a RM deve ser repetida em todas as pacientes com tumores secretores de GH para avaliar suas dimensões. Nas gestações sem intercorrências, a amamentação é permitida antes do início do tratamento farmacológico, devido à falta de complicações documentadas em lactantes com acromegalia.[10,66,68,69]

SÍNDROME DE CUSHING

A gestação é um evento excepcional na síndrome de Cushing (SC) devido à grande prevalência de infertilidade nessas pacientes. O hipercortisolismo e a hiperandrogenemia inibem o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, determinando irregularidade menstrual e anovulação em cerca de 70% das pacientes.[89] Até o momento, foram relatadas aproximadamente 263 gestações em 220 pacientes com SC.[90,91]

Entre as gestantes com SC, a principal etiologia são os tumores adrenais benignos (50 a 60% dos casos).[92] A doença de Cushing (DC), causada por adenoma secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), representa 15 a 40% dos casos, enquanto os carcinomas adrenais são relatados em menos de 10% das pacientes.[93,94] Na literatura, há relato de apenas 50 casos de DC na gestação. Isto contrasta com pacientes não grávidas nas quais a principal etiologia do hipercortisolismo endógeno é a DC (70 a 80% dos casos). Não há razão estabelecida para esta diferença. Postula-se que na DC haja maior comprometimento gonadotrófico do que nos adenomas adrenais, nos quais a hiperandrogenemia geralmente é discreta.[93,95] SC transitória induzida pela gestação tem sido raramente relatada.[96] Nestes casos, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) elevada estimula o receptor LH/hCG (LHCGR) ectópico expresso nas glândulas adrenais, havendo hiperplasia adrenal macronodular bilateral induzida pela gravidez e SC transitória.[97,98]

A gravidez normal é considerada um estado de "hipercortisolismo", em decorrência da ativação fisiológica do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).[99] A placenta secreta o hormônio liberador de corticotrofina (CRH-p) e ACTH (ACTH-p) progressivamente a partir da 7ª semana até o final da gravidez.[99] O CRH-p tem estrutura molecular indistinguível do CRH materno, mas não apresenta ritmo circadiano (Figura 12.6).[99] O CRH-p estimula a glândula hipofisária materna a produzir ACTH, o que determina elevação dos níveis maternos de cortisol sérico e urinário ao longo da gestação.[99] Normalmente, o ritmo circadiano do cortisol (sérico, urinário e salivar) é mantido, mas pode ser ausente durante o 3º trimestre. O aumento da globulina ligadora dos corticosteroides (CBG) determina elevação do cortisol materno total, redução do cortisol livre e aumento do ACTH materno. Com isso, há normalização do cortisol materno livre. As concentrações do cortisol materno alcançam níveis 2 a 4 vezes acima dos observados em não grávidas, com valores no final do 2º e do 3º trimestre comparáveis aos observados na SC (ver Figura 12.6).[99] O cortisol materno regula negativamente o CRH, de forma que a capacidade de resposta do eixo HHA ao estresse fisiológico e psicológico fica atenuada durante a gravidez (ver Figura 12.6).[99] No entanto, via mecanismo de retroalimentação positiva, o cortisol materno estimula a síntese e a liberação de CRH (ver Figura 12.6). O eixo HHA materno é relativamente protegido do excesso de CRH-p pelo aumento fisiológico concomitante da proteína de ligação do CRH (CRH-BP), que inativa grande parte do CRH-p (ver Figuras 12.6 e 12.7).[99]

Em relação ao feto, a placenta é responsável pela produção da maior parte do CRH plasmático fetal (CRH-f). A CRH-BP está ausente no feto. O CRH-p estimula o eixo HHA fetal com aumento da secreção fetal de ACTH (ACTH-f), cortisol fetal e andrógenos. O ACTH-f é detectável em torno da 12ª semana de gestação, resultando quase exclusivamente da estimulação pelo CRH-p. O cortisol fetal estimula a produção do CRH-p (ver Figura 12.7). Na placenta, a enzima 11-alfa-hidroxiesteroide-desidrogenase do tipo 2 (11α-HSD-2) converte 50 a 90% do cortisol em cortisona, molécula biologicamente inativa, e o fígado imaturo do feto não pode convertê-lo suficientemente em cortisol (ver Figura 12.7). Assim, o hipercortisolismo fetal fisiológico temporário pode não ser deletério, sendo essencial para o crescimento fetal e a estimulação da produção pulmonar de surfactante.

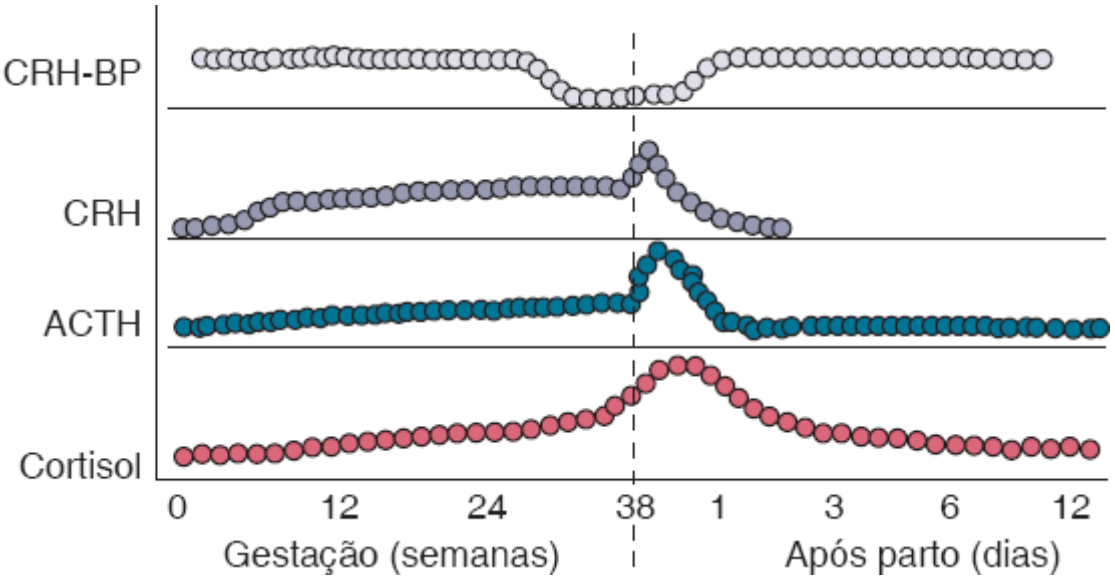


Figura 12.6 Eixo corticotrófico em gestantes normais.

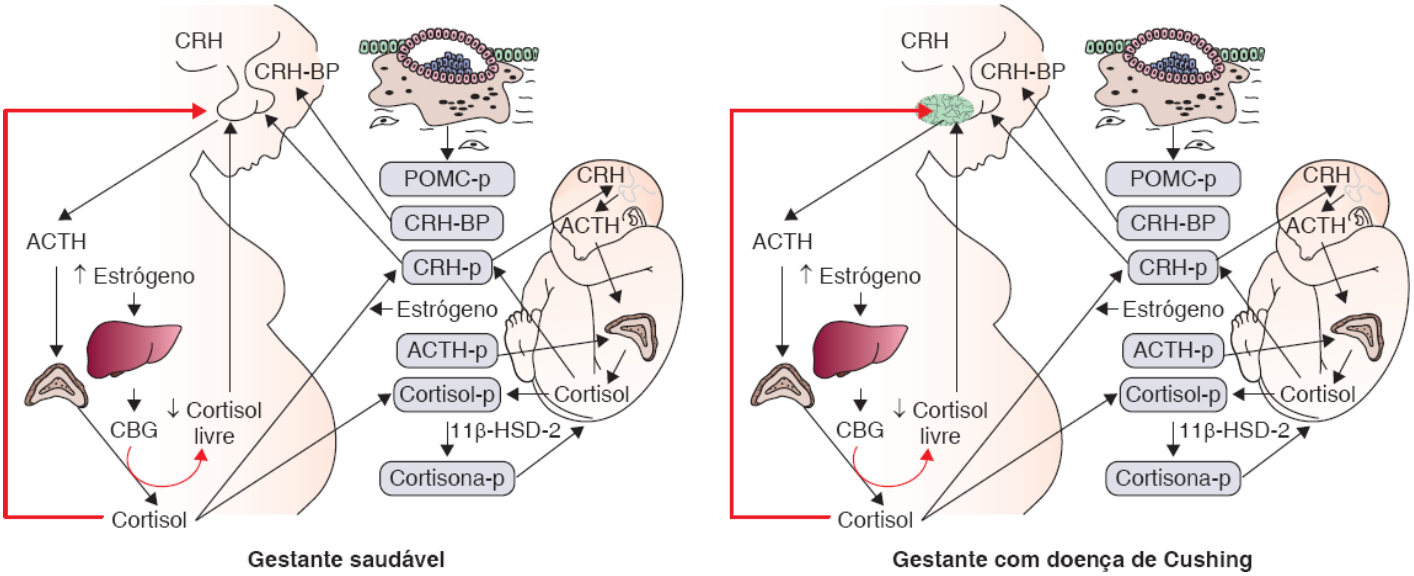


Figura 12.7 Eixo corticotrófico em gestantes saudáveis e em gestantes com doença de Cushing.

Quadro clínico

As características clínicas do hipercortisolismo da SC podem se sobrepor às decorrentes da hiperatividade fisiológica do eixo HHA na gravidez normal. Por exemplo, ganho de peso, irregularidade menstrual, estrias, fadiga, dor lombar, alterações de humor e alterações faciais (arredondamento e pletora) são comuns na gravidez e na SC. Fraqueza geral, miopatia proximal, equimoses fáceis e estrias largas e violáceas são, contudo, características clínicas que favorecem o diagnóstico de SC, sendo menos prováveis de ocorrer na gravidez normal.[1,94,100,101]

Complicações maternas ocorrem em cerca de 70% das pacientes.[91,102] As comorbidades metabólicas e obstétricas foram mais prevalente em pacientes com SC em atividade do que nas pacientes com SC controlada, ou seja, hipertensão arterial (50% *vs.* 2,3%), diabetes melito (36,9% *vs.* 2,3%), pré-eclâmpsia (26,3% *vs.* 2,3%), perda fetal (23,6% *vs.* 8,5%) e morbidade fetal (33,3% *vs.* 4,9%).[91] Insuficiência cardíaca, osteoporose, fraturas e mortalidade materna são observadas em 2 a 4% das gestantes com SC.[91]

Cerca de 50% dos recém-nascidos são prematuros, com taxa de mortalidade de 25 a 40%.[91]Outras complicações observadas são retardo de crescimento intrauterino (5%) e hipoadrenalismo (2%).[91]

Diagnóstico

O diagnóstico da SC durante a gravidez é um grande desafio, sendo muitas vezes negligenciado. Diante da suspeita clínica de SC gestacional, há necessidade de confirmação laboratorial do estado de hipercortisolismo. Entretanto, alguns aspectos fisiológicos da gestação normal devem ser levados em consideração na avaliação de SC:

- Na gestação normal, há aumento da secreção materna de cortisol (sérico, salivar e urinário). Os valores de cortisol livre na urina de 24 horas (Fu-24h) podem alcançar até 3 vezes o limite superior da normalidade, especialmente nos 2º e 3º trimestres, atingindo níveis similares aos observados na SC
- Na gestação normal, há preservação da ritmicidade diurna dos níveis de cortisol sérico (Fs), mesmo quando eles atingem seus valores máximos no 3º trimestre
- Os níveis séricos maternos de ACTH também podem aumentar
- Durante a gravidez, a hiperestrogenemia materna pode interferir na avaliação do excesso do Fs, que pode não ser suprimido pela dexametasona, provocando um teste falso-positivo para SC.[90,91]

Até o momento, não há parâmetro bioquímico definitivo para caracterização do estado de hipercortisolismo na gravidez. Com este objetivo, a avaliação preconizada inclui: avaliação do ritmo circadiano de secreção do cortisol;[103] teste de supressão com dexametasona em baixa dose (dexa-2mg); cortisol salivar noturno (Fsal); e a medida do Fu-24h.[99,104,105] Em gestantes, a avaliação do Fs no dexa-2mg não é considerado o teste de escolha. Cerca de 60% das mulheres gestantes sem SC apresentam ausência de supressão do Fs no dexa-2mg, configurando um resultado falso-positivo para SC durante a gestação.[98] O Fsal e o Fu-24h refletem a fração livre de cortisol e podem indicar alterações no ritmo circadiano da secreção de cortisol característica da SC. Eles têm sido propostos para distinguir o hipercortisolismo fisiológico do patológico durante a gestação. Estudo recente estabeleceu valores de referência para o Fsal em gestantes normais, que podem ser úteis para gestantes com suspeita diagnóstica de DC.[106] No entanto, os valores de referência de Fsal durante a gravidez ainda necessitam ser validados. O Fu-24h também aumenta durante o gestação (1,4 vez e 1,6 vez no 2º e no 3º trimestre, respectivamente), não sendo um marcador fiel após o 1º trimestre.[99,103] Assim, durante a gravidez, o diagnóstico de SC baseia-se principalmente na dosagem de Fu-24h, que deve ser pelo menos 3 vezes superior ao normal,[98,103] e valores elevados de Fsal (Figura 12.8).[93]

Uma vez confirmada a SC, procede-se ao diagnóstico etiológico, hipofisário ou adrenal. Dosagem de ACTH plasmático, teste de supressão com dexametasona em alta dose meia-noite (dexa-8mg *overnight*), bem como estudos de imagem são úteis na localização da fonte da produção hormonal. O hipercortisolismo adrenal primário cursa tipicamente com níveis suprimidos de ACTH, enquanto na DC o ACTH está normal ou elevado.[99] Em decorrência das alterações fisiológicas do eixo HHA na gestação, nem todas as pacientes com DC clássica suprimem o Fs no dexa-8mg *overnight*. No entanto, o limiar de supressão > 50% do Fs identificou quase todos os casos de SC ACTH-dependente. Este grau de supressão é improvável na SC ACTH-independente. O teste do CRH exógeno falha em elevar o cortisol e o ACTH.[99] O cateterismo bilateral do seio petroso inferior é reservado para as pacientes nas quais o diagnóstico permanecer duvidoso, a fim de minimizar a radiação e os eventos trombóticos.[107] A RM de hipófise (após o 1º trimestre, sem contraste) deve ser realizada quando a abordagem cirúrgica estiver indicada. Nos casos de doença adrenal, a imagem de escolha é a ultrassonografia de abdome, pela ausência de irradiação. Caso necessário, está indicada a RM adrenal não contrastada (ver Figura 12.8).

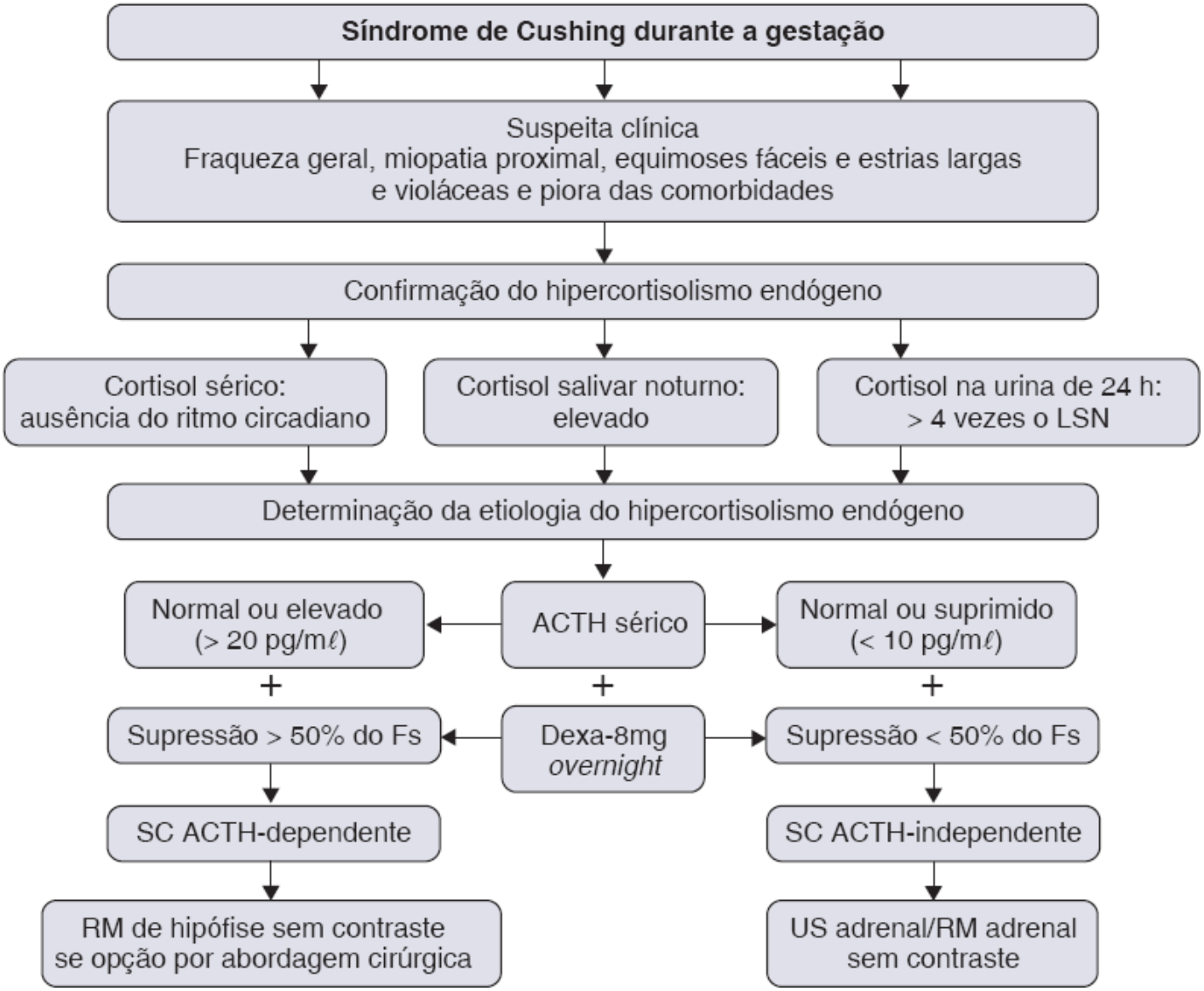


Figura 12.8 Algoritmo para o diagnóstico da síndrome de Cushing (SC) durante a gestação. LSN: limite superior da normalidade; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; Fs: cortisol sérico; RM: ressonância magnética; US: ultrassonografia.

Tratamento

O controle do hipercortisolismo na gestação é essencial e deve ser realizado precocemente. Não há consenso sobre o manejo da SC durante a gravidez. A etiologia e a gravidade do hipercortisolismo, o tempo de gestação no momento do diagnóstico e os potenciais riscos e benefícios do tratamento para a mãe e o feto devem ser levados em consideração para a decisão terapêutica. A introdução do tratamento diminuiu em 3 a 4 vezes o risco de perda fetal, mas não protege da prematuridade (Figura 12.9).[91]

O manejo clínico das comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e distúrbios eletrolíticos) não deve ser negligenciado e independe da abordagem terapêutica para SC.

Geralmente no 1º trimestre, o tratamento medicamentoso é a opção de escolha. Dependendo da gravidade da hipercortisolemia, a remoção do tumor é planejada para o 2ºtrimestre, devido ao menor risco de complicações materno-fetais.[108] No caso de SC diagnosticada no 3º trimestre da gravidez, o tratamento de escolha é o medicamentoso, devendo a cirurgia ser realizada no pós-parto (ver Figura 12.9).[109]

■ *Cirurgia*

A abordagem terapêutica de primeira escolha é a cirurgia hipofisária ou adrenal. A ressecção de adenoma hipofisário por via transesfenoidal foi eficaz em cerca de 13 pacientes com DC.[110,111] Adrenalectomia laparoscópica levou à resolução do hipercortisolismo na maioria das pacientes.[112-114]

■ *Tratamento medicamentoso*

O tratamento medicamentoso da SC é geralmente indicado após o insucesso da cirurgia. No entanto, ele pode ser usado primariamente nos casos de contraindicação cirúrgica (ver Figura 12.9).

As opções terapêuticas na SC incluem medicamentos bloqueadores da esteroidogênese adrenal, como cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato. Há também medicamentos com ação direta sobre a hipófise, como CAB e pasireotida e o ácido retinoico,[89] além dos antagonistas do receptor de glicocorticoides (p. ex., mifepristona).[89,90]

Mitotano e etomidato não são recomendados na gestação, uma vez que atravessam a placenta e são teratogênicos.[90]

O cetoconazol atravessa a placenta e pode inibir a síntese de testosterona no útero, levando à feminização do feto masculino. Os estudos em humanos são limitados, mas há relatos da eficácia da medicação em casos de SC, sem aparentes efeitos adversos materno-fetais.[115-117] O cetoconazol é classificado pela FDA como categoria C.

Metirapona é a medicação mais usada no controle do hipercortisolismo na gestação, tendo sido administrada em cerca de 69% das pacientes (embora não tenha sido aprovada pela FDA para uso na gravidez). Geralmente, ela é iniciada a partir da 14ª semana de gestação e mantida até o parto, em doses que variam entre 0,5 e 3,0 g, baseadas no valor do cortisol livre urinário e no quadro clínico. A maioria das pacientes obteve controle do hipercortisolismo.[118,119] Como inconveniente, a metirapona determina aumento dos precursores como 11-deoxicorticosterona, o que pode levar a hipertensão arterial, predispondo ao surgimento de pré-eclâmpsia, além de aumentar o risco de parto prematuro. Embora atravesse a membrana placentária em animais, nenhuma anormalidade neonatal congênita tem sido relatada em humanos. A metirapona não está disponível no Brasil.

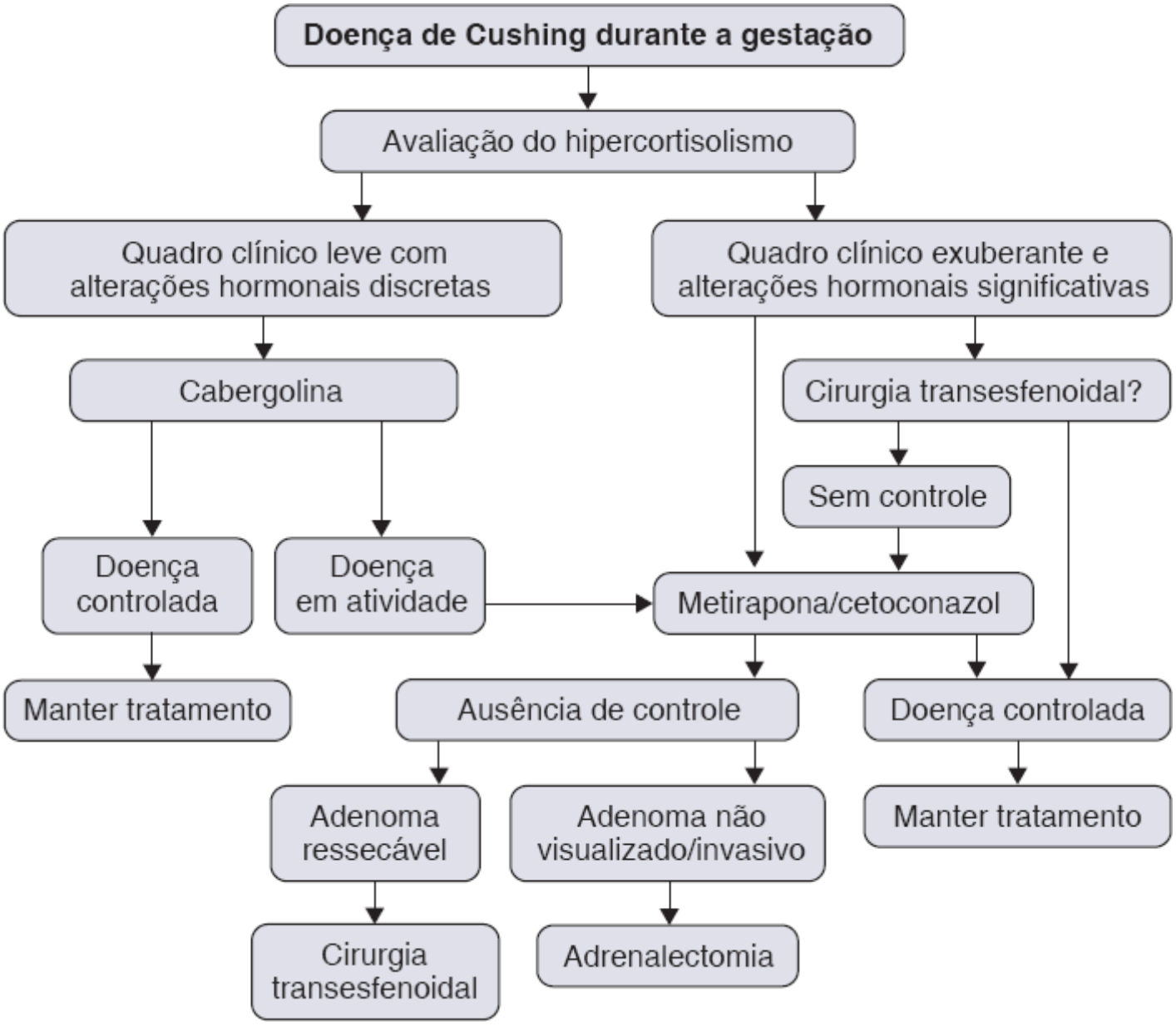


Figura 12.9 Algoritmo para tratamento da doença de Cushing (DC) durante a gestação.

Na literatura, não há relatos de uso de pasireotida em gestantes. A mifepristona, um antagonista do receptor de glicocorticoide, também é contraindicada na gravidez, pois tem propriedades abortivas devido ao antagonismo da ação da progesterona.[90]

A CAB foi usada com sucesso para DC durante a gravidez em uma minoria de pacientes sem grandes efeitos adversos observados.[120-122] A dose de cabergolina para DC nas gestações variou de 1 a 10 mg/semana (com dose média de 3,5 mg/semana) em comparação com doses mais baixas de cabergolina (0,125 a 4 mg/semana) usadas para tratar hiperprolactinemia em pacientes grávidas.[123] Ela é considerada categoria B da FDA, não havendo ensaios clínicos que tenham testado sua segurança em altas doses para a DC na gravidez. No entanto, nos relatos de casos, o desfecho materno-fetal foi favorável.[120-122] A combinação de cetoconazol e CAB em doses relativamente baixas se mostrou eficaz e aparentemente segura em quatro casos de DC recorrente, sem complicações maternas ou fetais evidentes.[122-124]

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS CLINICAMENTE NÃO FUNCIONANTES

A gestação em portadoras de adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF) é um evento raro por ser esta uma condição clínica habitualmente diagnosticada em pacientes após a idade reprodutiva. Adicionalmente, a fertilidade pode ser prejudicada pelo hipogonadismo resultante do comprometimento do eixo gonadotrófico pela desconexão hipotalâmico-hipofisária ou comprometimento da hipófise, e ainda pela hiperprolactinemia de desconexão.[1]

Durante a gravidez, o hiperestrogenismo leva ao aumento fisiológico da hipófise, que, associado à massa tumoral nesta região, pode causar sintomas. Na literatura, foram relatadas 27 gestações em pacientes com ACNF, sendo o diagnóstico anterior à gravidez em 10 casos. Os sintomas de efeito de massa foram relatados em sete casos, no 2º e no 3º trimestre, sendo os distúrbios visuais e ptose palpebral os achados mais frequentes. Em cinco desses sete casos sintomáticos, o uso de AD foi indicado (BRC em três e CAB em dois), com sucesso em quatro casos.[33] Especula-se que a redução do efeito de massa pelo AD possa estar associada à redução da hiperplasia lactotrófica fisiológica.[5,125] Não foram relatadas malformações. A cirurgia deve ser reservada para os casos sem melhora após o tratamento medicamentoso e, preferencialmente, durante o 2º trimestre.[33,126,127] No entanto, se a gravidez estiver próxima do termo e a paciente apresentar sintomas importantes de efeito de massa, o parto, preferencialmente cesáreo, deve ser realizado, seguido de cirurgia da hipófise.[40,76,125,127,128]

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS SECRETORES DE TSH

Os adenomas secretores de hormônio tireoestimulante (TSH), denominados TSHomas, são incomuns (cerca de 500 casos publicados) na população geral e ainda mais raros em gestantes.[129] Similarmente às pacientes não gestantes, ele é suspeito em paciente com manifestações clínicas de hipertireoidismo, elevação dos hormônios tireoidianos e níveis de TSH elevados ou inapropriadamente normais.[129] Geralmente, são macroadenomas, que requerem estratégias combinadas de tratamento. As abordagens terapêuticas incluem cirurgia transesfenoidal, tratamento com AD e LRS e radioterapia.[129] A resposta dos TSHomas aos LRS de primeira geração costuma ser excelente, embora sujeita à taquifilaxia. Na literatura, há relato de apenas três casos de gestação em pacientes com diagnóstico de TSHoma.[130] Em todos os casos houve aumento do volume tumoral durante a gestação com queixas visuais. Duas pacientes fizeram uso do LRS octreotide por via subcutânea na gestação; uma paciente em uso contínuo[130] e outra em uso intermitente.[131] Em uma paciente, o tratamento com propiltiouracil e BRC não foi eficaz no controle tumoral, havendo necessidade de abordagem cirúrgica durante a gestação.[132] Nos três casos, os recém-nascidos eram saudáveis. A princípio, a gestação não é contraindicada em pacientes com tireotropinoma.

Resumo

Pacientes com tumores hipofisários frequentemente têm dificuldade para engravidar devido à ocorrência comum de hipogonadismo e/ou anovulação crônica. Desta forma, o diagnóstico e o manejo de tumores hipofisários em gestantes são um grande desafio para o endocrinologista e requerem cuidados especiais. Nas pacientes com prolactinomas, de modo geral, recomenda-se a interrupção do agonista dopaminérgico (AD) tão logo a gravidez seja confirmada. É preciso, contudo, atentar à possibilidade de crescimento tumoral, tornando necessária a reintrodução do AD ou mesmo a indicação cirúrgica. Em pacientes com acromegalia, a doença deve estar controlada antes da gestação, sendo o uso de ligantes do receptor da somatostatina (LRS) ou até mesmo cirurgia indicados para pacientes não controladas que apresentem

distúrbios metabólicos ou de efeito de massa significativos. O diagnóstico de acromegalia durante a gravidez torna-se mais difícil devido ao aumento fisiológico de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) que acontece durante a gestação, graças à produção placentária de hormônio do crescimento (GH). O diagnóstico da síndrome de Cushing (SC) durante a gravidez é um grande desafio, devido à existência de: (1) aspectos clínicos comuns às duas condições (p. ex., ganho de peso, estrias, diabetes melito e hipertensão); (2) hiperativação fisiológica do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal durante a gravidez, relacionada à produção placentária de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Ademais, o hiperestrogenismo eleva a globulina de ligação dos corticosteroides (CBG) e, consequentemente, o cortisol sérico. Níveis do cortisol livre urinário de até 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) são encontrados em gestantes saudáveis, por isso somente valores > 4 vezes o LSN têm valor diagnóstico para a SC. A determinação do cortisol salivar no final da noite pode também ser útil, sobretudo no 1º e no 2º trimestre da gravidez.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang W, Molitch ME. Pituitary tumors in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019; 48:569-81.
2. Petersenn S, Christ-Crain M, Droste M et al. Pituitary disease in pregnancy: special aspects of diagnosis and treatment? Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019; 79:365-74.
3. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. J Endocrinol Invest. 2018; 41:129-41.
4. Bulas D, Egloff A. Benefits and risks of MRI in pregnancy. Semin Perinatol. 2013; 37:301-4.
5. Graillon T, Cuny T, Castinetti F et al. Surgical indications for pituitary tumors during pregnancy: a literature review. Pituitary. 2020; 23:189-99.
6. Greene MF. FDA drug labeling for pregnancy and lactation drug safety monitoring systems. Semin Perinatol. 2015; 39:520-3.
7. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. Pituitary. 2020; 23:65-9.
8. Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P et al. Williams textbook of endocrinology. 13. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
9. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. Mol Cell Endocrinol. 2008; 286:192-8.
10. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 88:896-907.
11. Glass MR, RW Shaw, Butt R et al. An abnormality of oestrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhoea. Br Med J. 1975; 3:274-5.
12. Demura R, Ono M, Demura H et al. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54:1246-50.
13. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:118-23.
14. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:236-63.
15. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:273-88.
16. Abreu A, Pinzón Tovar A,, Castellanos R et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. Pituitary. 2016; 19:448-57.
17. Pivonello R, De Martino MC, Auriemma R et al. Pituitary tumors and pregnancy: the interplay between a pathologic condition and a physiologic status. J Endocrinol Invest. 2014; 37:99-112.
18. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. J Clin Invest. 2002; 109:277-83.
19. Ferriani RA, Silva de Sá MF, de Lima Filho EC. A comparative study of longitudinal and cross-sectional changes in plasma levels of prolactin and estriol during normal pregnancy. Braz J Med Biol Res. 1986; 19:183-8.
20. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K et al. Women with prolactinoma – effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth. Acta Endocrinol (Copenh). 1986; 111:452-9.
21. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an *in vivo* study using magnetic resonance imaging. Am J Med. 1988; 85:217-20.
22. Hu Y, Ding Y, Yang M et al. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. Clin Chem Lab Med. 2018; 56:803-7.
23. Paraiba DB, Soares CRJ, Bartolini P et al. Lymphocytic prolactin does not contribute to systemic lupus erythematosus hyperprolactinemia. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28:866-72.
24. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2015; 172:R205-13.
25. Bronstein MD, Salgado LR, De Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. Pituitary. 2002; 5:99-107.
26. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. Pituitary. 2005; 8;31-8.
27. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. Pituitary. 2020; 23:120-8.
28. Glezer A, Jallad RS, Machado MC et al. Pregnancy and pituitary adenomas. Minerva Endocrinol. 2016; 41:341-50.

29. Glezer A, Soares CRJ, Vieira JG et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1048-55.
30. Molitch ME, Findling JW, Clemmons DR. Excellence in the treatment of patients with pituitary tumors. Pituitary. 2018; 21:107.
31. Araujo PB, Vieira Neto L, Gadelha MR. Pituitary tumor management in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:181-97.
32. Almalki MH, Alzahrani S, Alshahrani F et al. Managing prolactinomas during pregnancy. Front Endocrinol (Lausanne). 2015; 6:85.
33. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. Nat Rev Endocrinol. 2015; 7:301-10.
34. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS et al. Management of endocrinopathies in pregnancy: a review of current evidence. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(5). pii: E781.
35. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. Endocrine. 2014; 47:64-9.
36. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I et al. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. J Clin Endocrinol Metab. 1979; 48:9-12.
37. Beltrame D, Longo M, Mazué G. Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits. Reprod Toxicol. 1996; 10:471-83.
38. Persiani S Sassolas G, Piscitelli G et al. Pharmacodynamics and relative bioavailability of cabergoline tablets vs solution in healthy volunteers. J Pharm Sci. 1994; 83:1421-4.
39. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. Klin Wochenschr. 1987; 65:823-7.
40. Lambert K, Kate R, Seed PT. Macroprolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2017; 129:185-94.
41. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P et al. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. Horm Res. 1985; 22:239-46.
42. Colao A, Abs R, Barcenas DG et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:66-71.
43. Ono M, Miki N, Amano K et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2672-9.
44. Chrisoulidou A, Boudina M, Karavitaki N et al. Pituitary disorders in pregnancy. Hormones (Athens). 2015; 14:70-80.
45. Galvão A, Gonçalves D, Moreira M et al. Prolactinoma and pregnancy – a series of cases including pituitary apoplexy. J Obstet Gynaecol. 2017; 37:284-7.
46. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy. Gynecol Endocrinol. 2017; 33:270-3.
47. Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Beau AB et al. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. Arch Gynecol Obstet. 2014; 290:263-70.
48. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O et al. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80:642-8.
49. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992; 44:175-80.
50. Badawy SZ, Mattei AM, Severini V et al. The long-term effects of pregnancy and bromocriptine treatment on prolactinomas – the value of radiologic studies. Early Pregnancy. 1997; 3:306-11.
51. Yamada M, Miyake A, Koike K et al. Spontaneous pregnancy after a pregnancy induced by treatment in hyperprolactinemic women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1990; 35:125-9.
52. Freeman R, Wezenter B, Silverstein M et al. Pregnancy-associated subacute hemorrhage into a prolactinoma resulting in diabetes insipidus. Fertil Steril. 1992; 58:427-9.
53. Melmed S. Williams textbook of endocrinology. 13. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
54. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P et al. Staging and managing patients with acromegaly in clinical practice: baseline data from the SAGIT® validation study. Pituitary. 2019; 22:476-87.
55. Colao A, Grasso LFS, Giustina A et al. Acromegaly. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5:20-3.
56. Igout A, Frankenne F, L'Hermite-Balériaux M et al. Somatogenic and lactogenic activity of the recombinant 22kDa isoform of human placental growth hormone. Growth Regul. 1995; 5:60-5.
57. Igout A, van Beeumen J, Frankenne F et al. Purification and biochemical characterization of recombinant human placental growth hormone produced in Escherichia coli. Biochem J. 1993; 295:719-24.
58. Frankenne F, Closset J, Gomez F et al. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 66:1171-80.
59. Eriksson L, Frankenne F, Edèn S et al. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy – Lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. Br J Obstet Gynaecol. 1989; 96:949-53.
60. Eriksson L, Frankenne F, Edén S et al. Growth hormone secretion during termination of pregnancy. Further evidence of a placental variant. Acta Obstet Gynecol Scand. 1988; 67:549-52.
61. Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM et al. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71:725-31.
62. Fuglsang J, Ovesen P. Aspects of placental growth hormone physiology. Growth Horm IGF Res. 2006; 16:67-85.
63. Persechini ML, Gennero I, Grunenwald S et al. Decreased IGF-1 concentration during the first trimester of pregnancy in women with normal somatotroph function. Pituitary. 2015; 18:461-4.
64. Verhaeghe J. Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? Gynecol Obstet Invest. 2008; 66:217-26.
65. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. Eur J Endocrinol. 2014; 170:301-10.

66. Chanson P, Vialon M, Caron P et al. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019; 14:85-96.
67. Obuobie K, Mullik V, Jones C et al. McCune-Albright syndrome:growth hormone dynamics in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:2456-8.
68. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. Management of endocrine disease. Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. Eur J Endocrinol. 2017; 177:R1-12.
69. Muhammad A, Neggers SJ, van der Lely AJ. Pregnancy and acromegaly. Pituitary. 2017; 20:179-84.
70. Caron P, Broussaud S, Bertherat J et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4680-7.
71. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:264-71.
72. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. Ann Intern Med. 1994; 121:473-7.
73. Okada Y, Morimoto I, Ejima K et al. A case of active acromegalic woman with a marked increase in serum insulin-like growth factor-1 levels after delivery. Endocr J. 1997; 44:117-20.
74. Dias ML, Vieira JG, Abucham J. Detecting and solving the interference of pregnancy serum, in a GH immunometric assay. Growth Horm IGF Res. 2013; 23:13-8.
75. Teltayev D, Akshulakov S, Ryskeldiev N et al. Pregnancy in women after successful acromegaly treatment, including surgical removal of pituitary adenoma and postoperative therapy using lanreotide acetate. Gynecol Endocrinol. 2017; 33:50-1.
76. Ennaifer H, Jemel M, Kandar H et al. Developed diplopia due to a pituitary macroadenoma during pregnancy. Pan Afr Med J. 2018; 29:39.
77. Mathiesen T. Neurosurgery and pregnancy. Acta Neurochir (Wien). 2018; 160:1359.
78. Hannon AM, Frizelle I, Kaar G et al. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019. pii: EDM190019. [Epub ahead of print]
79. Neal JM. Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. Endocr Pract. 2000; 6:148-50.
80. Caron P, Buscail L, Beckers A et al. Expression of somatostatin receptor SST4 in human placenta and absence of octreotide effect on human placental growth hormone concentration during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:3771-6.
81. Caron P. Acromegaly and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris). 2011; 72:282-6.
82. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L. Maternal-fetal transfer of octreotide. N Engl J Med. 1995; 333:601-2.
83. Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:668-77.
84. Bornschein J, Drozdov I, Malfertheiner P. Octreotide LAR: safety and tolerability issues. Expert Opin Drug Saf. 2009; 8:755-68.
85. Aono T, Shioji T, Kohno M et al. Pregnancy following 2-bromo-alpha-ergocryptine (CB-154)-induced ovulation in an acromegalic patient with galactorrhea and amenorrhea. Fertil Steril. 1976; 27:341-4.
86. Luboshitzky R, Dickstein G, Barzilai D. Bromocriptine-induced pregnancy in an acromegalic patient. JAMA. 1980; 244:584-6.
87. van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF et al. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. Endocrine. 2015; 49:769-73.
88. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP et al. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3374-7.
89. Vilar L, Freitas MC, Lima LH et al. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1293-302.
90. Caimari F, Corcoy R, Webb SM. Cushing's disease: major difficulties in diagnosis and management during pregnancy. Minerva Endocrinol. 2018; 43:435-45.
91. Caimari F, Valassi E, Garbayo P et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. Endocrine. 2017; 55:555-63.
92. Lekarev O, New MI. Adrenal disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25:959-73.
93. Machado MC, Fragoso MCBV, Bronstein MD. Pregnancy in patients with Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018; 47:441-9.
94. Caimari F, Corcoy R, Webb SM. Cushing's disease: major difficulties in diagnosis and management during pregnancy. Minerva Endocrinol. 2018; 43:435-45.
95. Brue T, Amodru V, Castinetti F. Management of endocrine disease. Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. Eur J Endocrinol. 2018; 178:R259-66.
96. Plöckinger U, Chrusciel M, Doroszko M et al. Functional implications of LH/hCG receptors in pregnancy-induced Cushing syndrome. J Endocr Soc. 2017; 1:57-71.
97. Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 73:1-15.
98. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:3077-83.
99. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. Endocr Rev. 2005; 26:775-99.
100. Dong D, Li H, Xiao H. The diagnosis and management of Cushing syndrome during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2015; 35:94-6.
101. Prebtani AP, Donat D, Ezzat S. Worrisome striae in pregnancy. Lancet. 2000; 355:1692.
102. St-Jean M, MacKenzie-Feder J, Bourdeau I et al. Exacerbation of Cushing's syndrome during pregnancy: stimulation of a cortisol-secreting adrenocortical adenoma by ACTH originating from the foeto-placental unit. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019; 2019. pii: EDM180115. [Epub ahead of print]

103. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018; 47:259-73.
104. Katulski K, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M et al. Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and mini review of the literature. Gynecol Endocrinol. 2014; 30:345-9.
105. Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z et al. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83:774-8.
106. Lopes LM, Francisco RP, Galletta MA et al. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. Pituitary. 2016; 19:30-8.
107. Pinette MG, Pan YQ, Oppenheim D et al. Bilateral inferior petrosal sinus corticotropin sampling with corticotropin-releasing hormone stimulation in a pregnant patient with Cushing's syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171:563-4.
108. Sam S, Molitch ME. Timing and special concerns regarding endocrine surgery during pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32:337-54.
109. Lim WH, Torpy DJ, Jeffries WS. The medical management of Cushing's syndrome during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 168:1-6.
110. Jolly K, Darr A, Arlt W et al. Surgery for Cushing's disease in pregnancy: our experience and a literature review. Ann R Coll Surg Engl. 2019; 101:e26-31.
111. Abbassy M, Kshettry VR, Hamrahian AH et al. Surgical management of recurrent Cushing's disease in pregnancy: a case report. Surg Neurol Int. 2015; 6:S640-5.
112. Martínez García R, Martínez Pérez A, Domingo del Pozo C et al. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the mainstay treatment. J Endocrinol Invest. 2016; 39:273-6.
113. Wang W, Yuan F, Xu D. Cushing's syndrome during pregnancy caused by adrenal cortical adenoma: a case report and literature review. Front Med. 2015; 9:380-3.
114. Eschler DC, Kogekar N, Pessah-Pollack R. Management of adrenal tumors in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:381-97.
115. Boronat M, Marrero D, López-Plasencia Y et al. Successful outcome of pregnancy in a patient with Cushing's disease under treatment with ketoconazole during the first trimester of gestation. Gynecol Endocrinol. 2011; 27:675-7.
116. Berwaerts J, Verhelst J, Mahler C et al. Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: case report and review of the literature. Gynecol Endocrinol. 1999; 13:175-82.
117. Costenaro F, Rodrigues TC, de Lima PB et al. A successful case of Cushing's disease pregnancy treated with ketoconazole. Gynecol Endocrinol. 2015; 31:176-8.
118. Connell JM, Cordiner J, Davies DL et al. Pregnancy complicated by Cushing's syndrome: potential hazard of metyrapone therapy. Case report. Br J Obstet Gynaecol. 1985; 92:1192-5.
119. Hána V, Dokoupilová M, Marek J et al. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 54:277-81.
120. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K et al. Prolactinoma through the female life cycle. Endocrine. 2018; 59:16-29.
121. Nakhleh A, Saiegh L, Reut M et al. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy. Hormones (Athens). 2016; 15:453-8.
122. Woo I, Ehsanipoor RM. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy. Obstet Gynecol. 2013; 122:485-7.
123. Sek KS, Deepak DS, Lee KO. Use of cabergoline for the management of persistent Cushing's disease in pregnancy. BMJ Case Rep. 2017; 2017. pii: bcr-2016-217855.
124. Borgundvaag B, Kudlow JE, Mueller SG et al. Dopamine receptor activation inhibits estrogen-stimulated transforming growth factor-alpha gene expression and growth in anterior pituitary, but not in uterus. Endocrinology. 1992; 130:3453-8.
125. Masding MG, Lees PD, Gawne-Cain ML et al. Visual field compression by a non-secreting pituitary tumour during pregnancy. J R Soc Med. 2003; 96:27-8.
126. Chung JH, Rho JH, Jung TH et al. Anesthetic management of a parturient for combined cesarean section and surgical removal of pituitary tumor – A case report. Korean J Anesthesiol. 2012; 62:579-83.
127. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K et al. Pregnancy and pituitary disorders. Eur J Endocrinol. 2010; 162:53-75.
128. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. J Endocrinol Invest. 2019; 42:1401-6.
129. Chaiamnuay S, Moster M, Katz MR et al. Successful management of a pregnant woman with a TSH secreting pituitary adenoma with surgical and medical therapy. Pituitary. 2003; 6:109-13.
130. Blackhurst G, Strachan MW, Collie D et al. The treatment of a thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma with octreotide in twin pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57:401-4.
131. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L et al. Successful pregnancy in an infertile woman with a thyrotropin-secreting macroadenoma treated with somatostatin analog (octreotide). J Clin Endocrinol Metab. 1996; 8:1164-8.
132. Chaiamnuay S, Moster M, Katz MR et al. Successful management of a pregnant woman with a TSH secreting pituitary adenoma with surgical and medical therapy. Pituitary. 2003; 6:109-13.

13

Adenomas Hipofisários Familiares

Renata S. Auriemma • Luciana Ansaneli Naves • Vladimir Vasilev • Adrian F. Daly • Albert Beckers

INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários são tumores intracranianos comuns, que correspondem a 10 a 15% dos casos neurocirúrgicos e a 6 a 23% dos casos de necropsia.[1] Esses tumores são responsáveis por 20% de todas as neoplasias do sistema nervoso central (SNC) e representam o segundo tipo de tumor mais frequente pela histologia entre adultos jovens (20 a 34 anos), de acordo com o Registro de Tumores Cerebrais dos EUA.[2] Em geral, os adenomas hipofisários associam-se à hipersecreção hormonal ou a sinais e sintomas compressivos relacionados à invasão de estruturas adjacentes. Por muitos anos, essa patologia foi considerada uma rara condição clínica, com base em estudos populacionais que relataram prevalência entre 1:3.571 a 1:5.263.[3,4] Todavia, uma metanálise, ao avaliar séries radiológicas e de necropsia, evidenciou alta prevalência na população geral (16,7%).[5] Um estudo realizado na população belga demonstrou que a prevalência de tumor hipofisário clinicamente relevante é de 1:1.064 indivíduos, 3 a 5 vezes superior à que havia sido previamente estimada.[6] Tais achados foram confirmados em estudos similares no Reino Unido e na Suíça, com prevalência de 74 a 98 casos por 100.000 habitantes.[7,8]

A maioria dos tumores hipofisários ocorre de forma esporádica. Todavia, publicações recentes constataram que cerca de 5% desses tumores podem ocorrer no contexto de síndromes familiares.[9] Diversas condições associam-se a anormalidades genéticas que levam à predisposição hereditária (Quadro 13.1), incluindo a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1), o complexo de Carney (CNC), adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA) e, mais recentemente, a MEN-4. Há cerca de 20 anos, havia poucos relatos na literatura sobre adenomas hipofisários familiares, sobretudo na acromegalia, os quais foram descritos como somatotropinomas familiares isolados. O primeiro grande estudo de coorte que avaliou os casos de adenomas familiares não relacionados com MEN-1 ou CNC foi desenvolvido em Liege (Bélgica), nos anos 1990, e possibilitou a identificação inicial de 27 famílias.[10] Foi então caracterizada uma nova entidade clínica, e o termo "adenomas hipofisários familiares isolados" foi adotado.[11-14] Estudos multicêntricos internacionais permitiram a identificação de mais de 200 famílias com diversos fenótipos de FIPA.[13-17] Outras síndromes clínicas cursam com o desenvolvimento de tumores hipofisários, e o objetivo deste capítulo será descrever as características clínicas e moleculares desse grupo heterogêneo de pacientes.

Quadro 13.1 Frequência dos adenomas hipofisários esporádicos e familiares.

Adenomas	Distribuição percentual
Esporádicos	95%
Familiares	5%
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1)	2%
Adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA)	3%
Complexo de Carney	Raro

Acrogigantismo ligado ao X (X-Lag)	Raro

GENÉTICA MOLECULAR DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Alterações genéticas envolvidas na predisposição e no desenvolvimento dos adenomas hipofisários relacionam-se com defeitos germinativos, somáticos (que ocorrem no tecido tumoral), além de fatores epigenéticos, variações no número de cópias, alterações de metilação e anormalidades nos microRNA (miRNA).[18] O equilíbrio entre oncogenes e genes supressores tumorais exerce papel importante na regulação da proliferação celular e na progressão tumoral (Figura 13.1).

O oncogene mais estudado no desenvolvimento de adenomas hipofisários é o *gsp*, que codifica a proteína Gsα, uma proteína ligada à guanina, que regula o efeito estimulatório do hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) nos somatotrofos. Mutações no *gsp* têm sido associadas ao desenvolvimento dos somatotropinomas e podem ocorrer em até 40% desses tumores.[17] Mutações ativadoras do *gsp* inibem a hidrólise do trifosfato de guanosina (GTP), o que mantém a Gsα em um estado constitutivamente ativado. Estudos demonstraram que a Gsα é expressa de maneira monoalélica na hipófise normal e bialélica nos tumores e, na maioria dos casos, a mutação ocorre no alelo materno.[19] Grande variedade de genes supressores e oncogenes foram descritos no desenvolvimento dos adenomas hipofisários (Quadro 13.2).

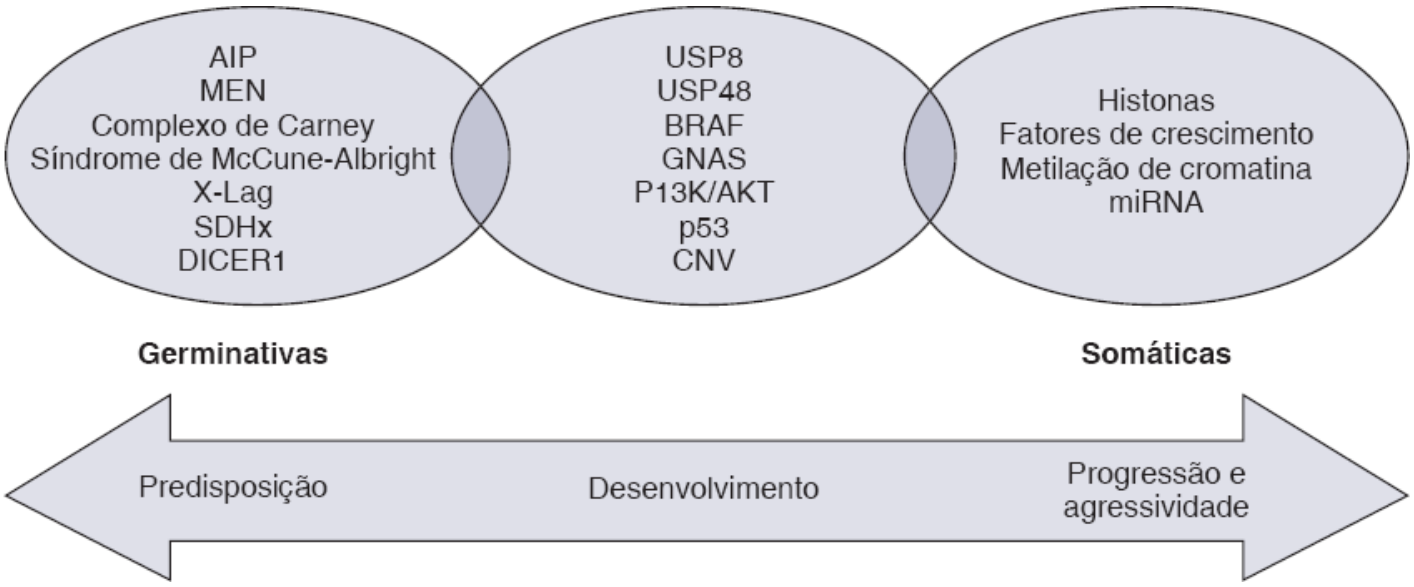


Figura 13.1 Mecanismos genéticos potencialmente envolvidos no desenvolvimento dos adenomas hipofisários.

Anormalidades genéticas somáticas raras descritas em portadores de adenomas hipofisários esporádicos ou familiares estão resumidas no Quadro 13.3.

ASPECTOS GENÉTICOS DOS FIPA

Embora o gene envolvido na patogênese da maioria dos FIPA ainda seja desconhecido, nos últimos anos, mais de 50 mutações no gene da proteína de interação do receptor de aril-hidrocarbono (AIP) foram envolvidas na fisiopatologia dos tumores hipofisários, em cerca de 20% das famílias FIPA.[19,20] O gene da AIP (*AIP*) localiza-se no cromossomo 11q13, próximo à localização do gene da MEN-1 (*MEN1*).[21-23] Esse gene é composto de 6 éxons e codifica a proteína ácida cochaperona de 330 aminoácidos, com importantes ações intracelulares, potencial de transativação e estabilidade de receptores nucleares.[24] A terminação carboxila da proteína AIP forma três domínios tetratricopeptídeos (TPR), compostos por resíduos de 34 aminoácidos formando 2 α-hélices (hélices A e B) e uma α-hélice do tipo A. Essa estrutura C-terminal é importante para AIP, sobretudo na interação proteína-proteína.[25] A proteína AIP apresenta distribuição tissular ampla,[25,26] com expressão na hipófise normal, nos lactotrofos e somatotrofos.[25] É provável que mutações heterozigotas no gene *AIP* aumentem a predisposição hereditária à tumorigênese hipofisária, porém o mecanismo molecular exato ainda precisa ser esclarecido, uma vez que a proteína AIP interage em diversas vias de ativação do receptor de aril-hidrocarbono (AhR), fosfodiesterases, survivina, proteínas G e RET.[25,27]

Em torno de 15 a 25% das famílias FIPA apresentam mutações no gene *AIP*.[28-33] Até os dias atuais, foram identificadas cerca de 49 variantes gênicas da AIP, deleções, inserções e duplicações de segmentos, além de mutações de promotores, trocas de aminoácidos, mutações sem sentido, mutações por substituição de aminoácidos e grandes deleções de éxons. Essas mutações podem ocorrer ao longo da extensão do gene. As nove variantes com substituição de aminoácidos (algumas correspondendo a raros polimorfismos) que foram consideradas patogênicas afetaram regiões próximas aos dois domínios TPR ou à terminação carbóxi da α-hélice.[27,28]

Quadro 13.2 Anormalidades genéticas germinativas e/ou somáticas, associadas a síndromes familiares que cursam com adenomas hipofisários.

Síndrome clínica	Gene	Cromossomo	Anormalidade
Adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA)	*AIP*	11q13.2	Mutações germinativas e perda de heterozigosidade em 15% dos casos FIPA. Observadas em GHomas esporádicos e familiares, adenomas cossecretores de GH e PRL, PRLomas, ACNF e corticotropinomas
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1)	*Menin*	11q13.1	Mutações inativadoras de gene supressor tumoral, aumentando instabilidade genômica e transcrição
Neoplasia endócrina múltipla tipo 4 (MEN-4)	*CDKN1B (p27Kip1)*	12p13.1	Mutação germinativa sem sentido (*nonsense*) em heterozigoto na MEN-4 (uma nova síndrome rara semelhante à MEN-1)
Síndrome de McCune-Albright	*GNAS*	20q13.32	Ativação da proteína reguladora Gsα, estimula a liberação de cAMP
Complexo de Carney	*PRKAR1A*	17q24.2	Mutações truncadoras no complexo de Carney que levam a hiperplasia somatolactotrófica e adenomas
Acrogigantismo ligado ao X	*X-Lag*	Xq26.3	Microduplicação Xq23 e mutação no *GPR101* levando ao acrogigantismo ligado ao X
Associação 3P:	*SDHx*, *VHL*, *MEN1*, *RET* e *MAX*	Variável de acordo com o gene	Regulação na produção de energia, perda da função de supressão tumoral,

• Adenomas hipofisários (*pituitary adenomas*) • Feocromocitomas (*pheocromocytomas*) • Paragangliomas			proliferação celular e apoptose, de acordo com o gene envolvido
Neurofibromatose tipo 1	*NF1*	17q11.2	Proteína ativadora do sistema Ras/Raf/MEK e Ras/PI3K/TSC/mTOR

GHoma: somatotropinoma; GH: hormônio do crescimento; PRL: prolactina; PRLoma: prolactinoma; ACNF: adenoma clinicamente não funcionante; cAMP: monofosfato de adenosina cíclico. Adaptado de Tatsi e Stratakis, 2019.[18]

Esses achados reforçam a hipótese de que o terceiro domínio TPR e os cinco últimos aminoácidos da porção carboxi-terminal (C-terminal) são necessários para a atividade biológica da AIP.[24] Todavia, outras mutações no promotor, assim como grandes deleções, foram descritas ao longo de todo o gene *AIP*.[20,27,29] Dessa maneira, além de realizar o sequenciamento de éxons, junções éxons-íntrons e regiões promotoras, o rastreamento de grandes deleções gênicas com a técnica de amplificação da *probe* multiplex ligante-dependente (MLPA) ou similar poderia aumentar a acurácia diagnóstica, pois, em cerca de 10% das famílias negativas para a mutação no *AIP*, grandes deleções genômicas foram demonstradas.[32,34,35]

Os estudos indicam que as mutações *AIP* mais comuns ocorrem nos resíduos 304, 271 e 81.[19,27-29] Cerca de dois terços das mutações interferem na bioatividade da porção C-terminal da molécula da AIP. A mutação na posição R304 é relativamente frequente e ocorre no sítio CpGsit ("CpG"– nucleotídios de citosina e guanina, separados por um fosfato). Identificaram-se as mutações c.910 C>T, p.R304X e c.911 G>A, p.R304Q em famílias independentes e pacientes com tumores esporádicos.[25,27,30] Outros sítios potenciais para mutações frequentes (*hotspots*) são: c.241C>T, p.R81X34,[25,35,36] c.721A>G, p.K241E, c.721A>T, p.K241X e c.811C>T, e p.R271W.[29,37,38] Apesar da comprovação de mutações importantes que afetam a função da proteína, da sua interação com outras proteínas e da perda da capacidade de inibir a proliferação celular, o papel patogênico de algumas mutações no *AIP* ainda é questionável.[27,39]

FUNÇÕES DA PROTEÍNA AIP

Autores que avaliaram perda da heterozigosidade, dados clínicos e estudos funcionais acreditam que os FIPA estejam relacionados com mutações inativadoras de um gene supressor tumoral.[22] Experimentos realizados na linhagem celular GH3 reforçam o papel do *AIP* como gene supressor tumoral. Dessa maneira, mutações no *AIP* estimulam o desenvolvimento do adenoma em pacientes com FIPA que apresentam mutações inativadoras no *AIP*.[16,30]

No entanto, o RNA mensageiro e a expressão da proteína AIP são paradoxalmente aumentados nos adenomas hipofisários esporádicos, o que indica que a redução na expressão da AIP não tem papel importante na formação desses tumores.[27]

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS FIPA

Os FIPA têm herança autossômica dominante e se caracterizam por grande heterogeneidade genética. A penetrância é baixa e variável, e dados de grandes famílias apontam algo em torno de 33%.[40-43] Dados coletados em famílias menores indicam uma penetrância maior, talvez em razão da falha em se elaborar um heredograma mais completo. Nos FIPA, podem ocorrer tumores hipofisários do mesmo tipo em todos os afetados da mesma família (apresentação homogênea) ou, em outros casos, tumores de diferentes tipos celulares (apresentação heterogênea). Até o momento, já foram descritas famílias FIPA com mais de quatro membros com diagnóstico de tumor hipofisário. Os prolactinomas foram inicialmente descritos como o tipo de tumor mais prevalente nos FIPA.[18] Todavia, evidências recentes apontam maior prevalência de somatotropinomas.[16] Em uma grande série com 96 pacientes FIPA com mutações no *AIP*, as frequências dos tipos de tumores foram: somatotropinoma (78,1%); prolactinoma (13,5%); adenoma clinicamente não funcionante (ACNF) (7,3%);

e tireotropinoma (1%) (Quadro 13.4).[16,18] Tumores gonadotróficos e corticotróficos também foram descritos, porém ocorrem mais raramente em famílias FIPA de fenótipo heterogêneo.[16]

Quadro 13.3 Anormalidades genéticas somáticas raras descritas em pacientes com adenomas hipofisários esporádicos ou familiares.

Proteína	Mecanismo fisiopatológico descrito
BMP-4	Expressão reduzida no prolactinoma
CDKN2A ($p16^{INK4A}$)	Metilação de região promotora em adenomas hipofisários
CDKN2C ($p18^{INK4C}$)	Metilação de região promotora em adenomas hipofisários
Ciclina D1	Hiperexpressão em ACNF e GHomas
D_2R	Expressão reduzida nos PRLomas resistentes
GADD45G	Metilação de região promotora nos ACNF, PRLomas e GHomas
MEG3a	Metilação de região promotora nos ACNF e gonadotropinomas
p53	Mutações inativadoras somáticas e hiperexpressão nos carcinomas hipofisários
Pdt-FGFR4	Transcrição alternativa em adenomas hipofisários
PKC	Mutações pontuais em adenomas hipofisários invasivos
PTTG	Aumento da expressão em tumores hipofisários mais agressivos
RAS	Mutações ativadoras somáticas em carcinomas hipofisários
Retinoblastoma	Metilação da região promotora do gene em diversos tipos de adenomas
$SSTR_2$/$SSTR_5$	Expressão reduzida em GHomas resistentes a octreotide
WIF1	Metilação da região promotora do gene em diversos tipos de adenomas
ZAC	Metilação da região promotora do gene em ACNF

ACNF: adenoma clinicamente não funcionante; PRLomas: prolactinomas; GHomas: somatotropinomas.

As relações de primeiro grau entre membros afetados ocorrem em cerca de 75% das famílias FIPA. A média de idade dos primeiros sintomas é de 18 anos, o que indica que o início do problema pode ter ocorrido na infância e na adolescência. A apresentação clínica dos tumores hipofisários em pacientes FIPA ocorre cerca de 4 anos antes do que ocorre nos tumores esporádicos. Em famílias com múltiplas gerações de pacientes afetados, observou-se que a idade de diagnóstico nos filhos/netos costuma ser bem mais precoce (em torno dos 20 anos) do que a idade de diagnóstico de seus pais/avós. Os macroadenomas correspondem a cerca de 90% dos casos, e há evidências de que os tumores são mais invasivos em mais de 50% da coorte de pacientes.[16] Os prolactinomas nos FIPA são predominantemente microadenomas em mulheres e macroadenomas em homens, refletindo as mesmas características epidemiológicas dos prolactinomas esporádicos.[44] Os prolactinomas presentes na famílias FIPA de apresentação heterogênea são mais invasivos do que nos casos esporádicos.[16] Os adenomas não funcionantes que ocorrem nos pacientes FIPA heterogêneos são invasivos e diagnosticados 8 anos antes, em relação aos casos esporádicos.[16,30]

Os somatotropinomas nas famílias FIPA surgem de maneira homogênea em 50% dos casos (acromegalia familiar) e, na heterogênea, podem combinar-se com prolactinomas, ACNF e outros tipos de tumor. A maior parte dos adenomas somatotróficos é do subtipo esparsamente granulado.[28,43] Os pacientes FIPA com mutações no *AIP* têm tumores hipofisários mais invasivos do que os casos esporádicos ou aqueles sem mutações.[16,18,27,30,31,43-45]

As mutações do *AIP* podem também ter impacto negativo sobre a eficácia do tratamento. Assim, os somatotropinomas em pacientes com tais mutações apresentaram menor taxa de controle com a primeira cirurgia e menor resposta ao tratamento com análogos da somatostatina em termos de normalização do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e redução tumoral.[16,30,43,44] Esses pacientes são encaminhados à radioterapia e podem não obter normalização do IGF-1 com pegvisomanto, o que torna desafiador o acompanhamento clínico dos acromegálicos com mutação no *AIP*.[16,30]Do mesmo modo, cerca de 50% dos prolactinomas com mutações no *AIP* não alcançam controle clínico com agonistas dopaminérgicos, e o tratamento requer múltiplas cirurgia e radioterapia.[30]

Quadro 13.4 Características de adenomas hipofisários em 96 pacientes com mutações no *AIP*.

Características	Todos (n = 96)	GHoma (n = 75)	PRLoma (n = 13)	ACNF (n = 7)	TSHoma (n = 1)
Sexo (*% de homens*)	61M/35F (*63,6%*)	46M/29F (*61,3%*)	10M/3F (*76,9%*)	4M/3F (*57,1%*)	1M/0F (*100%*)
Idade em anos ao diagnóstico (*variação*)	23 (*8 a 74*)	22,5 (*8 a 60*)	22 (*12 a 39*)	31 (*12 a 74*)	39
Idade em anos dos primeiros sintomas (*variação*)	18 (*4 a 67*)	17,8 (*4 a 50*)	18,0 (*12,0 a 39,0*)	31 (*12 a 74*)	39
Atraso médio em anos no diagnóstico (*variação*)	2 (*0 a 19*)	2 (*0 a 19*)	0 (*0 a 6*)	0 (*0 a 7*)	0
Diâmetro médio do tumor em mm (*variação*)	25 (*6 a 85*)	22,5 (*7 a 60*)	31 (*6 a 85*)	27,5 (*14 a 35*)	30
Macroadenoma	93,3%	93,1%	92,3%	100%	100%
Extensão extrasselar	79,5%	65,1%	91,7%	85,7%	0%
Invasão	56,3%	51,7%	69,2%	57,1%	0%

GHoma: somatotropinoma; PRLoma: prolactinoma; ACNF: adenoma clinicamente não funcionante; TSHoma: tireotropinoma. Adaptado de Daly et al., 2010.[30]

Se considerarmos que apenas cerca de 20% dos macroadenomas hipofisários são diagnosticados antes dos 30 anos de idade, os dados publicados indicam que pacientes mais jovens com tumores agressivos são candidatos à investigação quanto à possibilidade de mutações no *AIP*.[16,30] Um estudo multicêntrico descreveu a prevalência de mutações no *AIP* em uma coorte de 163 pacientes com macroadenomas esporádicos diagnosticados antes dos 30 anos de idade.[45] Os autores encontraram mutações germinativas do *AIP* em 11,7% dos indivíduos < 30 anos de idade e em 20,5% dos pacientes pediátricos com tumores esporádicos.[45] Desse modo, em pacientes que se apresentem com tumores hipofisários aparentemente esporádicos, o rastreamento de mutações no *AIP* deve ser feito em pacientes mais jovens e com tumores agressivos.[16,45] De acordo com os dados disponíveis, não há correlação entre genótipo e fenótipo em famílias com mutações no *AIP* em termos de subtipo de adenoma e nível de penetrância.[16]

SÍNDROMES ASSOCIADAS A TUMORES HIPOFISÁRIOS

Diversas condições são associadas a defeitos genéticos que predispõem a tumorigênese hipofisária, como MEN-1, MEN-4/MEN-X e complexo de Carney.[16] Síndromes clínicas menos comuns, como acrogigantismo ligado ao X (X-Lag), síndrome de McCune-Albright, associação 3P, MEN-2A/MEN-2B e DICER1 podem cursar com adenomas hipofisários esporádicos ou familiares e terão suas principais características descritas a seguir.

MEN-1

Aproximadamente 3% dos casos de adenomas hipofisários associam-se à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1). Essa condição, que pode coexistir com tumores não endócrinos, caracteriza-se por, no mínimo, duas de três endocrinopatias: hiperparatireoidismo (em mais de 90% dos casos); tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (em 30 a 80%); e adenomas hipofisários (em 20 a 50%). A doença é autossômica dominante com alta penetrância, e o defeito genético primário consiste na mutação do gene *MEN1*, situado no 11q13. O *MEN1* é um gene supressor tumoral composto por 10 éxons, e codifica uma proteína de 610 aminoácidos, denominada *menin*, cuja atividade biológica permanece em investigação. A *menin* é uma proteína predominantemente nuclear, que controla a atividade promotora de diversos genes endócrinos e não endócrinos.[46-48] Sua interação com a JunD leva à formação de um complexo que inibe a proliferação celular. A *menin* também interage com proteínas da família Smad, que exerce papel de reguladora do ciclo celular, controle de apoptose e estrutura da célula. Até o momento, foram descritas mais de 550 mutações diferentes no *MEN1*,[49] que se encontram distribuídas ao longo de toda a sequência codificadora. Nos pacientes com MEN-1, o prolactinoma é o tumor mais frequente (42 a 62% dos casos), seguido pelos adenomas clinicamente não funcionantes (15 a 42%), somatotropinomas (6,5 a 9%) e adenomas secretores de ACTH (3 a 4%).[50] Os adenomas na MEN-1 podem ser maiores e mais agressivos do que os esporádicos sem mutações no *MEN1*. Além disso, os macroadenomas representam 85% dos tumores hipofisários vistos na MEN-1.[50] Tais tumores são menos responsivos ao tratamento farmacológico. A agressividade dos tumores associados à MEN-1, particularmente nos mais jovens, foi confirmada por achados histológicos, em que foram evidenciados tumores pluri-hormonais e, até mesmo, adenomas múltiplos.[51]

MEN-4

Apesar do grande número de mutações identificadas nas regiões codificadoras do gene *MEN1*, 10 a 30% dos pacientes com características clínicas de MEN-1 não apresentam mutações no *MEN1*.[16,52] Esse cenário pode estar associado ao envolvimento de outros genes no desenvolvimento de condições semelhantes à MEN-1. Entre 2002 e 2004, identificou-se uma mutação no gene *CDKN1B* (inibidor p27 codificador da quinase ciclina-dependente) em ratos com sintomas semelhantes aos da MEN.[52] Os animais tinham múltiplos tumores neuroendócrinos, tais como feocromocitoma, paragangliomas, carcinoma medular da tireoide, hiperplasia pancreática e adenomas hipofisários.[51,52] Nos seres humanos, o gene *CDKN1B* está localizado no cromossomo 12p13, e o seu produto de p27 tem um papel importante na regulação do ciclo celular por inibição da ciclina/complexos de quinase ciclina-dependentes.[16,52,53]

A primeira mutação sem sentido (*nonsense*) no *CDKN1B* foi descrita em uma família alemã com acromegalia, hiperparatireoidismo primário, angiomiolipoma renal e câncer testicular em vários membros. Depois disso, um paciente holandês com diagnóstico de doença de Cushing, associado a um tumor carcinoide, hiperparatireoidismo e ausência de mutações para o *MEN1*, apresentou mutação no *CDKN1B*.[53] Alguns casos de adenomas hipofisários foram descritos, dois somatotropinomas, dois corticotropinomas e um adenoma clinicamente não funcionante.[18,53-55] O fenótipo semelhante à MEN-1 relacionado com mutações do *CDKN1B* foi descrito como uma entidade clínica distinta, aparentemente muito rara, e a nomenclatura MEN-4 foi, então, proposta.

A completa descrição do fenótipo associado a mutações do *CDKN1B* precisa ser mais bem esclarecida. Contudo, em um grande estudo com 426 casos suspeitos, a mutação foi identificada em apenas 11 (2,4%), dos quais 4 ainda permanecem assintomáticos.[55] Portanto, MEN-4 parece ser bastante rara, e mutações no *CDKN1B* explicariam menos de 3% dos casos com fenótipo de MEN-1 em indivíduos sem mutações no *MEN1*.[16]

Complexo de Carney

O complexo de Carney (CNC) é uma rara doença autossômica dominante caracterizada por mixomas atriais, hiperpigmentação cutânea (lentiginose) e hiperatividade endócrina.[56-59] As anormalidades mais comuns são hiperplasia nodular adrenocortical, tumores testiculares (tumores de células de Sertoli calcificantes de grandes células, tumores de células de Leydig), tumores tireoidianos e acromegalia (em 10% dos casos). Cerca de 500 casos foram descritos, sendo que 70% apresentavam características familiares.[60] Em mais de 70% dos pacientes com CNC, foram identificadas mutações na subunidade regulatória 1α da proteinoquinase A (PKA), situada no cromossomo 17q22-24.[16,61] Outro *locus*,

no cromossomo 2p16, também foi associado a CNC, mas ainda precisa ser mais bem caracterizado.[62] O *PRKAR1A* é um gene supressor tumoral, e a maior parte das mutações causa parada prematura da transcrição, o que acarreta instabilidade no mRNA e redução ou ausência na expressão da proteína.[62] Em humanos, os somatotropinomas aparecem na terceira década de vida; todavia, anormalidades no eixo somatotrófico são observadas frequentemente na adolescência, com elevação dos níveis de GH e IGF-1.[58] Os adenomas hipofisários apresentam imunorreatividade ao GH e à prolactina, mas apenas eventualmente para outros hormônios adeno-hipofisários. O desenvolvimento da acromegalia é insidioso, e múltiplos focos de hiperplasia mamossomatotrófica são evidenciados sobre a hipófise normal.[63] Apesar das evidências clínicas e patológicas, as dificuldades diagnósticas persistem. A identificação das manifestações cutâneas é essencial, pois aparecem em até 80% dos casos, podendo ser reconhecidas em idades precoces e predizer o desenvolvimento de mixomas atriais. Outros genes podem estar envolvidos, visto que 60% e 25%, respectivamente, dos casos esporádicos e familiares são negativos para mutações no *PRKAR1A*.[59,60,63]

Acrogigantismo ligado ao X (X-Lag)

Uma nova síndrome clínica foi descrita em 2014,[64] caracterizada por gigantismo com início na primeira infância, que cursa com tumor hipofisário secretor de GH ou GH e prolactina.[65] São geralmente macroadenomas invasivos, com grande capacidade de produção hormonal e resistentes ao tratamento farmacológico com análogos da somatostatina. Pode manifestar-se como tumor hipofisário esporádico ou em contexto familiar e geralmente associa-se a retardo mental e distúrbios no comportamento alimentar.[65,66]

A fisiopatologia relaciona-se à presença de microduplicação no cromossomo Xq26.3, onde se encontra o gene *GPR101*, o qual codifica um receptor órfão para a proteína G, que, quando ativado, estimula potentemente a adenilatociclase e a sinalização do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), e contribui para a proliferação celular e tumorigênese somatotrófica e somatolactotrófica.[66-68]

Síndrome de McCune-Albright

A síndrome de McCune-Albright apresenta-se classicamente como displasia fibrótica poliostótica, manchas café com leite e puberdade precoce. Cursa com hiperatividade de glândulas endócrinas, incluindo hipersecreção de GH em até 21% dos casos, o que contribui para o pior prognóstico da displasia óssea e macrocefalia. O mecanismo fisiopatológico relaciona-se com presença de mutações ativadoras no produto gênico do GNAS1, proteína reguladora do cAMP na subunidade alfa da proteína G (Gsα).[18,69]

Associação 3P

Recentemente foi descrita uma condição clínica envolvendo adenomas hipofisários, feocromocitomas e/ou paragangliomas, gerando o mnemônico 3P (do inglês, *pituitary adenomas*, *pheochromocitomas*, *paragangliomas*). Os adenomas mais comuns são prolactinomas, somatotropinomas e adenomas clinicamente não funcionantes, os quais podem ter comportamento biológico mais agressivo. A associação 3P possui agregação familiar, e o mecanismo fisiopatológico relaciona-se com mutações na succinato desidrogenase (SDHB e SDHD), que faz parte do complexo mitocondrial II, importante na geração de energia do ciclo de Krebs e cadeia respiratória.[18,70]

MEN-2A e 2B

As síndromes MEN-2A e 2B são causadas por mutações no gene *RET* e são raramente associadas a adenomas hipofisários, com poucos casos descritos. A proteína RET codifica para um receptor transmembranário com atividade tirosinoquinase, que atua como proto-oncogene, podendo relacionar-se com maior proliferação celular e desenvolvimento tumoral.[18,70,71]

DICER1

De transmissão autossômica dominante, a DICER1 é caracterizada pelo desenvolvimento de vários tumores, incluindo blastoma hipofisário, blastoma pleuropulmonar, nefromas, tumores testiculares e bócio multinodular. O mecanismo fisiopatológico envolve mutações na proteína DICER1, que codifica para endonucleases que clivam as cadeias de RNA em pequenos RNA interferentes e miRNA.[18,72]

Outros mecanismos moleculares

Alterações na metilação em genes supressores tumorais e reguladores do ciclo celular (p. ex., *CASP8*, *ttp73*, *RASSF1*, *Rb*, *p16* e *p18*, entre outros) têm sido descritas em associação com algumas características

tumorais e prognóstico, como volume ao diagnóstico, capacidade secretória e invasão de tecidos adjacentes; todavia, os achados não são confirmados em todos os estudos.[18,73-75] Fatores de crescimento podem regular a replicação das células hipofisárias tumorais. Menor expressão de FGFR2 tem sido descrita em 50% dos adenomas e pode estar relacionada com o aumento da metilação do promotor gênico, aumentando a expressão das quinases dependentes de ciclinas, como a p21 e a p27.[18,76-78]

Estudos sugerem que modificações nas histonas e na cromatina podem levar a alterações na expressão de genes reguladores do ciclo celular, como a proteína do retinoblastoma, p21 e p27, que podem aumentar a replicação e a sobrevivência das células hipofisárias.[18,78] Os miRNA são pequenos RNA não codificadores, envolvidos no ciclo celular e no controle da expressão de diversos genes. Diferentes miRNA têm sido estudados; eles podem apresentar-se hiperexpressos ou suprimidos, afetando a proliferação celular, a apoptose, o prognóstico e a resposta terapêutica.[79,80]

▸ Resumo

A herança genética de mutações germinativas pode aumentar a suscetibilidade aos adenomas hipofisários. Os casos familiares correspondem a apenas 5 a 8% de todos os adenomas hipofisários. A identificação de casos familiares é importante, pois parece que esses tumores são mais agressivos do que os esporádicos. Os adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA) estão sendo cada vez mais reconhecidos como entidade clínica e caracterizam-se pela presença de dois ou mais casos de adenomas hipofisários na mesma família, na ausência de MEN-1 ou complexo de Carney. As mutações no gene *AIP* ocorrem em cerca de 15% das famílias FIPA. Em pacientes com mutações no *AIP*, os adenomas hipofisários aparentam ser mais agressivos e ocorrer em idade mais precoce do que nos casos esporádicos. A MEN-1 e o complexo de Carney aumentam o risco de desenvolvimento de tumores hipofisários. A MEN-4 é uma nova e rara entidade clínica, associada a adenomas hipofisários. Existem muitas famílias e síndromes envolvendo adenomas hipofisários, que não apresentam mutações nos genes *MEN1*, *PRKAR1A*, *CDKN1B* ou *AIP*. Além disso, 85% dos FIPA não demonstram anormalidades genéticas identificadas. Esforços colaborativos possibilitarão a identificação de novos genes que predispõem ao desenvolvimento de tumores hipofisários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 1987; 16:529-51.
2. Central Brain Tumor Registry of the United States 2007-2008. Central Brain Tumor Registry of the United States Statistical Report, 2008.
3. Clayton RN. Sporadic pituitary adenomas: from epidemiology to use of databases. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 1999; 13:451-60.
4. Ambrosi B, Faglia G. Epidemiology of pituitary tumors. In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research. Amsterdam: Elsevier; 1991.
5. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer. 2004; 101:613-9.
6. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:4769-75.
7. Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. Rev Med Suisse. 2009; 5:2172-4.
8. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:377-82.
9. Beckers A, Jaffrain-Rea ML, Daly AF. De la gènètique des adénomes hypophysaires familiaux. Bull Acad Natle Med. 2009; 193:1557-71.
10. Valdes-Socin H, Poncin J, Stevens V et al. Adenomes hypophysaires familiaux isoles non lies avec la mutation somatique NEM-1. Suivi de 27 patients. Ann Endocrinol. 2000; 61:301.
11. Valdes Socin H, Poncin J et al. Familial isolated pituitary adenomas not related to the MEN1 syndrome. In: 5th European Congress of Endocrinology, 9-13 June 2001. Abstract book.
12. Valdes Socin H, Jaffrain Réa ML, Tamburrano G et al. Familial isolated pituitary adenomas: clinical and molecular studies in 80 patients. In: The Endocrine Society's 84th Annual Meeting, San Francisco 19-22 June 2002. Abstract book: p. 647. P3-663.
13. Vasilev V, Daly AF, Petrossians P et al. Familial pituitary tumor syndromes. Endocr Pract. 2011; 17:41-6.
14. Verloes A, Stevenaert A, Petrossians P et al. Familial acromegaly: case report and review of the literature. Pituitary. 2009; 1:273-7.
15. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3316-23.
16. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. Science. 2006; 312:1228-30.

17. Landis CA, Masters SB, Spada A et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. Nature. 1989; 340:692-6.
18. Tatsi C, Stratakis CA. The genetics of pituitary adenomas. J Clin Med. 2019; 9. pii: E30.
19. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M et al. Imprinting of the G(s)alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. J Clin Invest. 2001; 107:R31-6.
20. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF et al. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. Endocr Rev. 2013; 34:239-77.
21. Gadelha MR, Une KN, Rohde K et al. Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second *locus* at chromosome 2p16-12. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:707-14.
22. Soares BS, Eguchi K, Frohman LA. Tumor deletion mapping on chromosome 11q13 in eight families with isolated familial somatotropinoma and in 15 sporadic somatotropinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:6580-7.
23. Naves LA, Daly AF, Vanbellinghen JF et al. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harbouring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. Eur J Endocrinol. 2007; 157:383-91.
24. Petrulis JR, Perdew GH. The role of chaperone proteins in the aryl hydrocarbon receptor core complex. Chemico-Biol Interactions. 2002; 141:25-40.
25. Ma Q, Whitlock JP. A novel cytoplasmic protein that interacts with the Ah receptor, contains tetratricopeptide repeat motifs, and augments the transcriptional response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. J Biol Chem. 1997; 272:8878-84.
26. Toledo RA, Lourenco DM Jr, Liberman B et al. Germline mutation in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene in familial somatotropinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1934-7.
27. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:2390-401.
28. Cazabat L, Libe R, Perlemoine K et al. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor–interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. Eur J Endocrinol. 2007; 157:1-8.
29. Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1891-6.
30. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:373-83.
31. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A et al. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. Proc Nat Acad Sci EUA. 2007; 104:4101-5.
32. Georgitsi M, Heliovaara E, Paschke R et al. Large genomic deletions in AIP in pituitary adenoma predisposition. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4146-51.
33. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA et al. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21:420-7.
34. Barlier A, Vanbellinghen JF, Daly AF et al. Mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene are not highly prevalent among subjects with sporadic pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1952-5.
35. Ozfirat Z, Korbonits M. AIP gene and familial isolated pituitary adenomas. Mol Cell Endocrinol. 2010; 326:71-9.
36. Luccio-Camelo DC, Une KN, Ferreira RE et al. A meiotic recombination in anewisolated familial somatotropinoma kindred. Eur J Endocrinol. 2004; 150:643-8.
37. Beckers A, Vanbellinghen JF, Boikos S et al. Germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B (p27Kip1) and CDKN2C (p18INK4c) gene mutations in a large cohort of pediatric patients with pituitary adenomas occurring in isolation or with associated syndromic features. In: Proceedings of the 90th Annual Meet of the Endocrine Society 2008, OR38-1.
38. Jennings J, Georgitsi M, Holdaway I et al. Aggressive pituitary adenomas occurring in young patients in a large Polynesian kindred with a germline R271W mutation in the AIP gene. Eur J Endocrinol. 2009; 161:799-804.
39. Bolger GB, Peden AH, Steele MR et al. Attenuation of the activity of the cAMP-specific phosphodiesterase PDE4A5 by interaction with the immunophilin XAP2. J Biol Chem. 2003; 278:33351-63.
40. Naves LA, Daly AF, Vanbellinghen JF et al. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harbouring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. Eur J Endocrinol. 2007; 157:383-91.
41. Tichomirowa MA, Daly AF, Beckers A. Familial pituitary adenomas. J Inter Med. 2009; 266:5-18.
42. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin J Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:543-54.
43. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. Eur J Endocrinol. 2007; 157:371-82.
44. Hernández-Ramírez LC, Gabrovska P, Dénes J et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: prospective diagnosis in AIP mutation carriers. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E1242-54.
45. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. Eur J Endocrinol. 2011; 165:509-15.
46. Sayo Y, Murao K, Imachi H et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin, inhibits insulin production in rat insulinoma cells. Endocrinology. 2002; 143:2437-40.
47. Namihira H, Sato M, Murao K et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin, inhibits the human prolactin promoter activity. J Mol Endocrinol. 2002; 29:297-304.

48. La P, Schnepp RW, Petersen CD et al. Tumor suppressor menin regulates expression of insulin-like growth factor binding protein 2. Endocrinology. 2004; 145:3443-50.
49. Lemons M, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Hum Mutat. 2008; 29:22-32.
50. Vergès B, Boureille F, Goudet P et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:457-65.
51. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N et al. Groupe d'études des Tumeurs Endocrines. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients *versus* 2509 non-MEN1 patients. Am J Surg Pathol. 2008; 32:534-43.
52. Georgitsi M. MEN-4 and other multiple endocrine neoplasias due to cyclin-dependent kinase inhibitors (p27[Kip1] and p18[INK4C]) mutations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24:425-37.
53. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H et al. Germ-line mutations in p27 Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103:15558-63.
54. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A et al. Germline CDKN1B/p27 Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3321-5.
55. Georgitsi M. MEN-4 and other multiple endocrine neoplasias due to cyclin-dependent kinase inhibitors (p27(Kip1) and p18(INK4C)) mutations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24:425-37.
56. Bossis I, Voutetakis A, Bei T et al. Protein kinase A and its role in human neoplasia: the Carney complex paradigm. Endocr Relat Cancer. 2004; 11:265-80.
57. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: pathology and molecular genetics. Neuroendocrinol. 2006, 83:189-99.
58. Boikos SA, Stratakis CA. Pituitary pathology in patients with Carney complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. Pituitary. 2006; 9:203-9.
59. Bertherat J. Carney complex (CNC). Orphanet J Rare Dis. 2006; 1:21.
60. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24:389-99.
61. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. Curr Opin Oncol. 2007; 19:24-9.
62. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. J Clin Invest. 1996; 97:699-705.
63. Pack SD, Kirschner LS, Pak E et al. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3860-5.
64. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. N Engl J Med. 2014; 371:2363-74.
65. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. Endocr Relat Cancer. 2015; 22:745-57.
66. Naves LA, Daly AF, Dias LA et al. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome. Endocrine. 2016; 51:236-44.
67. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. Endocr Relat Cancer. 2015; 22:353-67.
68. Daly AF, Yuan B, Fina F et al. Somatic mosaicism underlies X-linked acrogigantism (XLAG) syndrome in sporadic male subjects. Endocr Relat Cancer. 2016; 23:221-33.
69. Weinstein LS, Shenker A, Geiman PV et al. Activating mutations of stimulatory Protein G in McCune Albright syndrome. N Engl J Med. 1991; 325:1688-9.
70. Lemelin A, Lapoirie M, Abeillon J et al. Pheochromocytoma, paragangliomas, and pituitary adenoma: An unusual association in a patient with an SDHD mutation. Case report. Medicine (Baltimore). 2019; 98:e16594.
71. Traugott AL, Moley JF. The RET protooncogene. Cancer Treat Res. 2010; 153:303-19.
72. Solarski M, Rotondo F, Foukes WD et al. DICER1 gene mutations in endocrine tumors. Endocr Relat Cancer. 2018; 25:R197-208.
73. Seeman N, Kuhn D, Wrocklage C et al. CDNK2A/p16 inactivation related to pituitary adenoma and assize. J Pathol. 2001; 193:491-7.
74. Gu Y, Zhou X, Hu F et al. Differential DNA methylome profiling of nonfunctioning pituitary adenomas suggesting tumor invasion is correlated with cell adhesion. J Neurooncol. 2016; 129:23-31.
75. Yoshino A, Katayama Y, Ogino A et al. Promoter hypermethylation profile of cell regulator genes in pituitary adenomas. J Neurooncol. 2007; 83:153-62.
76. Zhu X, Lee L, Asa SL et al. Epigenetic silencing through DNA and histone methylation of fibroblast growth factor receptor 2 in neoplastic pituitary cells. Am J Patol. 2007; 170:1618-28.
77. Zhu X, Mao X, Hurren R et al. Deoxyribonucleic acid methyltransferase 3B promotes epigenetic silencing through histone 3 chomatin modifications in pituitary cells. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:3610-17.
78. Abbass SA, Asa SL, Ezzat S. Altered expression of fibroblast growth factor receptors in pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1160-6.
79. Zhang T, Yang Z, Gao H. Advancements in the study of miRNA regulation during the cell cycle in human pituitary adenomas. J Neurooncol. 2017; 134:253-8.
80. Németh K, Darvasi O, Likó I et al. Comprehensive analysis of circulating microRNAs in plasma of patients with pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2019. pii: jc.2018-02479. [Epub ahead of print]

14

Craniofaringioma | Diagnóstico, Tratamento e Complicações

Nina R. C. Musolino • Valter A. S. Cescato

INTRODUÇÃO

Craniofaringiomas são neoplasias epiteliais raras, originárias de remanescentes embrionários do ducto faríngeo e da bolsa de Rathke, que ocorrem na região hipotalâmico-hipofisária, de baixo grau histológico. Representam 2 a 4% dos tumores intracranianos e 5 a 15% dos tumores da infância.[1,2] Sua incidência é de 0,5 a 2 casos por milhão de habitantes por ano, e 30 a 50% desses casos tornam-se aparentes na infância ou na adolescência.[3,4] Uma distribuição etária bimodal tem sido demonstrada, com um pico na infância, entre 5 e 14 anos de idade, e outro na vida adulta, entre 65 e 74 anos.[3,5] Embora benignos, craniofaringiomas apresentam frequentes recidivas, sequelas, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade.[3,5] Transformação maligna é excepcional.[1,5]

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

Existem dois diferentes tipos de craniofaringioma – adamantinomatoso ou papilífero –, os quais são distintos não apenas nos aspectos clínicos e histológicos, mas também geneticamente (Quadro 14.1).[1,6]

O *tipo adamantinomatoso* é o mais comum, sendo responsável por até 80% dos casos, e é praticamente o único tipo presente na infância e adolescência. Pode ser exclusivamente sólido, porém mais frequentemente apresenta cistos, cristais de colesterol, nódulos de queratina e calcificações (Figura 14.1).[2,6]

O *tipo papilífero*, quase exclusivo do adulto, é composto de epitélio escamoso papilífero, pode apresentar cistos, mas raramente calcifica, e tem como principal diagnóstico diferencial o adenoma hipofisário, mais comum nessa faixa etária (Figura 14.2).[1,6]

Embora de fisiopatologia não esclarecida, estudos recentes apontam para origem genética diferente entre os dois tipos histológicos. Estudos iniciais apontaram para associação entre mutações no gene *CTNNB1* e craniofaringioma adamantinomatoso,[2,7] o que foi confirmado em estudos em ratos geneticamente modificados.[2,8] Esse gene codifica a β-catenina, que tem papel regulatório na via Wnt. De fato, mutações no éxon 3 do *CTNNB1* são exclusivas do craniofaringioma adamantinomatoso (prevalência de 56 a 92%) (ver Quadro 14.1). Adicionalmente foi observado acúmulo de β-catenina, nuclear e citoplasmática, em 90 a 94% desse tipo de craniofaringioma. Esses achados não foram observados no tipo papilífero. As referidas mutações levariam a aumento de sua meia-vida da β-catenina, com superativação da via Wnt.[2,7,8] Em contrapartida, mutações no oncogene *BRAF* V600E têm sido identificadas em 81 a 95% dos casos de craniofaringioma papilífero.[1,9]

Quadro 14.1 Comparação entre os craniofaringiomas adamantinomatosos e papilíferos.

Características	Craniofaringioma adamantinomatoso	Craniofaringioma papilífero
Embriogênese		

	Proveniente dos resíduos embrionários da bolsa de Rathke ou do canal craniofaríngeo	Proveniente da transformação metaplásica das células epidermoides da adeno-hipófise
Idade	Mais frequente em crianças	Quase exclusivamente na idade adulta
Aspecto macroscópico	Aspecto lobulado, aderente e invasivo Predominantemente cístico	Aspecto esférico, pouco aderente Predominantemente sólido
Localização	Supra/intrasselar	Suprasselar
Ressonância magnética	Cistos hiperintensos em T1	Cistos hipointensos em T1
Calcificações	Frequentes	Raras
Mutações genéticas	Mutação do *CTNNB1* em 52 a 96% Mutação do *BRAF* em 12,5%	Mutação do *BRAF* em 81 a 100% Mutação do *CTNNB1* em 0%

Adaptado de Hage et al., 2014.[1]

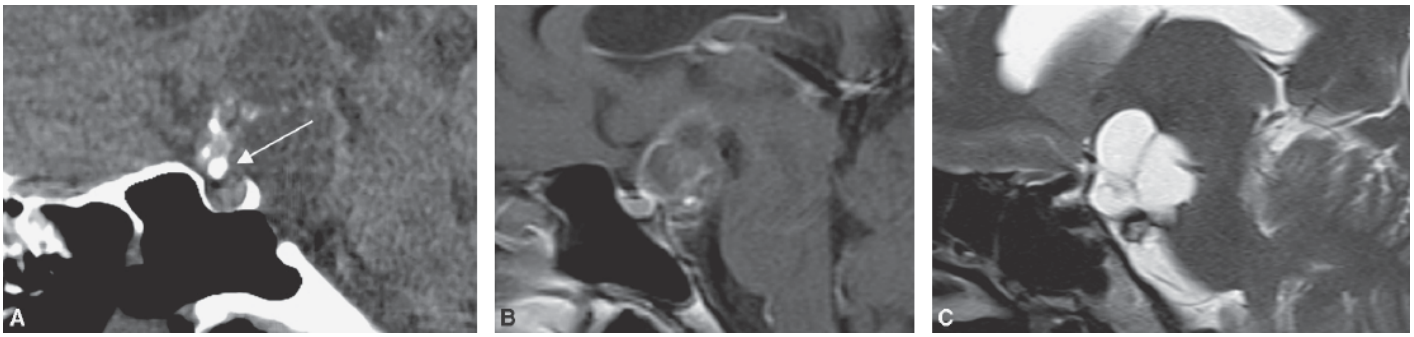


Figura 14.1 Imagens de paciente com craniofaringioma antes do tratamento. **A.** Corte sagital de tomografia computadorizada mostrando área cística suprasselar com calcificações grosseiras (*seta*). **B** e **C.** Imagens sagitais de ressonância magnética ponderadas em T1 após contraste (**B**) e em T2 (**C**) mostrando lesão multicística suprasselar.

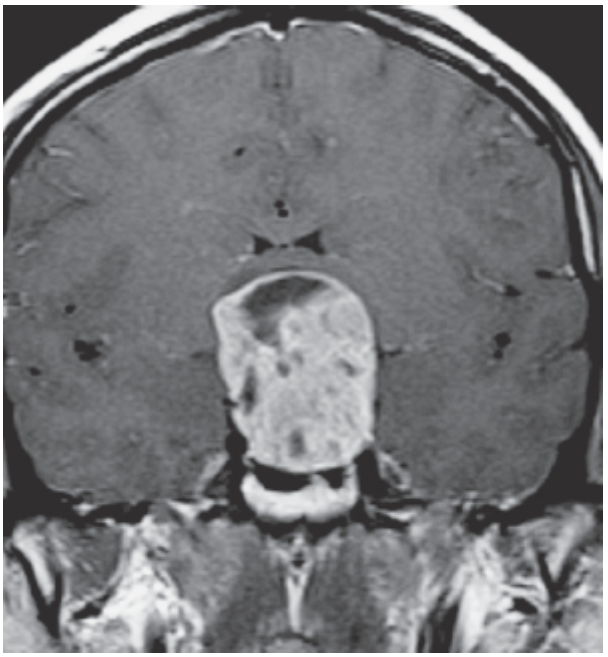


Figura 14.2 Imagem de ressonância magnética, corte coronal, ponderada em T1, após gadolínio, mostrando lesão predominantemente sólida intra e suprasselar com diagnóstico anatomopatológico de craniofaringioma papilífero.

DIAGNÓSTICO

Manifestações clínicas

Craniofaringiomas têm crescimento lento, e o diagnóstico pode ser feito com atraso de meses a anos.[1,2] O quadro clínico depende da idade do paciente, do tamanho, da localização e da expansão do tumor e também do grau de comprometimento da função hipofisária. Pode inclusive ser diagnosticado como achado incidental assintomático em exame de imagem.[3,5] Na infância, o craniofaringioma pode se manifestar por sintomas de hipopituitarismo (p. ex., atraso de crescimento e puberdade) e/ou por diabetes insípido (DI), manifestado na forma de poliúria e polidipsia. Raramente (< 3%), ele se manifesta por puberdade precoce.[10] Cefaleia associada a náuseas e vômitos pode indicar hidrocefalia. Déficit visual também é sintoma comum em qualquer faixa etária e está presente em 62 a 84% dos pacientes.[3,5]

O craniofaringioma pode também se manifestar por ganho ponderal (sobretudo entre os pacientes mais jovens). Obesidade tem sido relatada em até 20% das crianças ao diagnóstico, e ganho de peso pode ser a manifestação inicial em cerca de 1/4 dos casos.[2] Disfunção nos núcleos hipotalâmicos controladores da fome/saciedade e do gasto energético, bem como hipopituitarismo, são fatores predisponentes (ver adiante).[1-3]

Alterações hormonais

Ao diagnóstico, algum grau de hipopituitarismo é encontrado em 40 a 87% dos pacientes, sendo a deficiência do hormônio do crescimento (GH) a mais prevalente (75%), seguida das gonadotrofinas (40%) e, finalmente, de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (25%) e hormônio tireoestimulante (TSH) (25%). DI é encontrado ao diagnóstico em 17 a 38% dos pacientes, sendo excepcional esse achado em casos de adenomas hipofisários.[1-3,5,11]

Alterações radiológicas

Craniofaringiomas devem ser considerados no diagnóstico diferencial de qualquer lesão na região hipotalâmico-hipofisária, especialmente em crianças e adolescentes. Ao exame de imagem, podem ser exclusivamente sólidos (18 a 39% dos casos), císticos (46 a 64%) e mistos (8 a 36%). A grande maioria (95 a 96%) tem um componente suprasselar; 20 a 41%, apenas suprasselar; 53 a 75%, intra e suprasselar; e 5 a 6%, puramente intrasselar.[5,12] A aparência do conteúdo cístico à ressonância magnética também é muito variável, desde hipossinal em T1 e hiper em T2 até hipersinal em T1 e hipo em T2, na dependência do conteúdo de água, proteína, colesterol e produtos de degradação da hemoglobina (ver Figuras 14.1 e 14.3).[5,12] Calcificações são encontradas em 45 a 57% dos casos (menos comuns em adultos) e podem ser úteis no diagnóstico diferencial, embora possam ocorrer em outros tumores selares, particularmente nos adenomas hipofisários.[1] São mais bem visualizadas pela tomografia computadorizada sem contraste, mas, ocasionalmente, podem ser vistas mesmo à radiografia simples de crânio. Hidrocefalia também pode ser diagnosticada em 20 a 38% dos casos e corroborar evidência clínica de hipertensão intracraniana. Campimetria visual é indicada, mesmo sem queixas específicas, sempre que o tumor atingir o quiasma óptico.[1,3,5]

A presença em crianças ou adolescentes de tumor na região selar com componente cístico e calcificações é, portanto, muito sugestiva de craniofaringioma (ver Figura 14.1). Em adultos, a suspeita diagnóstica pela imagem não é tão simples, já que os adenomas hipofisários são mais comuns e podem ter características muito semelhantes (ver Figura 14.2). A confirmação diagnóstica é feita pelo exame anatomopatológico em material obtido de biopsia ou ressecção cirúrgica. No entanto, a suspeita diagnóstica pode ser feita com bases clínicas e pela imagem do tumor.

TRATAMENTO

Dentre os objetivos do tratamento, podem-se listar: confirmação diagnóstica, resolução do quadro neurológico e oftalmológico, recuperação ou preservação da função hipofisária, prevenção de recidivas e boa qualidade de vida. As principais opções terapêuticas são cirurgia (abordagem de escolha) e radioterapia.

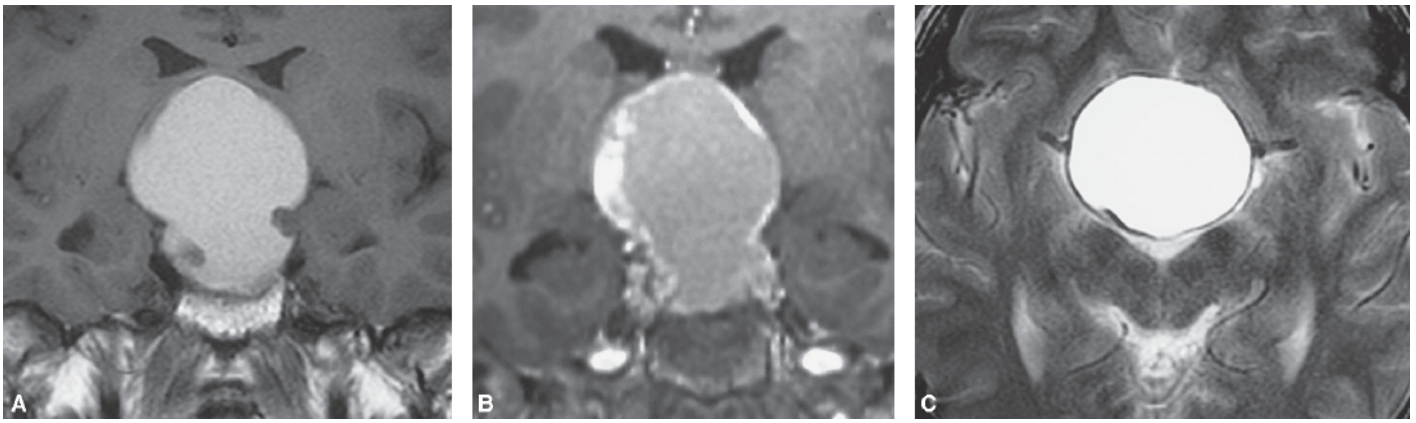


Figura 14.3 Imagens de ressonância magnética de paciente do sexo masculino com craniofaringioma antes do tratamento. **A** e **B.** Cortes coronais ponderados em T1 sem e com contraste, respectivamente, mostrando hipersinal espontâneo em T1 (**A**) com realce apenas na periferia da lesão após contraste (**B**). **C.** Corte axial ponderado em T2 mostrando hipersinal também em T2.

Cirurgia

A ressecção cirúrgica completa do tumor é o tratamento que leva ao menor risco de recidiva; no entanto, pode acarretar morbidade hipotalâmica e comprometimento da qualidade de vida.[13-17] Com base nessa observação, várias publicações têm buscado tratamento ou associação de terapêuticas com o melhor resultado em custo/benefício e prognóstico.

Um estudo multicêntrico observou que centros com maior experiência cirúrgica optam mais por ressecção parcial para preservação da função hipotalâmica do que centros com menor experiência.[16] De fato, vários autores têm mostrado que a ressecção parcial seguida de radioterapia apresenta incidência de recidiva/recrescimento semelhante à da ressecção total e, por isso, o objetivo de cirurgiões com experiência no tratamento dessas lesões tem sido o de ressecção radical "segura" ou ressecção parcial seguida de radioterapia nos casos com pior prognóstico para lesões hipotalâmicas, ou seja, tumores que se estendem além do quiasma óptico e dos corpos mamilares (Figura 14.4).[2,3,13-17] De fato, obesidade hipotalâmica é bem mais frequente após ressecções cirúrgicas mais agressivas.[3,5]

A via de acesso para ressecção cirúrgica será escolhida na dependência de características do tumor, como tamanho, localização (selar ou suprasselar), expansão (linha média ou fora da linha média) e presença de calcificações, entre outras, e de características da sela túrcica e do seio esfenoidal.[17-21] Em casos preferencialmente císticos, com sela túrcica aumentada, poucas calcificações e tumor sem grande extensão fora da linha média, a via transesfenoidal é a principal opção, microscópica e/ou endoscópica.[17-21] Para casos com sela túrcica pequena, com hipófise normal presente e funcionante inferior ao tumor, ou em casos com grande extensão fora da linha média, a via transcraniana é geralmente a melhor opção. Acesso endoscópico estendido com abertura ampla do plano esfenoidal ou clivo tem sido indicado mesmo em tumores com expansão fora da linha média, mas os autores têm tentado identificar critérios que poderiam auxiliar no prognóstico do resultado cirúrgico, especialmente para evitar dano hipotalâmico, além do desenvolvimento de técnicas de correção da fístula liquórica intraoperatória provocada por esse acesso.[21,22]

Radioterapia

A radioterapia é importante arma terapêutica nos craniofaringiomas, seja por técnica estereotáxica fracionada, seja em dose única (radiocirurgia) ou intracística.[22,23] A radioterapia externa é geralmente indicada após ressecção parcial ou no momento de recidiva/recrescimento, mas pode ser ainda tratamento primário após confirmação do diagnóstico por biopsia estereotáxica em casos em que a localização da lesão leve a aumento da morbidade cirúrgica e o tumor não apresente efeito de massa que indique urgência na redução do volume tumoral. A radioterapia externa pode ser indicada também em lesões císticas que tenham tido seu conteúdo aspirado por punção estereotáxica ou pela colocação de cateteres intracísticos.[22] Existe ainda a opção de radioterapia intracística com a utilização de material radioativo coloidal aplicado por meio de cateteres intracísticos.[24] Em crianças pequenas, geralmente com idade inferior a 7 anos, a radioterapia é evitada pelos riscos de alteração cognitiva.[22,23]

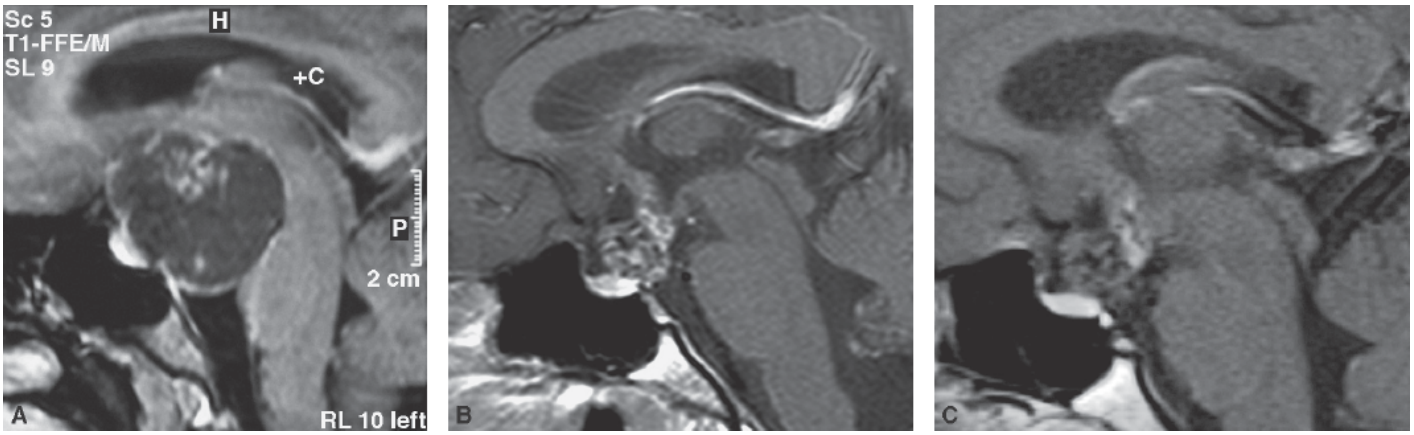


Figura 14.4 Imagens sagitais ponderadas em T1 após gadolínio de paciente do sexo feminino com craniofaringioma. **A.** Pré-operatório mostrando lesão sólido-cística supra e retrosselar. **B.** Após craniotomia, observa-se resíduo do tumor junto ao hipotálamo e à cisterna suprasselar. **C.** Após 8 anos de radioterapia, constata-se estabilidade ou redução da lesão residual.

Transformação maligna do craniofaringioma em carcinoma escamoso é raríssima. Entre 20 casos relatados na literatura, 15 (75%) haviam sido previamente irradiados.[25]

Colocação de cateter intracístico que permita esvaziamento por punção de câmara localizada no subcutâneo do couro cabeludo também é alternativa em cistos recidivados até que a radioterapia alcance o objetivo de evitar recidiva. O cateter pode permitir também aplicação de substâncias que poderiam levar à esclerose da parede e evitar recrescimento do cisto. De fato, tratamentos intracísticos também têm sido utilizados, como bleomicina e interferon-α.[24] Complicações graves ligadas a esses tratamentos geralmente acontecem quando há permeabilidade da parede do cisto ou extravasamento das substâncias. Não há consenso de quando seria seu papel no algoritmo de tratamento, mas a maioria dos autores sugere que seja utilizada quando houver recidiva de lesão cística.[3]

Em casos que se apresentem com hidrocefalia, a derivação ventriculoperitoneal pode ser indicada como procedimento de urgência, até mesmo antes de qualquer tratamento dirigido ao craniofaringioma.

COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

Os pacientes com craniofaringioma têm mortalidade global 3 a 5 vezes mais elevada do que a observada na população geral.[1,3,26] Morbidade aumentada é igualmente constatada com relação a hipopituitarismo, lesão hipotalâmica, déficit visual e cognitivo, declínio na qualidade de vida e do desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular, consequentes à obesidade hipotalâmica.[3,5,26] Outras manifestações de disfunção hipotalâmica que também estão ligadas sobretudo à redução da qualidade de vida são distúrbios da sede e da termorregulação, sonolência e apneia do sono.[1-3,5]

Obesidade e craniofaringioma

Obesidade é uma complicação frequente e grave do craniofaringioma em si e de seu tratamento. O ganho de peso é comum, especialmente após a cirurgia, e ocorre em 26 a 61% dos pacientes cirurgicamente tratados.[1-3,5] Mecanismos diversos podem estar envolvidos, mas entre os mais importantes está destruição ou grave comprometimento pelo tumor ou pela cirurgia mais agressiva dos núcleos hipotalâmicos que controlam a ingestão alimentar e o gasto energético. Redução da saciedade e hiperfagia são achados frequentes.[1-3,5] Como consequência à obesidade, é comum o surgimento de diabetes melito tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão e síndrome metabólica.[1,3] Em comparação à população geral, foi relatada na Suécia uma incidência aumentada em 7 vezes para infarto cerebral e em 5,6 vezes para DM2.[27]

Em recente estudo brasileiro,[28] 34 pacientes (idade de 12 a 51 anos; média de 26,5 ± 17,9), acompanhados por 3 a 10 anos (média de 6,9 ± 2,2), foram avaliados retrospectivamente. Ao final do acompanhamento, 60% tinham obesidade; 47%, dislipidemia; 37%, síndrome metabólica; 18%, hipertensão; e 14%, DM2.[28]

Entre 148 pacientes com craniofaringioma surgido na idade adulta, obesidade pré-operatória estava presente em 0% dos tumores papilíferos e em 38% dos adamantinomatosos ($p = 0,05$).[29]

O tratamento da obesidade hipotalâmica se baseia nas mudanças do estilo de vida, que isoladamente não costumam ser efetivas, associadas ao uso de medicações para controle do peso. Um recente estudo com 9 pacientes mostrou elevada

eficácia dos análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) (exenatida e liraglutida), mesmo em doses relativamente baixas.[30] Cirurgia bariátrica está indicada para os casos de obesidade grave refratária ao tratamento clínico.[31]

Deficiências hormonais

O hipopituitarismo, parcial ou total, associado ou não a DI, também é muito prevalente em pacientes de qualquer faixa etária. As deficiências hipofisárias podem já se apresentar ao diagnóstico ou como consequência do tratamento cirúrgico ou radioterapia, ou ainda como quadro clínico na recidiva do tumor. Por isso, é muito importante o acompanhamento endocrinológico com reposição pré-operatória de glicocorticoide e hormônios tireoidianos quando as deficiências dos mesmos forem constatadas antes da cirurgia.[3,5,26] A reposição do GH, tanto em crianças como em adultos, não parece estar ligada a aumento de recidiva e pode ser indicada nos casos já tratados.[5,26]

Distúrbios hidreletrolíticos

No pós-operatório, as alterações hidreletrolíticas são as de manejo mais difícil e importante. A presença de DI antes da cirurgia deve ser tratada com reposição adequada de desmopressina, que deve ser mantida no pré e pós-operatório imediato. No intra e pós-operatório imediato, a necessidade de administração de desmopressina injetável (por via subcutânea ou intravenosa) em pequenas doses (0,5 ou 1 μg) deverá ser monitorada a intervalos curtos (2 a 4 horas) a partir da avaliação do sódio sérico e do volume urinário. Em pacientes com consciência preservada, a presença de sede pode auxiliar a indicação da administração da desmopressina e de líquidos que possam ser liberados por via oral o mais precocemente possível.

Alterações visual e neurológica são complicações dependentes da compressão do tumor ou do tratamento, como cirurgia e radioterapia, sendo também significativas para o comprometimento da qualidade de vida desses pacientes.

Mortalidade e craniofaringioma

Uma revisão recente confirmou excessiva mortalidade global (com aumento de 2,88 a 9,28 vezes, em duas diferentes coortes europeias), bem como mortalidade cardiovascular 3 a 19 vezes superior à da população geral, nos pacientes com craniofaringioma.[26,27]

A relatada sobrevida global pós-cirúrgica é de 88 a 94% com 5 anos, 70 a 92% com 10 anos e 76% com 20 anos.[3,5] Causas de mortalidade tardia incluem aquelas diretamente relacionadas com o tumor ou seu tratamento, como doença progressiva com múltiplas recorrências, deficiências hormonais, insuficiência hipotalâmica crônica, doença cerebrovascular, DM2 e eventos associados a convulsões.[1,3,5,27] Estudos mostram que a mortalidade em 10 anos de acompanhamento é a mesma, seja com cirurgia radical, seja com cirurgia parcial seguida de radioterapia.[3,5,32]

Mais recentemente foram publicados dados do registro sueco sobre craniofaringiomas que envolveu 307 pacientes.[26] Durante um acompanhamento médio de 9 anos, 54 pacientes morreram, para um número esperado de 14,1, resultando em uma taxa de mortalidade padronizada (SMR) de 3,2 para homens e 4,9 para mulheres. A SMR foi maior nos pacientes cujos tumores surgiram na infância em vez de na idade adulta (17 *vs*. 3,5), bem como naqueles com hipopituitarismo ou DI.[27]

A tendência atual dos grupos cirúrgicos com maior experiência tem sido a de ressecção parcial, seguida de radioterapia nos tumores com envolvimento hipotalâmico, justamente para evitar as complicações precoces e tardias do dano hipotalâmico causado ou piorado pela cirurgia radical nesses casos.[1,3,32]

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Em função da frequente presença de mutações no oncogene *BRAF* V600E em craniofaringiomas papilíferos, inibidores de tirosinoquinases (sobretudo dabrafenibe, isolado ou em combinação com trametinibe) têm despontado como fármacos potencialmente úteis nos casos mais graves, com múltiplas recorrências.[2,9,33] Em um desses casos, uma resposta dramática foi obtida com o uso combinado de dabrafenibe e trametinibe, verificando-se redução de 85% na parte sólida e 81% na porção cística do tumor.[34]

A ocitocina, hormônio de origem hipotalâmica, desempenha um papel importante na regulação da composição corporal, bem como no comportamento psicossocial e alimentar. Alguns autores têm especulado que a ocitocina possa ter efeitos benéficos na obesidade e/ou nos déficits neurocomportamentais em pacientes com craniofaringioma que apresentem lesão do hipotálamo anterior.[2,6] Até o momento, existem apenas raros relatos sobre os efeitos a longo prazo do tratamento com ocitocina *spray* nasal nesses pacientes.[35,36]

Resumo

Originários de remanescentes embrionários do ducto faríngeo e da bolsa de Rathke, craniofaringiomas representam 2 a 4% dos tumores intracranianos e 5 a 15% dos tumores da infância. Embora benignos, apresentam frequentes recidivas, sequelas, redução da qualidade de vida e aumento de mortalidade. Transformação maligna é excepcional, sendo mais comum após radioterapia. Podem ser diagnosticados em qualquer faixa etária e apresentam dois picos de incidência, um na infância (entre 5 e 14 anos), e outro na vida adulta (entre 65 e 74 anos). Suas manifestações clínicas estão relacionadas com hipopituitarismo, deficiência visual e aumento da pressão intracraniana. Ganho de peso pode surgir em até 20% dos casos antes da cirurgia, enquanto obesidade hipotalâmica, caracterizada por hiperfagia e redução da saciedade, surge em mais de 50% dos pacientes após a cirurgia. Quando o tumor está favoravelmente localizado, o tratamento de escolha é a ressecção completa, com o cuidado de preservar as funções ópticas e do hipotálamo. Em pacientes com a localização do tumor desfavorável (*i. e.*, com envolvimento hipotalâmico), a terapia recomendada é de uma cirurgia menos agressiva, seguida por irradiação local. Para manejo e acompanhamento adequados de pacientes com craniofaringioma, faz-se necessária uma equipe multiprofissional que inclui cirurgião, radioterapeuta, nutricionista e endocrinologista. Inibidores das tirosinoquinases têm despontado como fármacos promissores para os casos mais graves de craniofaringiomas papilíferos, com múltiplas recorrências após a cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hage M, Lombès M, Chanson P. Craniopharyngiomas: progress in pathogenesis and therapeutics. Ann Endocrinol (Paris). 2014; 75:S46-54.
2. Müller HL, Merchant TE, Puget S et al. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13:299-312.
3. Muller HL. Craniopharyngioma. Endocr Rev. 2014; 35:513-43.
4. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsgaard L et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. J Neurooncol. 2011; 104:755-63.
5. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT et al. Craniopharyngiomas. Endocr Rev. 2006; 27:371-97.
6. Bogusz A, Müller HL. Childhood-onset craniopharyngioma: latest insights into pathology, diagnostics, treatment, and follow-up. Expert Rev Neurother. 2018; 18:793-806.
7. Sekine S, Shibata T, Kokubu A et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor β-catenin gene mutations. Am J Pathol. 2002; 161:1997-2001.
8. Martinez-Barbera JP. 60 years of neuroendocrinology – Biology of human craniopharyngioma: lessons from mouse models. J Endocrinol. 2015; 226:T161-72.
9. Brastianos PK, Santagata S. Endocrine tumors: BRAF V600E mutations in papillary craniopharyngioma. Eur J Endocrinol. 2016; 174:R139-44.
10. de Vries L, Lazar L, Phillip M. Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003; 16:703-10.
11. Halac I, Zimmerman D. Endocrine manifestations of craniopharyngioma. Childs Nerv Syst. 2005; 21:640-8.
12. Musolino NRC, Kodaira S, Bronstein MD. Diagnóstico das massas selares. In: Vilar L (Ed.). Endocrinologia clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
13. Thompson D, Phipps K, Hayward R. Craniopharyngioma in childhood: our evidence-based approach to management. Childs Nerv Syst. 2005; 21:660-8.
14. Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1981-91.
15. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W et al. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. J Neurosurg. 1999; 90:237-50.
16. Müller HL, Gebhardt U, Teske C et al.; Study Committee of Kraniopharyngeom 2000. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial Kraniopharyngeom 2000 after 3-year follow-up. Eur J Endocrinol. 2011; 165:17-24.
17. Buchfelder M, Schlaffer SM, Lin F et al. Surgery for craniopharyngioma. Pituitary. 2013; 16:18-25.
18. Laws ER Jr. Transsphenoidal microsurgery in the management of craniopharyngioma. J Neurosurg. 1980; 52:661-6.
19. Cavallo LM, Prevedello D, Esposito F et al. The role of the endoscope in the transsphenoidal management of cystic lesions of the sellar region. Neurosurg Rev. 2008; 31:55-64.
20. Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH et al. Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum. J Neurosurg. 2008; 108:715-28.
21. Zacharia BE, Amine M, Anand V et al. Endoscopic endonasal management of craniopharyngioma. Otolaryngol Clin N Am. 2016; 49:201-12.
22. Kiehna EN, Merchant TE. Radiation therapy for pediatric craniopharyngioma. Neurosurg Focus. 2010; 28:3-10.
23. Veeravagu A, Lee M, Jiang B et al. The role of radiosurgery in the treatment of craniopharyngiomas. Neurosurg Focus. 2010; 28:1-10.

24. Bartels U, Laperriere N, Bouffet E et al. Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood. Front Endocrinol (Lausanne). 2012; 3:39.
25. Negoto T, Sakata K, Aoki T et al. Sequential pathological changes during malignant transformation of a craniopharyngioma: a case report and review of the literature. Surg Neurol Int. 2015; 6:50.
26. Erfurth EM. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma. J Pediatr Endocr Met. 2015; 28:19-26.
27. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL et al. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:467-74.
28. Vilar L, Aroucha PMT, Albuquerque JL et al. Metabolic complications craniophariongiomas. Arch Endocrinol Metab. 2016; 60:S22.
29. Mende KC, Kellner T, Petersenn S et al. Clinical situation, therapy, and follow-up of adult craniopharyngioma. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105. pii: dgz043.
30. Zoicas F, Droste M, Mayr B et al. GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases. Eur J Endocrinol. 2013; 168:699-706.
31. Bretault M, Boillot A, Muzard L et al. Clinical review: Bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:2239-46.
32. Gleeson H, Amin R, Maghnie M. 'Do no harm': management of craniopharyngioma. Eur J Endocrinol. 2008; 159:S95-9.
33. Rao M, Bhattacharjee M, Shepard S et al. Newly diagnosed papillary craniopharyngioma with BRAF V600E mutation treated with single-agent selective BRAF inhibitor dabrafenib: a case report. Oncotarget. 2019; 10:6038-42.
34. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM et al. Dramatic response of BRAF V600E mutant papillary craniopharyngioma to targeted therapy. J Nat Cancer Inst. 2016; 188:djv310.
35. Hoffmann A, Ozyurt J, Lohle K et al. First experiences with neuropsychological effects of oxytocin administration in childhood-onset craniopharyngioma. Endocrine. 2017; 56:175-85.
36. Cook N, Miller J, Hart J. Parent observed neuro-behavioral and pro-social improvements with oxytocin following surgical resection of craniopharyngioma. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016; 29:995-1000.

15

Hipofisites

Lucio Vilar • Felipe Henning Gaia Duarte • Flávia Regina Pinho Barbosa •
Icaro Sampaio Inácio • Paulo Augusto Miranda

INTRODUÇÃO

Hipofisite é um termo genérico que inclui uma variedade de condições que causam inflamação da hipófise, resultando em sintomas decorrentes da compressão selar e das deficiências de hormônios hipofisários.[1,2] Trata-se de uma condição rara, com prevalência de cerca de 0,24 a 0,88%,[2-4] de acordo com dados cirúrgicos de massas hipofisárias e estudos de necropsia. Sua incidência anual estimada é de aproximadamente 1 em 9 milhões de casos cirúrgicos e de 2,4 em cada 10 milhões para casos cirúrgicos e não cirúrgicos. No entanto, esses números parecem ser subestimados.[2-6]

As hipofisites podem ser classificadas de acordo com a localização anatômica do envolvimento da hipófise (adeno-hipofisite, infundíbulo-neuro-hipofisite ou pan-hipofisite), o aspecto histológico e a causa (formas primárias ou secundárias) (Quadro 15.1).[3] As formas primárias são caracterizadas por um processo inflamatório idiopático confinado à glândula hipofisária, enquanto as formas secundárias são desencadeadas por uma etiologia definida (medicamentos e doenças intracranianas ou sistêmicas).[4,5,7] De acordo com as características histopatológicas, existem duas formas principais de hipofisites primárias, incluindo a hipofisite linfocítica[8-10] e a hipofisite granulomatosa,[3,9,11] bem como três variantes raras, entre elas a hipofisite xantomatosa,[12] a hipofisite relacionada com IgG4,[13-18] a hipofisite necrosante[19] e outras formas mistas[3,7] (ver Quadro 15.1).[3,4] A hipofisite linfocítica é a forma mais comum de hipofisite e ocorre com mais frequência em mulheres durante o final da gravidez e no período pós-parto.[3,8]

Na adeno-hipofisite, responsável por cerca de 65% dos casos de hipofisite primária, a inflamação envolve a hipófise anterior. Na infundíbulo-neuro-hipofisite (10% dos casos), a inflamação acomete a hipófise posterior e a haste. Na pan-hipofisite (25% dos casos), a inflamação acomete toda a glândula.[3,4,8]

As medicações mais frequentemente associadas ao desenvolvimento são os imunobiológicos, particularmente os inibidores do *checkpoint* imune, anticorpos monoclonais em uso crescente, na última década, para o tratamento de várias malignidades sólidas e hematológicas.[5,7,20]

Quadro 15.1 Classificação das hipofisites.

Baseada na localização anatômica do envolvimento hipofisário
• Adeno-hipofisite
• Infundíbulo-neuro-hipofisite
• Pan-hipofisite
Baseada no aspecto histológico
• Linfocítica
• Granulomatosa
• Xantomatosa
• Necrosante
• Associada à IgG4
• Formas mistas (linfogranulomatosa, xantogranulomatosa)
Baseada na causa

- Primária (idiopática)
- Secundária
  - Doenças selares (germinoma, cisto da bolsa de Rathke, craniofaringioma, adenoma hipofisário)
  - Doenças sistêmicas (granulomatose de Wegener, tuberculose, sarcoidose, sífilis, infecções virais etc.)
  - Terapia com fármacos imunomoduladores (inibidores de *checkpoint* imune [ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe]), interferon-α, ribavirina, ustequinumabe

Adaptado de Prete e Salvatori, 2018;[3] Fukuoka, 2015.[4]

HIPOFISITES PRIMÁRIAS

A hipofisite primária é uma doença rara, com incidência estimada de cerca de 1 em 9 milhões de habitantes/ano.[3,6] A hipofisite linfocítica é a forma mais comum (68 a 71%), seguida por hipofisite granulomatosa (18,6 a 20%), hipofisite relacionada com IgG4 e a hipofisite xantomatosa (3,3%).[3,5,6,8] Embora a hipofisite relacionada com IgG4 tenha sido demonstrada como rara, sua incidência, na realidade, pode estar subestimada.[11,17] Existem poucos casos relatados de hipofisite necrosante.[4,19] A hipofisite predominante na gravidez é a linfocítica, com casos esporádicos de hipofisite granulomatosa e, até o momento, nenhum relato de hipofisite xantomatosa.[2-5] O Quadro 15.2 resume as características epidemiológicas e histopatológicas dessas variantes.[3,6] As hipofisites primárias, com exceção das variante necrosante e da relacionada com IgG4, ocorrem com maior frequência em mulheres jovens, sendo raras em crianças e idosos. As manifestações clínicas de todas as formas de hipofisite primária são semelhantes e estão ligadas ao grau de envolvimento da hipófise e às deficiências hormonais associadas.[3,6,8]

Quadro 15.2 Características das várias formas de hipofisite primária.

	Linfocítica	Granulomatosa	Xantomatosa	Relacionada com IgG4	Necrosante
Prevalência	O subtipo mais comum (68%)	O segundo subtipo mais comum (20%)	Muito rara (3%)	Muito rara (4%) Alta prevalência no Japão e na Coreia	Extremamente rara (< 1%)
Sexo predominante	Feminino (cerca de 3:1)	Feminino (cerca de 3:1)	Feminino (cerca de 3:1)	Masculino (cerca de 2:1)	Masculino (cerca de 3:1)
Associação com gravidez	Sim Cerca de 70% dos casos surgem durante a gestação ou no puerpério	Não	Não	Não	Não
Idade média de aparecimento	4ª década (*mulheres*) 5ª década (*homens*)	5ª década	4ª década	7ª década	Quatro casos relatados (12, 20, 33 e 39 anos de idade)
Histopatologia	• Infiltração linfocítica difusa da hipófise (principalmente, células T)	• Grande número de células gigantes e histiócitos com formação de granuloma	• Histiócitos espumosos (macrófagos ricos em lipídios) sem a presença de	• Extensa infiltração glandular por plasmócitos com alto grau	• Necrose difusa não hemorrágica com linfócitos, plasmócitos e

	• Folículos linfoides podem ser observados; ocasionalmente, plasmócitos, eosinófilos e fibroblastos também • Fibrose e atrofia hipofisárias podem ocorrer em estágios avançados da doença		granulomas; plasmócitos pequenos e linfócitos maduros e arredondados são também observados • Fibrose hipofisária pode ser observada em estágios avançados da doença	de positividade de IgG4 • Fibrose estoriforme* é observada • Fibrose e atrofia hipofisárias podem ocorrer em estágios avançados da doença, se não tratada	eosinófilos circundantes

*Fibrose estoriforme: densos fios de colágeno fibróticos irradiando para fora de um ponto central. Adaptado de Prete e Salvatori, 2018;[3] Faje, 2016;[6] Caturegli et al., 2005.[8]

A patogênese da hipofisite é complexa e ainda não completamente definida.[4] De acordo com estudos histológicos, as lesões são caracterizadas por diferentes graus de infiltração linfocítica e destruição glandular.[4,8] As evidências que apoiam uma origem autoimune incluem a resposta clínica a medicamentos imunossupressores (glicocorticoides, azatioprina e metotrexato), a presença de autoanticorpos hipofisários e a associação, em 25 a 50% dos casos, com outras doenças autoimunes, tais como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, síndrome poliglandular autoimune e lúpus eritematoso sistêmico (ver Quadro 15.2).[2,4,6,8]

Classificação

■ *Hipofisite linfocítica*

A hipofisite linfocítica é a variante histológica mais comum da hipofisite primária, com aproximadamente 500 casos histologicamente comprovados relatados na literatura.[3,6,21] Ela mostra uma associação temporal impressionante com a gravidez, com cerca de 70% dos casos surgindo na gestação (geralmente, no último mês) ou nos dois primeiros meses pós-parto.[3,8] As evidências que apoiam a origem autoimune da hipofisite linfocítica incluem a resposta clínica a imunossupressores, a presença de autoanticorpos hipofisários, a relação com antígenos leucocitários humanos específicos, bem como a associação, em 25 a 50% dos casos, com outros distúrbios autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, diabetes melito tipo 1, síndrome poliglandular autoimune tipo 2 e lúpus eritematoso sistêmico, entre outros (Quadro 15.3).[4,8,21]

■ *Hipofisite granulomatosa*

A hipofisite granulomatosa é o segundo subtipo mais comum de hipofisite primária e sua etiologia é desconhecida.[3] Antes de concluir que um caso de hipofisite granulomatosa é "primário" (*i. e.*, idiopático), possíveis causas conhecidas de infiltração granulomatosa da hipófise devem ser excluídas. Nestas últimas, incluem-se tuberculose, sarcoidose, sífilis, histiocitose de Langerhans e granulomatose de Wegener.[3,4,9]

■ *Hipofisite xantomatosa*

Caracteriza-se por áreas de liquefação semelhantes a cistos, infiltradas por macrófagos ricos em lipídios. Foi sugerido que muitos casos de hipofisite xantomatosa podem representar uma resposta inflamatória a componentes de um cisto da bolsa de Rathke rompido.[17,22,23]

■ *Hipofisite relacionada com IgG4*

A hipofisite relacionada com IgG4 pode ser isolada (hipofisite primária), mas geralmente é uma manifestação de doença sistêmica com envolvimento de múltiplos órgãos.[13-15] Alguns autores incluem hipofisite relacionada com IgG4 entre as variantes histológicas da hipofisite primária, enquanto outros relatam isso entre as formas secundárias de hipofisite.[3,24]Considerando que o diagnóstico e o tratamento não mudam de acordo com a classificação usada, discutiremos os aspectos da hipofisite relacionada com IgG4 neste tópico.

A etiologia dessa doença é pouco conhecida e pode envolver autoimunidade ou tolerância anormal a alergênios não especificados e agentes infecciosos.[25,26] A doença relacionada com IgG4 é diagnosticada com mais frequência em homens mais velhos e é caracterizada por uma infiltração linfoplasmocítica densa com predominância de células plasmáticas positivas para IgG4 no tecido

afetado e fibrose estoriforme nos estágios mais avançados da doença (ver Quadro 15.2).[3,13,14,26] Um ou vários órgãos podem ser afetados, incluindo linfonodos, pâncreas, fígado, glândulas salivares e lacrimais, retroperitônio, aorta, pericárdio, tireoide, pulmões, rins, pele, estômago, próstata, ovários e hipófise.[14-16] No geral, a prevalência de envolvimento hipofisário na doença relacionada com IgG4 é baixa (2 a 8%).[11,13,14]

Quadro 15.3 Associação entre hipofisite linfocítica e outras doenças autoimunes.*

Condição associada	Nº de pacientes	% do total de pacientes com hipofisite linfocítica
Tireoidite de Hashimoto	28	7,4
SPA tipo 2	27	1,8
Doença de Graves	6	1,6
Lúpus eritematoso sistêmico	5	1,3
Síndrome de Sjögren	3	0,8
Diabetes melito tipo 1	3	0,8
Neurite óptica	3	0,8
Gastrite autoimune	2	0,5
Doença de Addison	2	0,5
Sarcoidose	2	0,5
Cirrose biliar primária	1	0,3
Miocardite	1	0,3
Arterite temporal	1	0,3
Doença de Behçet	1	0,3
Eritema nodoso	1	0,3
Artrite reumatoide	1	0,3
Púrpura trombocitopênica idiopática	1	0,3

*A associação foi relatada em 67/376 pacientes (18%) com hipofisite linfocítica. SPA: síndrome poliglandular autoimune. Adaptado de Caturegli et al., 2005.[8]

A doença relacionada com IgG4 é considerada uma causa rara de hipofisite.[14,16] No entanto, um grupo japonês recentemente relatou uma prevalência notavelmente alta de hipofisite relacionada com IgG4 em 170 pacientes consecutivos com hipopituitarismo/diabetes insípido central e diagnóstico clínico de hipofisite (4 e 30%, respectivamente).[16] Além disso, Bernreuther et al.[14] recentemente revisaram retrospectivamente 29 casos de hipofisite primária comprovada por biopsia, diagnosticada anteriormente como "linfocítica" ou "não especificada de outra forma, não granulomatosa", e descobriram que 41,4% dos casos preenchiam os critérios para hipofisite relacionada com IgG. Esses achados sugerem, portanto, ser essa entidade mais frequente do que se supunha.[3,7]

O diagnóstico de hipofisite relacionada com IgG4 é confirmado por achados histopatológicos característicos na biopsia da hipófise. Esta, entretanto, é um procedimento invasivo e outros critérios podem ser utilizados para estabelecer o diagnóstico, como mostrado no Quadro 15.4.

É importante ressaltar que envolvimento de múltiplos órgãos é encontrado em 60 a 90% dos pacientes com hipofisite relacionada com IgG4.[3,27] Portanto, eles devem receber uma avaliação ampla para estabelecer a extensão da doença após o diagnóstico inicial. A investigação diagnóstica deve incluir exame físico, avaliação laboratorial e imagem corporal.[3]

Quadro 15.4 Critérios diagnósticos para a hipofisite relacionada com IgG4.

Critério 1

Histopatologia hipofisária: infiltração mononuclear da glândula hipofisária, rica em linfócitos e plasmócitos, com mais de 10 células IgG4 positivas por campo de alta potência*
Critério 2 Ressonância magnética da hipófise: massa selar ou espessamento da haste
Critério 3 Outro envolvimento: envolvimento comprovado por necropsia em outros órgãos
Critério 4 Sorologia: nível sérico de IgG4 > 140 mg/dℓ (1,4 g/ℓ)
Critério 5 Resposta ao tratamento: redução da massa hipofisária e melhora dos sintomas com glicocorticoides
Diagnóstico estabelecido • Critério 1 *ou* • Critérios 2 + 3 *ou* • Critérios 2 + 4 + 5

*Baixo nível de infiltração pode ser observado se o paciente estiver recebendo tratamento com glicocorticoides. Adaptado de Prete e Salvatori, 2018.[3]

■ *Hipofisite necrosante*

Hipofisite necrosante foi relatada em quatro pacientes, dos quais apenas três foram comprovados por biopsia.[19,28] Todos apresentavam algum grau de hipofunção da hipófise anterior e três apresentavam diabetes insípido.[19]

Diagnóstico

Em termos de manifestações clínicas e aspectos à ressonância magnética (RM), a hipofisite muito se assemelha a outras doenças hipofisárias. Confirmação diagnóstica somente pode ser conseguida por meio de exame microscópico do tecido hipofisário coletado. No entanto, alguns parâmetros podem ser úteis, como características clínicas, marcadores imunológicos e estudos de imagem.[8,15,18,23]

■ *Apresentação clínica*

Conforme mostrado no Quadro 15.5, os sintomas variam, dependendo se a hipofisite autoimune afeta o lobo anterior, o lobo posterior ou ambos. Distúrbios visuais, hipocortisolismo e incapacidade de amamentar (pela deficiência de prolactina [PRL]) são mais comuns na adeno-hipofisite do que em casos de infundíbulo-neuro-hipofisite ou pan-hipofisite, o inverso ocorrendo com o diabetes insípido (DI).[21,28]

As características clínicas da hipofisite consistem em efeitos da massa selar (cefaleia, náuseas, vômitos e alterações do campo visual), hipopituitarismo, diabetes insípido e hiperprolactinemia.[2,3,8,28] No entanto, a especificidade desses critérios clínicos é baixa para prever hipofisite. A associação com a gravidez e o pós-parto é, contudo, mais útil para o diagnóstico. Uma vez que apoplexia hipofisária, incluindo síndrome de Sheehan, ocorre frequentemente durante a gravidez e no pós-parto, tal possibilidade deve ser descartada. Apoplexia hipofisária tem, em geral, início agudo, enquanto hipofisite evolui com piora gradual da cefaleia.[29,30]

O hipopituitarismo, que pode ser permanente ou transitório, ocorre em cerca de 60% dos pacientes.[8,31] O sistema corticotrópico é o mais afetado (56%), seguido pelo tireóideo e o gonadal (45%).[4,31] A deficiência de PRL se manifesta como incapacidade de amamentar no pós-parto, com prevalência média de 11% em casos de adeno-hipofisite linfocítica.[8] Em contrapartida, mais comum é a hiperprolactinemia (resultante, sobretudo, da redução do aporte de dopamina aos lactotrofos) que ocorre em 5 a 23% dos casos e se manifesta sobretudo por galactorreia e oligomenorreia/amenorreia (ver Quadro 15.5).[8]

Quadro 15.5 Apresentação clínica e prevalência de anormalidades hormonais ao diagnóstico da hipofisite primária de acordo com o grau de envolvimento hipofisário.

	Adeno-hipofisite (cerca de 65% dos casos)	Infundíbulo-neuro-hipofisite (cerca de 10% dos casos)	Pan-hipofisite (cerca de 25% dos casos)	Todas as formas*

Sinais e sintomas ao diagnóstico	• Cefaleia: 53% • Distúrbios visuais: 43% • Insuficiência adrenal: 42% • Hiperprolactinemia: 23% • Hipotireoidismo: 18% • Hipogonadismo: 12% • Falha da lactação: 11% • Polidipsia/poliúria: 1%	• Polidipsia/poliúria: 98% • Cefaleia: 13% • Insuficiência adrenal: 8% • Hiperprolactinemia: 5% • Hipogonadismo: 3% • Distúrbios visuais: 3% • Hipotireoidismo: 0% • Falha da lactação: 0%	• Polidipsia/poliúria: 83% • Cefaleia: 41% • Insuficiência adrenal: 19% • Distúrbios visuais: 18% • Hipotireoidismo: 17% • Hiperprolactinemia: 17% • Hipogonadismo: 14% • Falha da lactação: 5%	• Cefaleia: 47% • Insuficiência adrenal: 35% • Polidipsia/poliúria: 35% • Distúrbios visuais: 31% • Hipotireoidismo: 16% • Hipogonadismo: 20% • Hiperprolactinemia: 20% • Falha da lactação: 8%
Anormalidades hormonais hipofisárias ao diagnóstico	• Deficiência de ACTH: 56% • Deficiência de TSH: 44% • Deficiência de LH/FSH: 42% • Redução do GH: 26% • Hipoprolactinemia: 25% • Hiperprolactinemia: 23%*** • Deficiência de ADH: 0%	• Deficiência de ADH: 98% • Deficiência de LH/FSH: 8%** • Hiperprolactinemia: 5%*** • Hipoprolactinemia: 0% • Deficiência de ACTH: 0% • Deficiência de TSH: 0% • Redução do GH: 0%**	• Deficiência de ADH: 95% • Redução do GH: 51% • Deficiência de LH/FSH: 47% • Deficiência de ACTH: 46% • Hiperprolactinemia: 40%*** • Deficiência de TSH: 39% • Hipoprolactinemia: 16%	• Deficiência de ACTH: 60% • Deficiência de LH/FSH: 55% • Deficiência de TSH: 52% • Deficiência de ADH: 39% • Redução do GH: 38% • Hiperprolactinemia: 37%*** • Hipoprolactinemia: 26%

*Outros possíveis sintomas ao diagnóstico incluem ganho ponderal (18%) e desregulação da temperatura (raro). **Algumas séries de casos relataram alta prevalência de deficiência de GH e FSH/LH em pacientes com infundíbulo-neuro-hipofisite. ***Hiperprolactinemia pode estar relacionada à compressão da haste hipofisária ou à destruição imunomediada dos lactotrofos. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; ADH: hormônio antidiurético; FSH: hormônio foliculestimulante; GH: hormônio do crescimento; LH: hormônio luteinizante; TSH: hormônio tireoestimulante. Adaptado de Prete e Salvatori, 2018.[3]

Discrepância entre a intensidade do hipopituitarismo e o tamanho relativamente pequeno da massa hipofisária deve levar à suspeita de hipofisite. Nesta última, a ordem sequencial decrescente de deficiência hormonal é a seguinte: ACTH > TSH > LH/FSH > PRL > GH.[7,8,15,26] Deficiência de ACTH isolada pode ser observada em adeno-hipofisite linfocítica. No entanto, deve-se ter em mente a ocorrência de deficiência de ACTH isolada, sem hipofisite.[32,22] Deficiência de GH é geralmente mais frequente em pacientes com adenomas hipofisários, hipopituitarismo induzido por radiação e hipopituitarismo por lesão cerebral traumática.[34] Na maioria dos estudos, há predomínio de deficiência de ACTH. Contudo, em recente estudo alemão, o hipogonadismo hipogonadotrófico foi a alteração mais prevalente (62%) entre 76 casos de hipofisite primária.[28]

Diabetes insípido central (por deficiente produção de vasopressina), manifesto por poliúria hipotônica e polidipsia, ocorre principalmente em casos de infundíbulo-neuro-hipofisite (em até 98% dos casos) e pan-hipofisite (em até 83%), mas é também visto em 14 a 20% dos pacientes com adeno-hipofisite.[3,8,21] É importante comentar que, em alguns casos de pan-hipofisite, o quadro de DI

pode não ser evidente em função da concomitância de insuficiência adrenal. De fato, o hipocortisolismo pode mascarar as manifestações causadas pelos baixos níveis de vasopressina.[4,8,31]

Ganho de peso foi demonstrado em 18% dos casos de hipofisite no estudo alemão, sugerindo distúrbio hipotalâmico,[28] mas raramente havia sido relatado em estudos anteriores.[4]É raro que a hipofisite autoimune se apresente como um incidentaloma hipofisário.[8]

■ *Marcadores imunológicos*

Uma vez que a patogênese da hipofisite é atribuída à doença autoimune, vários marcadores imunológicos foram testados para diagnosticar a doença. Anticorpos anti-hipofisários (APA) estão aprovados para o uso clínico em imunofluorescência indireta. Sua sensibilidade é 26 a 36% na adeno-hipofisite linfocítica e 10% na pan-hipofisite linfocítica.[4,8] No entanto, a especificidade dos APA para hipofisite é baixa, visto que têm sido detectados em várias outras doenças, tais como adenomas hipofisários, síndrome da sela vazia, síndrome de Sheehan, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves e diabetes melito tipo 1.[4] Embora a utilidade diagnóstica dos APA seja limitada, eles podem ser usados como um marcador para predizer a ocorrência futura de hipopituitarismo.[35]

Recentemente, a *rabfilina-3A* foi identificada e parece ser um antígeno promissor para diagnosticar a infundíbulo-neuro-hipofisite linfocítica. De fato, anticorpos antirrabfilina-3A foram detectados em 76% dos pacientes com essa condição.[36] Esses anticorpos foram detectados em 11% dos pacientes com adeno-hipofisite linfocítica, e estavam ausentes em 34 pacientes com massa selar/suprasselar sem hipofisite linfocítica, incluindo 53% com DI. A expressão da proteína rabfilina-3A foi detectada na hipófise posterior (mas não na anterior) e em neurônios da vasopressina.[36] Ela poderia, pois, ser um marcador diagnóstico específico.[4]

■ *Exames de imagem*

Não existem achados específicos na RM para distinguir com segurança os diferentes tipos de hipofisite linfocítica dos macroadenomas hipofisários, embora alguns achados possam ser mais prevalentes em cada situação (Quadro 15.6). Portanto, a correlação com a história clínica e estudos laboratoriais é essencial para a interpretação adequada.[3,4]

O achado mais indicativo de hipofisite linfocítica é aumento simétrico da glândula, com realce homogêneo após administração de gadolínio (Figura 15.1 A).[37,38] Extensão suprasselar é comum, e compressão quiasmática poderá ocorrer.[37,38] Os macroadenomas hipofisários tipicamente são assimétricos, causam erosão do assoalho selar, realçam-se de modo heterogêneo com gadolínio e deslocam a haste hipofisária (ver Quadro 15.6). Contudo, em alguns casos, as duas condições têm aparência similar à RM (Figura 15.2).[3,4] Na infundíbulo-neuro-hipofisite linfocítica, os achados mais comuns são a perda do sinal brilhante posterior correspondente à neuro-hipófise e espessamento da haste hipofisária (Figura 15.3). No diagnóstico diferencial da infundíbulo-neuro-hipofisite linfocítica, incluem-se outras condições infiltrativas, como histiocitose de células de Langherans e a granulomatose de Wegener.[21,37,38] No mencionado estudo alemão, espessamento da haste hipofisária foi o sinal neurorradiológico mais prevalente (86%).[28] Atrofia hipofisária pode ocorrer após fibrose inflamatória crônica, resultando em síndrome de sela vazia.[37]

Quadro 15.6 Comparação dos achados à ressonância magnética na adeno-hipofisite linfocítica e nos macroadenomas hipofisários.

Achados	Adeno-hipofisite linfocítica	Macroadenoma
Massa assimétrica	–	+
Sinal pré-contraste homogêneo	+	–
Assoalho selar intacto	+	–
Extensão suprasselar	+	+
Espessamento da haste	+	–
Deslocamento da haste	–	+
Realce homogêneo	+	–
Perda da hiperintensidade posterior*	+	–

*Vista quando a infundíbulo-neuro-hipófise é envolvida. +: mais comum; –: menos comum. Adaptado de Fukuoka, 2015.[4]

Tratamento

O tratamento da hipofisite compreende o manuseio imediato, incluindo descompressão da massa hipofisária, prevenção de crise adrenal e reposição hormonal crônica.[7]

A escolha do tratamento inclui observação, sem tratamento específico; farmacoterapia; cirurgia; ou radioterapia.[8] Observação foi a escolha mais frequente (40%) no estudo retrospectivo alemão, que mostrou regressão (em 46%), não modificação (em 27%) e progressão (em 27%) do tamanho da massa.[28]

■ *Farmacoterapia*

Os glicocorticoides são muito úteis, uma vez que têm um potente efeito anti-inflamatório e podem diminuir a massa hipofisária, reverter o hipopituitarismo, além de impedir o desenvolvimento de crise adrenal em pacientes com hipocortisolismo.[3,4,8] A resposta aos glicocorticoides pode ser rápida, com redução da massa inflamatória dentro de poucas semanas,[4,8,28] como mostrado na Figura 15.1 B. Já o efeito sobre o DI habitualmente é limitado.[3,4,28] Nos casos não responsivos aos glicocorticoides, desfechos favoráveis foram relatados com imunossupressores (p. ex., azatioprina e metotrexato)[3,4,28,39] e, mais recentemente, com o rituximabe.[40]

Um esquema inicial típico é o uso da prednisona 30 a 40 mg/dia (ou equivalente), que deve ser continuada por 2 a 4 semanas e, depois, reduzida gradualmente ao longo de 2 a 6 meses.[3]Recidiva é possível, e vários cursos de glicocorticoides são frequentemente necessários.[3,4,28,39]

Alternativamente, pode-se utilizar a pulsoterapia com metilprednisolona, visando à redução da massa hipofisária e dos sintomas relacionados à compressão significativa da sela.[3,28,39,41] Diferentes protocolos foram propostos, entre eles o uso de altas doses de metilprednisolona (120 mg/dia durante 2 semanas, ou 1 g/dia durante 3 dias, seguido de diminuição gradual da dose).[3,4,41] A função da hipófise anterior pode se recuperar após pulsoterapia, porém mais de 70% dos pacientes necessitam de reposição a longo prazo com um ou mais hormônios. Já o DI central raramente se recupera.[3,4,28]

Honegger et al.[28] documentaram excelentes respostas iniciais à pulsoterapia com glicocorticoides, com melhora radiológica, estabilidade e progressão da lesão em 65%, 31% e 4% dos casos, respectivamente. Em contraste, as deficiências hormonais melhoraram apenas em 15% dos pacientes, enquanto permaneceram estáveis ou pioraram em 70% e 15% dos casos, respectivamente.[28] Foi também observada recidiva da inflamação hipofisária em 38% dos casos, 2 a 17 meses após o início da pulsoterapia.[28] Além disso, a terapia implicou risco aumentado de efeitos colaterais, tais como ganho de peso, sintomas psiquiátricos, edema periférico, diabetes melito e glaucoma.[28]

Lupi et al.[39] realizaram uma revisão da literatura e encontraram desfechos melhores com a terapia medicamentosa envolvendo glicocorticoides (orais e intravenosos) e azatioprina: (1) redução da massa hipofisária em 84% dos casos; (2) melhora da função da hipófise anterior em 45%; (3) reversão do DI em 41%; e (4) baixo risco de recidiva (14%) (Quadro 15.7).[39] Um estudo mais recente mostrou que presença de DI central é um fator prognóstico desfavorável para a resposta aos glicocorticoides. De fato, reversão do hipopituitarismo não ocorreu em nenhum paciente com DI concomitante.[41] Ademais, entre os pacientes com infundíbulo-hipofisite, o DI persistiu nos casos tratados ou não com glicocorticoides. A corticoterapia também se mostrou menos eficaz nas hipofisite granulomatosa ou xantomatosa.[3]

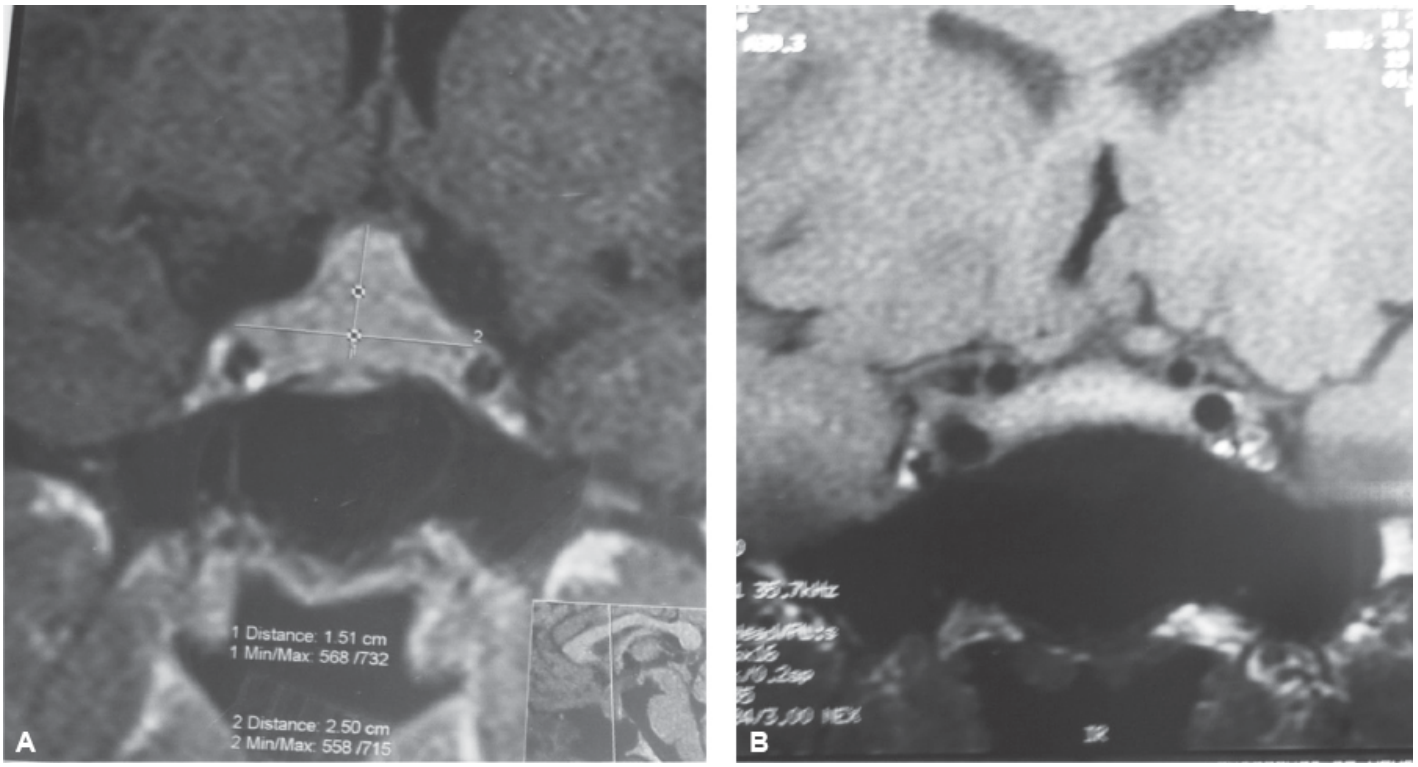


Figura 15.1 Ressonância magnética, corte coronal em T1, pós-gadolínio, em mulher de 25 anos de idade com hipofisite linfocítica, ao diagnóstico (**A**) e após 3 meses de tratamento com prednisona em altas doses (**B**).

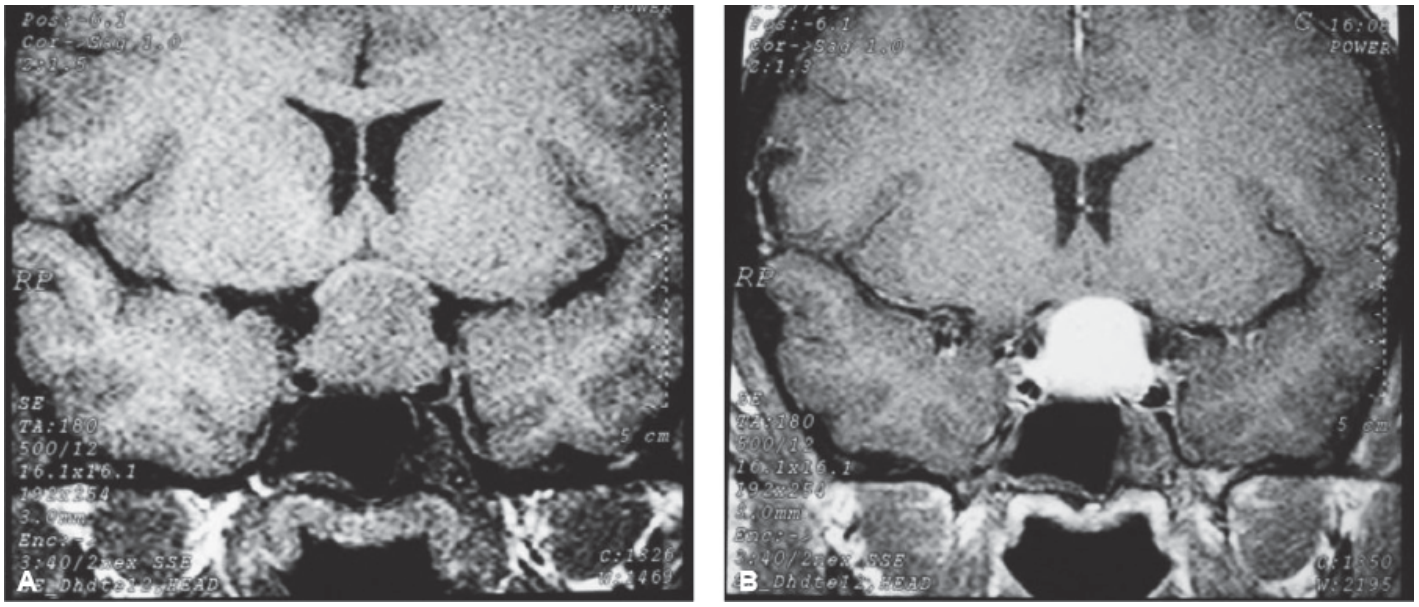


Figura 15.2 Mulher de 35 anos de idade com cefaleia, hipopituitarismo e hiperprolactinemia. Hipofisite linfocítica mimetizando macroadenoma hipofisário. Imagens em T1, sem (**A**) e com (**B**) contraste.

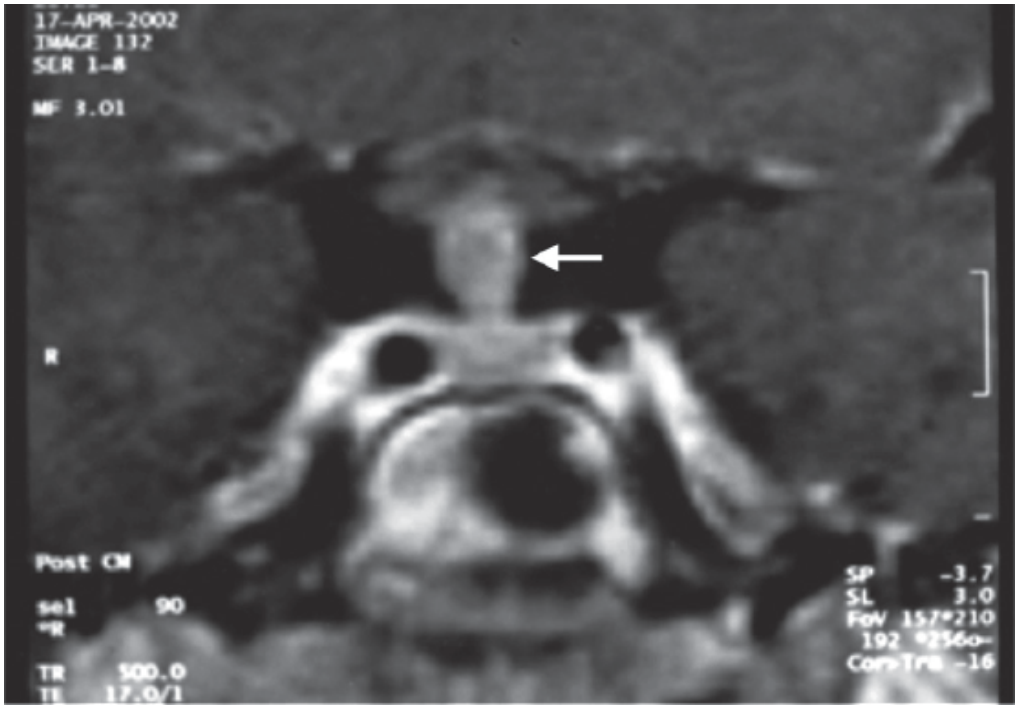


Figura 15.3 Infundíbulo-neuro-hipofisite, aparecendo na imagem em T1 da ressonância magnética com espessamento da haste hipofisária (*seta*).

■ *Cirurgia*

Cirurgia pode ser prescrita para pacientes que têm compressão de estruturas circunvizinhas, incluindo o quiasma, e/ou para aqueles que precisam de confirmação diagnóstica. Embora a indicação de cirurgia permaneça controversa, ela deve ser considerada em pacientes que apresentem déficits visuais progressivos, sintomas graves ou resistência ao tratamento medicamentoso.[3,4,8,28,42]

■ *Radioterapia*

A radioterapia estereotáxica, em dose única (radiocirurgia *gamma-knife*) ou fracionada, mostrou-se eficaz em reduzir os sintomas em pacientes com recidiva após a cirurgia e resistentes aos glicocorticoides.[4,43]

■ *Correção das deficiências hormonais*

Os déficits hormonais devem ser corrigidos da maneira mais fisiológica possível. A reposição de glicocorticoide pode ser feita, quer com hidrocortisona oral (20 mg/dia) ou com prednisona (5 mg/dia). Quando indicada, a reposição de L-tiroxina e hormônios gonadais (testosterona para os homens e estrógenos/progestógenos de modo cíclico para mulheres) deve ser instituída de modo preventivo. O DI é tratado com desmopressina por via oral ou *spray* nasal.[4,8,31]

Como as deficiências hormonais são transitórias ou reversíveis, é prudente avaliar a reserva hipofisária cerca de 6 meses após o evento agudo. Embora um cortisol sérico pela manhã > 15 mg/dℓ possa indicar um adequado funcionamento corticotrópico, é preferível a realização do teste de hipoglicemia induzida pela insulina para estabelecer a normalidade da reserva corticotrófica.[8] Terapia de reposição hormonal a longo prazo é necessária em 73% dos casos de hipofisite.[4,8]

Em resumo, duas abordagens principais são utilizadas para tratar pacientes com hipofisite primária que apresentam sintomas de compressão selar: a remoção cirúrgica da hipófise infiltrada[4,8,28] ou o uso de doses suprafisiológicas de glicocorticoides.[9,31] A literatura atual favorece começar com a segunda abordagem (Figura 15.4).[3,4,8,28] Deste modo, se o diagnóstico de hipofisite for suspeitado com base em critérios clínicos e radiológicos, na ausência de distúrbios visuais urgentes que requeiram descompressão cirúrgica, deve-se primeiro tentar reduzir a massa hipofisária por meio de medicamentos, enquanto são monitorados o *status* endócrino do paciente e a morfologia hipofisária à RM. Caso os sintomas persistam ou se agravem, ou se o paciente não tolerar altas doses de glicocorticoides, a cirurgia transesfenoidal deve ser realizada.[3,4,8,28]

Quadro 15.7 Efeitos da terapia medicamentosa na função hipofisária e na massa hipofisária em 44 pacientes com hipofisite linfocítica (resultados de revisão da literatura).

Tratamento	n	Antes do tratamento			Após o tratamento		
		Hipopit.	DI	Massa hipof.	Melhora do hipopit.	Melhora do DI	Melhora da massa hipof.
Glicocorticoides VO	23	13	11	23	6 (46%)	2 (18%)	20 (87%)
Glicocorticoides IV	16	13	9	16	7 (54%)	6 (66%)	12 (75%)
Azatioprina	5	5	2	5	1 (20%)	1 (50%)	5 (100%)
Total	44	31	22	44	14 (45%)	9 (41%)	37 (84%)

DI: diabetes insípido; hipopit.: hipopituitarismo; hipof.: hipofisária; VO: via oral; IV: via intravenosa. Adaptado de Lupi et al., 2011.[39]

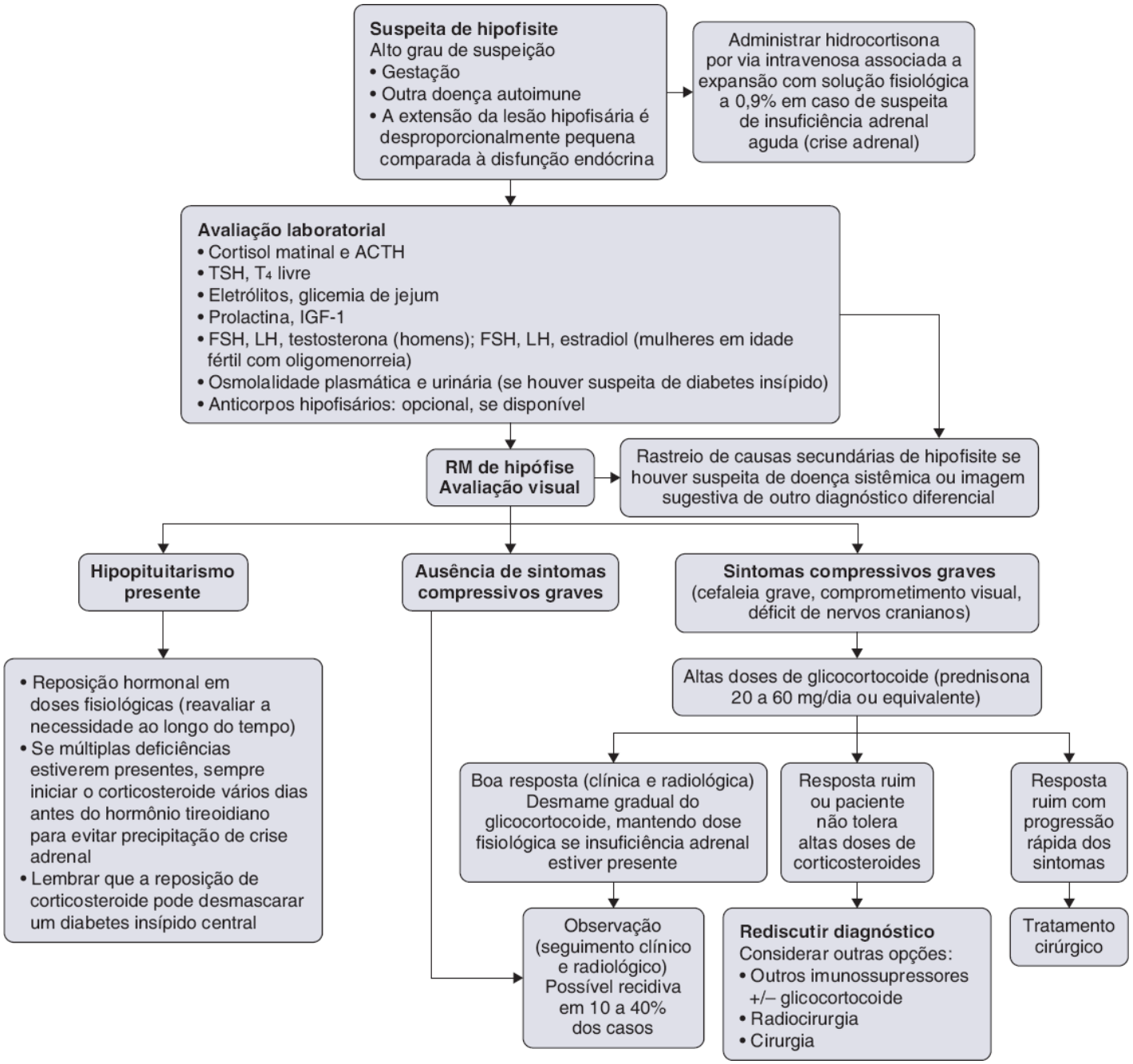


Figura 15.4 Avaliação diagnóstica e tratamento da hipofisite primária. RM: ressonância magnética; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1. (Adaptada de Prete e Salvatori, 2018).[3]

História natural

A hipofisite primária pode ser autolimitada e ter remissão espontânea (Figura 15.5). Faltam, contudo, dados robustos sobre sua história natural em virtude de sua raridade.[3,8,21] No entanto, evidências sugerem que a hipofisite primária evolui frequentemente para fibrose e atrofia hipofisária nos estágios crônicos da doença, com comprometimento da função hipofisária e o eventual desenvolvimento de uma sela vazia (ver Figura 15.5).[3]

Uma revisão alemã recente de 76 casos de hipofisite primária mostrou que pacientes que não receberam nenhum tratamento ativo apresentaram melhora, estabilidade ou progressão do envolvimento da hipófise à RM em 46%, 27% e 27% dos casos, respectivamente; as deficiências hipofisárias melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram em 27%, 55% e 18% dos pacientes, respectivamente.[28] Um estudo anterior mostrou que resolução espontânea dos sintomas de compressão da sela ocorreu em todos os pacientes tratados de forma conservadora e que 33% tiveram recuperação completa ou parcial da função hipofisária.[12]Ainda é motivo de debate se o tratamento com glicocorticoides tem um impacto positivo na história natural da hipofisite primária.[3,4]

Uma taxa de mortalidade de 7% foi descrita em grandes séries de casos de pacientes com hipofisite primária e provavelmente está relacionada à insuficiência adrenal aguda não reconhecida.[3,4,6,8]

HIPOFISITES SECUNDÁRIAS

Hipofisites podem ser secundárias a doenças da região selar (germinoma, ruptura de cisto da bolsa de Rathke, craniofaringioma etc.), doenças sistêmicas (p. ex., sarcoidose, infecções virais, bacterianas ou fúngicas etc.), bem como, sobretudo, a medicamentos (Quadro

15.8). Neste capítulo, vamos focar nas hipofisites induzidas por medicamentos, em virtude de suas maiores frequência e relevância. No contexto das infeções virais, vale a pena mencionar o desenvolvimento de pan-hipopituitarismo em duas pacientes idosas acometidas por COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), acompanhadas por um dos autores do capítulo (*Lucio Vilar, dados não publicados*).

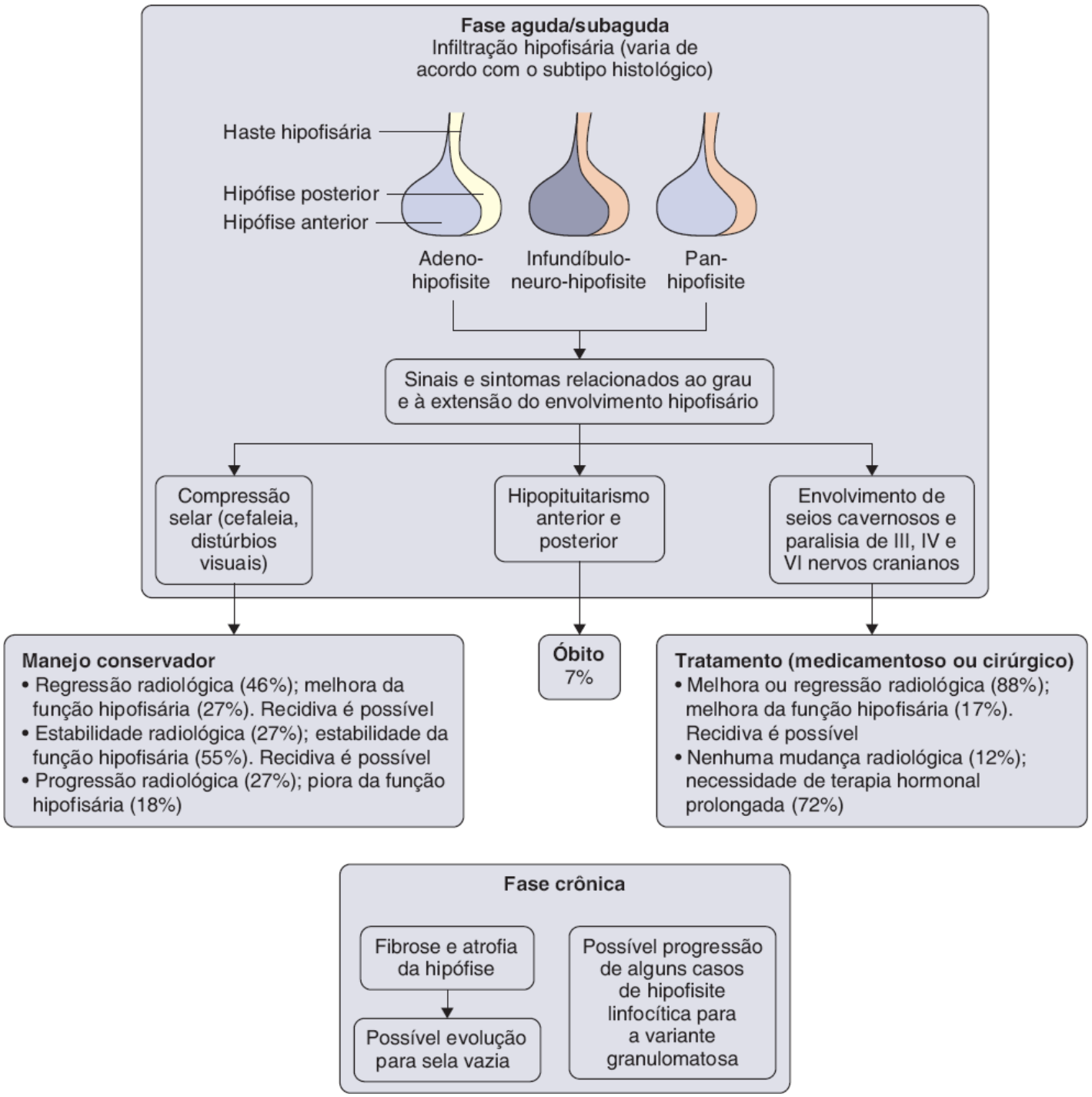


Figura 15.5 História natural da hipofisite primária. (Adaptada de Prete e Salvatori, 2018.)[3]

Hipofisite induzida por imunobiológicos

Vários medicamentos podem estar relacionados com o surgimento de inflamação na hipófise. Ao longo da última década, a terapêutica oncológica tem envolvido cada vez mais medicamentos de ação imunobiológica que atuam inibindo mecanismos de autorregulação imunológica, aumentando a resposta do sistema imune contra as células cancerígenas.[3,5] Entre eles, uma classe de anticorpos monoclonais denominados inibidores de *checkpoint* imune (ICI) têm sido bastante utilizada, mostrando-se especialmente importantes no tratamento de tumores com opções limitadas de medicamentos como o melanoma e os cânceres de pulmão e rim irressecáveis ou metastáticos (Quadro 15.9).[44,45] A despeito de sua elevada eficácia, os ICI podem se associar a diversos efeitos adversos imunomediados, endócrinos e não endócrinos (Quadro 15.10).[3,44-46] Entre os ICI, o mais frequentemente associado à hipofisite é o ipilimumabe, um anticorpo monoclonal contra o antígeno 4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4), expresso na hipófise (ver Quadro 15.10). Também foi relatada com anticorpos contra a proteína de morte celular programada 1 (PD1) (anti-PD1).[3,44-46]

Hipofisite induzida por ICI afeta principalmente homens, acima de 60 anos, com um risco 2 a 5 vezes maior em relação às mulheres. Tem sido relatada em cerca de 0,7 a 15% dos pacientes tratados com esses fármacos. As diferentes taxas de incidência dependem do tipo de medicamento utilizado, se o tratamento foi em monoterapia ou na forma de combinação de dois ICI, bem como do tempo do uso.[44-50]

Em uso isolado, a frequência de hipofisite induzida pelos ICI tem sido relatada entre 4 e 20% dos casos com ipilimumabe *versus* 0,6% com nivolumabe e 0,6% com pembrolizumabe.[50,51] Quando associados (anti-CTLA-4 + anti-PD1), a incidência de hipofisite é maior, atingindo 12% ou mais.[52-53] O surgimento do quadro ocorre, em média, entre 2 e 5 meses após início da terapia imunobiológica naqueles que estão fazendo uso isolado (de anti-CTLA-4 ou anti-PD1).[49,53,54] Já nos pacientes que estão fazendo uso de associação dessas duas classes, o tempo de início da hipofisite é menor, podendo ocorrer já em cerca de 30 dias após o início do tratamento.[52]

Quadro 15.8 Etiologias da hipofisite secundária.

Medicamentos
• Inibidores de *checkpoint* imune
• Interferon-α
• Ribavirina
• Ustequinumabe
Doenças selares e parasselares
• Germinoma
• Cisto da bolsa de Rathke
• Craniofaringioma
• Adenoma hipofisário
• Linfoma primário da hipófise
Doenças sistêmicas
• Doença relacionada com IgG4
• Sarcoidose
• Granulomatose com poliangiite
• Histiocitose de células de Langerhans
• Doença de Erdheim-Chester
• Doença de Rosai-Dorfman
• Pseudotumor inflamatório
• Síndrome de Tolosa-Hunt
• Arterite de Takayasu
• Síndrome de Cogan
• Doença de Crohn
• Timoma
Infecções
• Bactérias (*Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Tropheryma whipplei, Borrelia, Brucella)*
• Vírus (citomegalovírus, herpes simples, vírus varicela-zóster, influenza, coronavírus, enterovírus, Coxsackie, vírus da encefalite do carrapato, hantavírus)

- Fungos (*Aspergillus, Nocardia, Candida albicans, Pneumocystis jirovecii*)
- Parasitos (*Toxoplasma gondii*)

Adaptado de Prete e Salvatori, 2018.[3]

■ *Fisiopatologia*

No processo do controle da autoimunidade, existem pontos de controle (*checkpoints*) que limitam a atividade do sistema de defesa, evitando o surgimento de uma resposta autoimune excessiva e inadequada, semelhante ao mecanismo de *feedback* negativo que conhecemos na endocrinologia.[44]

Esses *checkpoints* são moléculas que interagem com as células de defesa limitando sua atividade. Um dos exemplos dessas moléculas é a PD1. Essa molécula é expressa na superfície das células T efetoras, nas células B, nas células apresentadoras de antígenos e nas células *natural killer*.[44,55] Ela se liga seletivamente aos receptores, ligantes, da PD1 (PD-L1 e PD-L2) expressos na superfície das células do sistema imune.[55] As proteínas PD-L1 e PD-L2 podem estar expressas (ou hiperexpressas) em alguns tumores. A interação dessas proteínas localizadas na superfície tumoral com a proteína PD1 localizada nas células e também na superfície das células T pode causar apoptose, anergia e exaustão da células de defesa, protegendo as células tumorais da citólise mediada por células T $CD8^+$, configurando assim um modo de escapar de resposta imunológica antitumoral do paciente.[49,55,56]

O CTLA-4 é um receptor de membrana expresso nas células T imaturas (homólogas ao CD28) que está envolvido na fase de desenvolvimento (*priming phase*) dessas células. A presença de CTLA-4 nas células tumorais exerce um efeito negativo na ação anticâncer da resposta imune. O CTLA-4 é expresso nas células da hipófise e, quando bloqueado por inibidores (como o ipilimumabe), leva à deposição de componentes do complemento, infiltração da hipófise e formação de anticorpos anti-hipófise, podendo causar hipofisite.[47,52,56]

Medicamentos que atuam inibido a ação do CTLA-4, ou bloqueando a PD1 ou PD-L1, podem levar à melhora da resposta imunológica antitumoral aumentando a proliferação e a atividade das células T e a ação delas contra o câncer.[47,55,56] Contudo, uma série de efeitos adversos envolvendo vários órgãos tem sido relacionada com essa ativação imunológica excessiva (ver Quadro 15.9),[47-49] como já comentado.

■ *Diagnóstico*

O diagnóstico de hipofisite induzida por ICI é feito com base na história clínica de uso destes, associada a sintomas clínicos, além da avaliação laboratorial dos hormônios hipofisários e das glândulas correlatas (tireoide, adrenal e gônadas). Os sintomas clínicos podem ser decorrentes do efeito de massa, como cefaleia ou perda de campos visuais por compressão do quiasma óptico, ou podem ser decorrentes de sintomas gerados pela deficiência de secreção de hormônios hipofisários.[49-53]

Pacientes com hipofisite induzida por ICI apresentam deficiências hipofisárias, geralmente afetando vários hormônios, especialmente TSH (84%), ACTH (80%) e gonadotrofinas (76%), conforme relatado pelos quatro principais estudos de coorte longitudinal, focados na hipofisite induzida por ICI (Quadro 15.11).[45-48] Prolactinemia anormal (elevação em 6% ou redução em 61%) ou deficiência de hormônio do crescimento (GH) (29%) são menos frequentes.[45-48] Embora nenhum caso de DI tenha sido encontrado nesses estudos, alguns casos de DI transitório e/ou parcial foram descritos na literatura, Assim, a maioria dos casos de hipofisite induzida por ICI envolve apenas a hipófise anterior.[45-48] Em uma análise posterior de 94 casos, ipilimumabe foi o ICI mais envolvido, isoladamente (43%) ou em combinação com nivolumabe (14%).[50] Deficiência de ACTH e TSH ocorreram em 80 e 38% dos pacientes dos casos induzidos pelo ipilimumabe, respectivamente. Nenhum caso de DI foi detectado.[50] O período mediano para o desenvolvimento de hipofisite, após o início do tratamento com ICI, foi significativamente menor com ipilimumabe sozinho ou combinado com nivolumabe (83 dias; mínimo de 14; máximo de 506) do que com nivolumabe ou pembrolizumabe sozinho (165 dias; mínimo de 5; máximo de 686; $p = 0,0001$).[50]

Para todos os pacientes que vão iniciar o uso de ICI, é recomendada uma determinação basal dos hormônios hipofisários e tireoidianos, associada à determinação dos anticorpos antitireoide. Algumas diretrizes recomendam a repetição do cortisol e hormônios tireoidianos mensalmente nos pacientes em uso de anti-CTLA-4 e após 3 meses nos casos de uso de anti-PD1 ou anti-PD-L1.[3,50,51]

A RM deve ser realizada frente à suspeita de hipofisite induzida por ICI, podendo ser útil para avaliação morfológica da hipófise e para a exclusão de outras lesões. A alteração mais comumente vista nesses casos é apenas alargamento homogêneo da hipófise, com captação intensa do contraste após a injeção de gadolínio. Compressão do quiasma óptico, associada ao alargamento da haste, achado frequentemente visto nas hipofisites primárias, raramente é observada na hipofisite induzida pelos ICI.[51,52] Também rara é a perda do sinal brilhante da neuro-hipófise, indicativa de deficiência de vasopressina.[51,52]

Em geral, a necropsia hipofisária não é necessária para o diagnóstico, devido à invasividade e ao risco de danos adicionais, especialmente quando a história clínica e demais dados de imagem e hormonais forem altamente sugestivos.[3,51,52]

Quadro 15.9 Inibidores de *checkpoint* imune e risco de hipofisite.

Categoria	Fármaco	Indicações aprovadas e *off-label*	Prevalência de hipofisite relatada em estudos clínicos
Anti-CTLA-4	Ipilimumabe	Melanoma irressecável ou metastático; tratamento adjuvante de melanoma; recidiva de neoplasia hematológica	4 a 20%
	Tremelimumabe	Mesotelioma maligno; carcinoma hepatocelular	0 a 2,6%
Anti-PD1	Nivolumabe	Câncer colorretal metastático; câncer de cabeça e pescoço de células escamosas recorrente ou metastático; carcinoma hepatocelular; linfoma de Hodgkin clássico; melanoma irressecável ou metastático; tratamento adjuvante em melanoma; câncer pulmonar progressivo e metastático de não pequenas células; câncer pulmonar progressivo de pequenas células; câncer renal avançado; carcinoma urotelial; câncer de ovário resistente à platina	0 a 3%
	Pembrolizumabe	Câncer gástrico localmente avançado, metastático ou recorrente; câncer de cabeça e pescoço de células escamosas, recorrente ou metastático; linfoma de Hodgkin clássico recidivado ou refratário; leucemia linfocítica crônica recidivada; melanoma irressecável ou metastático; câncer de pulmão metastático de não pequenas células; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático; carcinoma de células de Merkel avançado	0 a 4,8%
Anti-PD1-L1	Atezolizumabe	Câncer de pulmão metastático de não pequenas células; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático	1%
	Avelumabe	Carcinoma de células de Merkel metastático; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático; câncer de pulmão metastático de não pequenas células	0%
	Durvalumabe	Câncer de pulmão de não pequenas células avançado; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático	0%
Terapia combinada	Ipilimumabe + nivolumabe	Melanoma irressecável ou metastático; câncer pulmonar progressivo de pequenas células; câncer de pulmão de células não pequenas; câncer de células renais avançado; mesotelioma maligno; glioblastoma recorrente	> 12%
	Ipilimumabe + pembrolizumabe	Melanoma avançado; carcinoma avançado de células renais	0 a 9,1%
	Durvalumabe + tremelimumabe	Câncer de pulmão avançado de células não pequenas	0%

CTLA-4: antígeno 4 do linfócito T citotóxico- 4; PD1: proteína de morte celular programada 1; PD1-L1: ligante da proteína de morte celular programada 1. Adaptado de Prete e Salvatori, 2018.[3]

Quadro 15.10 Eventos adversos imunomediados associados ao uso dos inibidores de *checkpoint* imune.

Endocrinopatias

- Hipófise: hipofisite*

- Tireoide: tireoidite (hipo e hipertireoidismo), oftalmopatia de Graves (eutireóideo)
- Glândulas adrenais: adrenalite
- Pâncreas: diabetes melito insulinopênico

Outros órgãos

- Pele: erupção/dermatite inflamatória, dermatoses bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome DRESS, síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamento, pustulose exantemática aguda generalizada, alopecia areata, vitiligo, psoríase
- Sistema digestório: colite, hepatite, pancreatite
- Pulmões: pneumonite
- Sistema musculoesquelético: artrite, miosite, vasculite
- Rins: nefrite
- Sistema cardiovascular: miocardite, pericardite, arritmias, insuficiência cardíaca, vasculite, tromboembolismo venoso
- Sistema nervoso: síndrome de Guillain-Barré, miastenia *gravis*, neuropatia periférica, neuropatia autonômica, meningite asséptica, encefalite, mielite transversa
- Sistema hematológico: anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, anemia aplásica, linfopenia, trombocitopenia imune, hemofilia adquirida
- Olhos: uveíte, irite, episclerite, blefarite

*Inibidores de *checkpoint* imune podem causar insuficiência adrenal primária (raro) ou secundária (mais frequente). Adaptado de Prete e Salvatori, 2018.[3]

Quadro 15.11 Frequência de alterações hormonais entre 76 pacientes com hipofisite induzida por inibidores de *checkpoint* imune (dados de quatro estudos de coorte).

Distúrbio hormonal	Frequência média*
Deficiência de ACTH	80%
Deficiência de TSH	84%
Deficiência de FSH/LH	76%
Deficiência de GH	29%
Deficiência de PRL	61%
Hipoprolactinemia	6%
Diabetes insípido central	0%*

*Em relatos de casos, já foram mencionados pacientes com diabetes insípido parcial ou transitório. Adaptado de Faje et al., 2014.[46]

No Quadro 15.12 são comparadas algumas características da hipofisite primária e a hipofisite induzida por ICI. A hipofisite primária difere da hipofisite medicamentosa pela maior ocorrência de deficiência de TSH, bem como pelas frequências significativamente menores de hiperprolactinemia e DI central. Ausência de anormalidades hipofisárias à RM é um achado mais frequente na hipofisite induzida por ICI (23 *vs*. 2%).[3] Da mesma forma, diferentemente da hipofisite primária, é pouco frequente o achado de compressão do quiasma óptico, associada a alargamento da haste, ao contrário do observado na hipofisite primária.[51,52]

Quadro 15.12 Comparação entre a hipofisite primária e a induzida por inibidores de *checkpoint* imune.

	Hipofisite primária	Hipofisite induzida por inibidores de *checkpoint* imune

Etiologia	• Autoimune	• Hipersensibilidade tipos II e IV
Epidemiologia	• É mais prevalente em mulheres jovens (cerca de 3:1), exceto a forma rara relacionada com IgG4, que é mais comum em homens idosos (cerca de 2:1) • O início do subtipo linfocítico é fortemente associado ao período final da gestação e ao puerpério	• A razão feminino:masculino é cerca de 1:4 • A idade média de aparecimento é 59 anos • É provável que a epidemiologia seja influenciada pela malignidade subjacente
Tempo após o evento inicial	• Desconhecido; a duração média dos sintomas antes da apresentação clínica varia de acordo com a localização anatômica do envolvimento da hipófise: ◦ Adeno-hipofisite (durante a gravidez): 4 meses ◦ Adeno-hipofisite (fora da gravidez): 12 meses ◦ Infundíbulo-neuro-hipofisite: 3 meses ◦ Pan-hipofisite: 4 meses	• Ipilimumabe: tempo médio de início – 9 a 11 semanas (variação 1 a 35 semanas)* • Pembrolizumabe: tempo médio de início – 16 semanas (variação 1 a 52 semanas)* • Nivolumabe: tempo médio de início – 21 a 22 semanas (variação 6 a 48 semanas)* • Ipilimumabe + nivolumabe: tempo médio de início – 11 a 12 semanas (variação 3 a 32 semanas)*
Sintomas na apresentação	• Cefaleia: 47% • Insuficiência adrenal: 35% • Polidipsia/poliúria: 35% • Distúrbios visuais: 31% • Hipotireoidismo: 16% • Hipogonadismo: 20%	• Insuficiência adrenal: 72% • Cefaleia: 60% • Hipotireoidismo: 20% • Hipogonadismo: 15% • Distúrbios visuais: 3% • Polidipsia/poliúria: 0,9%
Anormalidades hormonais hipofisárias	• Deficiência de ACTH: 60% • Deficiência de FSH/LH: 55% • Deficiência de TSH: 52% • Deficiência de AVP: 39% • Deficiência de GH: 38% • Hiperprolactinemia: 37%	• Deficiência de ACTH: 91% • Deficiência de TSH: 84% • Deficiência de FSH/LH: 83% • Deficiência de GH: 43% • Hiperprolactinemia: 9% • Deficiência de ADH: 1%
Ressonância magnética	• Anormal: 98% • Normal: 2%	• Anormal: 77%** • Normal: 23%
Histopatologia	• Acentuada infiltração linfocitária da hipófise, geralmente acompanhada de células plasmáticas dispersas, eosinófilos e fibroblastos, e fibrose nos estágios mais avançados da doença	• Infiltração de células, fixação do complemento dependente de IgG e fagocitose
Tratamento	• Costuma apresentar boa resposta aos glicocorticoides, sobretudo na redução da massa hipofisária; o DI geralmente persiste	• Boa resposta aos glicocorticoides dos sintomas relacionados com compressão selar

Desfecho	• Variável: da recuperação completa ao hipopituitarismo persistente	• O aumento da hipófise tende a regredir • As deficiências de TSH e FSH/LH geralmente se recuperam, enquanto a insuficiência adrenal central persiste quase invariavelmente

*Dados das informações de prescrição de ipilimumabe, pembrolizumabe e nivolumabe. **Anormalidades na ressonância magnética podem preceder os sintomas clínicos em cerca de 50% dos pacientes. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; AVP: arginina vasopressina; CTLA-4: antígeno linfocitário T citotóxico-4; DI: diabetes insípido; FSH: hormônio foliculestimulante; LH: hormônio luteinizante; GH: hormônio do crescimento; RM: ressonância magnética; TSH: hormônio tireoestimulante. Adaptado de Prete e Salvatori, 2018.[3]

■ *Tratamento*

A terapia de reposição hormonal deve ser realizada com base na documentação de deficiências comprovadas. No caso de hipofisite induzida por ICI, como o paciente é portador de câncer em atividade, avaliação da deficiência de GH é desnecessária e sua reposição é contraindicada. Em relação aos esteroides sexuais, a sua reposição depende do tipo de câncer, sendo obviamente contraindicada em caso de câncer de mama, endométrio e próstata.[3,49-51]

Enquanto o tratamento com corticosteroides em doses imunossupressoras é uma possibilidade concreta nas hipofisites primárias, nos casos de hipofisite induzida por ICI, o uso de altas doses de corticosteroide pode ter efeito negativo sobre o tratamento oncológico, de modo que, em ao menos uma publicação, foi demonstrada redução na taxa de sobrevivência naqueles pacientes que foram submetidos ao uso de doses imunossupressoras.[56,57]

A reposição de glicocorticoides em doses fisiológicas deve ser feita e não tem sido considerada uma contraindicação para a manutenção do tratamento oncológico. O uso de doses elevadas deve ser reservado para aqueles casos mais graves nos quais há compressão do quiasma óptico ou de algum nervo (par) craniano com perda de função. Cefaleia grave por efeito compressivo nas meninges também tem sido considerada um critério (por alguns) para uso de doses imunossupressoras de corticosteroides.[46,51,56,57]

A manutenção ou a suspensão do uso dos ICI deve ser discutida entre o endocrinologista e o oncologista, levando-se em conta a gravidade dos efeitos sobre a hipófise e os efeitos benéficos do tratamento sobre o câncer. Para os casos com deficiência hipofisária leve e de fácil manejo, o uso de ICI pode ser mantido, apesar de alguns autores opinarem que estes fármacos devem ser suspensos na fase aguda até que as deficiências hormonais sejam corrigidas.[56,58] Já nos casos graves, o uso de ICI deve ser suspenso, até que o controle do efeito de massa induzido pelo alargamento da hipófise seja adequadamente tratado. Em caso de retorno do tratamento com ICI após a suspensão temporária, caso haja nova agudização dos sintomas, a troca do ICI deve ser considerada.[58]

A indicação da cirurgia hipofisária para o tratamento da lesão com efeito de massa pode ser considerada em casos selecionados que não sejam responsivos à terapia imunossupressora ou evoluam com piora dos sintomas neurológicos, e em pacientes cujo diagnóstico não esteja claro.[56-58]

■ *Seguimento*

Após o diagnóstico de hipofisite induzida por ICI, a avalição clinicolaboratorial deve ser feita mensalmente para ajuste da reposição hormonal. A RM de hipófise pode ser realizada em intervalos variáveis, por exemplo, a cada 3 meses nos casos mais simples, depois progredindo para semestralmente, frente à boa evolução. Nos casos mais graves, com lesão exercendo efeito compressivo, sugere-se realizar a RM mensalmente até a resolução do quadro.[51,56]

▸ Resumo

A hipofisite primária é uma condição rara, com suposta etiologia autoimune na maioria dos casos. Contudo, um crescente número de casos de hipofisite causadas por inibidores de *checkpoint* imune tem sido relatado nos últimos anos. Hipofisites podem se manifestar por sintomatologia de efeito de massa, hipopituitarismo transitório ou permanente, hiperprolactinemia e/ou diabetes insípido. O diagnóstico sem a retirada de tecido hipofisário para exames é ainda um desafio. Avaliação cuidadosa do quadro clínico, marcadores imunológicos e exames de imagem são ferramentas úteis para um diagnóstico confiável. Um novo marcador, antirrabfilina-3A, parece promissor para a hipofisite primária linfocítica. O tratamento da hipofisite compreende observação, farmacoterapia (os glicocorticoides são a opção de escolha), cirurgia e radioterapia na fase aguda, bem como reposição hormonal na fase crônica, se necessário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caranci F, Leone G, Ponsiglione A et al. Imaging findings in hypophysitis: a review. Radiol Med. 2020; 125:319-28.
2. Joshi MN, Whitelaw BC, Caroll PV. Mechanisms in endocrinology: Hypophysitis: diagnosis and treatment. Eur J Endocrinol. 2018; 179:R151-63.

Prete A, Salvatori R. Hypophysitis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018.
Fukuoka H. Hypophysitis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:143-9.
Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG et al. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:101371.
Faje A. Hypophysitis: evaluation and management. Clin Diabetes Endocrinol. 2016; 2:15.
Yuen KCJ, Popovic V, Trainer PJ. New causes of hypophysitis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:101276.
Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A et al. Autoimmune hypophysitis. Endocr Rev. 2005; 26:599-614.
Hunn BHM, Martin WG, Simpson S Jr et al. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature. Pituitary.2014;17:357-65.
Imura H, Nakao K, Shimatsu A et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. N Engl J Med. 1993; 329:683-9.
Hanna B, Li YM, Beutler T et al. Xanthomatous hypophysitis. J Clin Neurosci. 2015; 22:1091-7.
Khare S, Jagtap VS, Budyal SR et al. Primary (autoimmune) hypophysitis: a single centre experience. Pituitary. 2015; 18:16-22.
Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1971-80.
Bernreuther C, Illies C, Flitsch J et al. IgG4-related hypophysitis is highly prevalent among cases of histologically confirmed hypophysitis. Brain Pathol. 2017; 27:839-45.
Decker L, Crawford AM, Lorenzo G et al. IgG4-related hypophysitis: Case report and literature review. Cureus. 2016; 8:e907.
Bando H, Iguchi G, Fukuoka H et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. Eur J Endocrinol. 2013; 170:161-72.
Shikuma J, Kan K, Ito R et al. Critical review of IgG4-related hypophysitis. Pituitary. 2017; 20:282-91.
Lin W, Lu S, Chen H et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford). 2015; 54:1982-90.
Ahmed SR, Aiello DP, Page R et al. Necrotizing infundibulo-hypophysitis: a unique syndrome of diabetes insipidus and hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 76:1499-504.
Duan L, Wang L, Wang H et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitors-related endocrine dysfunction. Thorac Cancer. 2020; 11:1099-104.
Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. Autoimmun Rev. 2014; 13:412-6.
Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Hankinson TC. Review of xanthomatous lesions of the sella. Brain Pathol. 2017; 27:377-95.
Duan K, Asa SL, Winer D et al. Xanthomatous hypophysitis is associated with ruptured Rathke's cleft cyst. Endocr Pathol. 2017; 28:83-90.
Weindorf SC, Frederiksen JK. IgG4-related disease: a reminder for practicing pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2017; 141:1476-83.
Kuruma S, Kamisawa T, Tabata T et al. Allergen-specific IgE antibody serologic assays in patients with autoimmune pancreatitis. Intern Med. 2014; 53:541-3.
Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012; 366:539-51.
Gutenberg A, Caturegli P, Metz I et al. Necrotizing infundibulo-hypophysitis: an entity too rare to be true? Pituitary. 2012; 15:202-8.
Honegger J, Schlaffer S, Menzel C et al. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3841-9.
Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. Pituitary. 2006; 9:35-45.
Landek-Salgado MA, Gutenberg A, Lupi I et al. Pregnancy, postpartum autoimmune thyroiditis, and autoimmune hypophysitis: intimate relationships. Autoimmun Rev. 2010; 9:153-7.
Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS et al. The spectrum and significance of primary hypophysitis. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1048-53.
Sauter NP, Toni R, McLaughlin CD et al. Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with an autoantibody to a corticotroph antigen that is not adrenocorticotropin or other proopiomelanocortin-derived peptides. J Clin Endocrinol Metab.1990; 70:1391-7.
Nagai Y, Ieki Y, Ohsawa K et al. Simultaneously found transient hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis, autoimmune hepatitis and isolated ACTH deficiency after cessation of glucocorticoid administration. Endocr J. 1997; 44:453-8.
Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1587-609.
Bellastella G, Rotondi M, Pane E et al. Predictive role of the immunostaining pattern of immunofluorescence and the titers of antipituitary antibodies at presentation for the occurrence of autoimmune hypopituitarism in patients with autoimmune polyendocrine syndromes over a five-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:3750-7.
Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A et al. Rabphilin-3A as a targeted autoantigen in lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E946-54.
Powrie JK, Powell M, Ayers AB et al. Lymphocytic hypophysitis: Magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 42:315-22.
Sato N, Sze G, Endo K. Hypophysitis: endocrinologic and dynamic MR findings. Am J Neuroradiol. 1998; 19:439-44.
Lupi I, Manetti L, Raffaelli V et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: a short review. J Endocrinol Invest. 2011; 34:e245-52.
Schreckinger M, Francis T, Rajah G et al. Novel strategy to treat a case of recurrent lymphocytic hypophysitis using rituximab. J Neurosurg. 2012; 116:1318-23.
Yamagami K, Yoshioka K, Sakai H et al. Treatment of lymphocytic hypophysitis by high-dose methylprednisolone pulse therapy. Intern Med. 2003; 42:168-73.
Lupi I, Cosottini M, Caturegli P et al. Diabetes insipidus is an unfavorable prognostic factor for response to glucocorticoids in patients with autoimmune hypophysitis. Eur J Endocrinol. 2017; 177:127-35.
Selch MT, DeSalles AA, Kelly DF et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of lymphocytic hypophysitis. Report of two cases. J Neurosurg. 2003; 99:591-6.
Pio R, Ajona D, Ortiz-Espinosa S et al. Complementing the cancer-immunity cycle. Front Immunol. 2019; 10:774.
Albarel F, Gaudy C, Castinetti F et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. Eur J Endocrinol. 2015; 172:195-204.

46. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:4078-85.
47. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. Clin Cancer Res. 2015; 21:749-55.
48. Ryder M, Callahan M, Postow MA et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. Endocr Relat Cancer. 2014; 21:371-81.
49. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis. Eur J Endocrinol. 2015; 172:195-204.
50. Garon-Czmil J, Petitpain N, Rouby F et al. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis: a retrospective analysis of the French Pharmacovigilance database. Sci Rep. 2019; 9:19419.
51. Chiloiro S, Capoluongo ED, Tartaglione T al. The changing clinical spectrum of hypophysitis. Trends Endocrinol Metab. 2019; 30:590-602.
52. Scott ES, Long GV, Guminski A et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. Eur J Endocrinol. 2018; 178:173-80.
53. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 85:331-9.
54. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Rev. 2016; 45:7-18.
55. Angelousi A, Chatzellis E, Kaltsas G. New molecular, biological, and immunological agents inducing hypophysitis. Neuroendocrinology. 2018; 106:89-100.
56. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. Pituitary. 2016; 19:82-92.
57. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM et al. Cancer immunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13:195-207.
58. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P et al. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. Endocr Connect. 2018; 7:G1-7.

16

Diabetes Insípido | Visão Geral

Paula C. Lamparelli Elias • Margaret de Castro • Ayrton Custódio Moreira

INTRODUÇÃO

A argininina vasopressina (AVP), também chamada vasopressina ou hormônio antidiurético (ADH), é o principal hormônio regulador da homeostase corporal. Sua síntese e secreção são estimuladas primordialmente pela elevação da osmolalidade plasmática (pOsm), particularmente sódio-dependente. A sensação de sede, também estimulada pela elevação da pOsm, atua como resposta fisiológica complementar no controle da homeostase corpórea. Uma vez liberada, a AVP atua nos seus receptores renais V2, promovendo permeabilidade tubular, reabsorção de água livre e consequente concentração urinária.[1,2]

O diabetes insípido (DI) é caracterizado por poliúria hipotônica (osmolalidade urinária [uOsm] baixa) e polidipsia, decorrentes, sobretudo, de deficiência de AVP ou insensibilidade renal a esse hormônio.[3-6] Assim, a classificação do DI depende da sua fisiopatologia. Ele é denominado *DI central* ou *neurogênico* quando decorre da destruição completa ou parcial dos neurônios produtores de AVP, com consequente deficiência de síntese e secreção da mesma (80 a 85% dos casos).[5,6] O *DI nefrogênico* é definido pela resistência renal à AVP,[7,8] enquanto o raro *DI gestacional* decorre do aumento da degradação da AVP pela vasopressinase placentária.[5]Poliúria hipotônica pode também ocorrer na *polidipsia primária*, condição resultante da ingestão excessiva de água, o que leva à supressão fisiológica da secreção de AVP e poliúria.[9]Ela tem sido mais comumente descrita em pacientes com transtorno do espectro da esquizofrenia, daí ser também chamada de *polidipsia psicogênica*.[9] Com a crescente popularidade dos programas de estilo de vida e a concepção comum de que consumir vários litros de líquidos por dia é saudável, a prevalência desse fenômeno está aumentando, principalmente fora do ambiente psiquiátrico.[9] Uma causa mais rara é a alteração do limiar da sede, condição frequentemente chamada de *DI dipsogênico* ou *DI adípsico*.[4,5,10] Mais recentemente, o DI e a polidipsia primária têm sido coletivamente referidos por muitos *experts* como *síndrome poliúria-polidipsia*,[3,4,6] cujas principais etiologias estão listadas no Quadro 16.1.

SISTEMA NEURO-HIPOFISÁRIO

O sistema neuro-hipofisário é composto pelos neurônios magnocelulares, cujos corpos celulares estão localizados nos núcleos hipotalâmicos supraópticos e paraventriculares. Os axônios neuronais se estendem pela haste hipofisária, terminando na neuro-hipófise ou hipófise posterior (Figura 16.1).[1,2] O gene da vasopressina-neurofisina-II (*AVPNP-II*), localizado no cromossomo 20p13, é composto por três éxons que codificam a AVP, a neurofisina-II (NP-II), proteína carreadora rica em cisteína altamente conservada entre as espécies, e a copeptina.[1]Os neurônios magnocelulares têm a capacidade de sintetizar a AVP, peptídeo composto de nove aminoácidos, que é secretada em quantidades equimolares à copeptina, um glicopeptídeo sem função biológica definida.[11] Homodímeros do pré-hormônio migram por microtúbulos do corpo celular até a neuro-hipófise em grânulos neurossecretórios, onde ocorre a clivagem dos três componentes (Figura 16.2). Na neuro-hipófise, a AVP permanece armazenada nos grânulos, que, se estimulados, sofrem fusão com a membrana celular, promovendo a liberação da AVP juntamente com a NP-II e a copeptina para o espaço perivascular e o sistema capilar da neuro-hipófise.[1,2,12] Outro hormônio também sintetizado pelos neurônios magnocelulares e armazenado na neuro-hipófise é a ocitocina.[11]

A secreção da AVP é modulada por alterações na pOsm, respondendo de maneira linear e diretamente proporcional a elevações da mesma.[2] Os osmorreceptores estão presentes no hipotálamo anterior, junto ao órgão vascular da lâmina terminal. Fenestrações presentes na barreira hematencefálica permitem a percepção de elevações da pOsm pelos osmorreceptores, os quais sofrerão despolarização, culminando com a sinalização para os núcleos supraóptico e paraventricular. Assim, aumentos de 1 a 2% acima do limiar de resposta já são capazes de promover a secreção de AVP.[2,3] Outro importante fator modulador da secreção de AVP é o volume intravascular mediado por barorreceptores, presentes no arco aórtico, nas carótidas e nos átrios, respondendo a quedas do volume intravascular ou da pressão arterial. Entretanto, a resposta induzida por esse estímulo é inversamente proporcional e exponencial, requerendo alterações em maior grau (quedas de 8 a 10%) para desencadear a secreção de AVP (Figura 16.3).[1,2,11,12]

Quadro 16.1 Etiologias da síndrome poliúria-polidipsia.

Diabetes insípido central, neurogênico ou hipotalâmico

- Neoplásico
  - Craniofaringioma
  - Germinoma
  - Meningioma
  - Macroadenoma hipofisário invasivo (*excepcionalmente*)
  - Metástases (hipofisárias e/ou hipotalâmicas)
- Traumático
  - Traumatismo cranioencefálico
  - Cirurgia intracraniana
  - Cirurgia hipofisária transesfenoidal
- Infeccioso
  - Meningite
  - Encefalite
  - Tuberculose
  - Abscesso hipofisário ou hipotalâmico
- Induzido por fármacos ou toxinas
  - Fenitoína
  - Álcool etílico
  - Veneno de serpente
- Vascular
  - Infarto/hemorragia hipotalâmica
  - Infarto/hemorragia cerebral
  - Ligação de aneurisma da artéria comunicante anterior
  - Síndrome de Sheehan
  - Anemia falciforme

- Autoimune/inflamatório
  - Hipofisite linfocítica
  - Hipofisite relacionada à IgG4
  - Hipofisite xantogranulomatosa
  - Anticorpos antineurônios de AVP
  - Síndrome de Guillain-Barré
- Granulomatoso
  - Sarcoidose
  - Histiocitose de células de Langerhans
  - Doença de Erdheim-Chester
- Congênito/genético
  - Alterações autossômicas dominantes no gene da AVP-neurofisina II
  - Síndrome de Wolfram (DIDMOAD)
  - Displasia septo-óptica
  - Síndrome de Schinzel-Giedion
  - Síndrome de Culler-Jones
  - Síndrome de Alstrom
  - Síndrome de Hartsfield
  - Síndrome de Webb-Dattani
  - Defeitos recessivos ligados ao X com níveis subnormais de AVP
- Idiopático

Diabetes insípido nefrogênico

- Distúrbios metabólicos
  - Hipocalemia
  - Hipercalcemia
- Doença renal
  - Doença renal crônica
  - Doença renal policística
  - Uropatia obstrutiva
- Vascular
  - Infarto renal
  - Anemia falciforme
- Induzido por fármacos

- Lítio
- Demeclociclina
- Metoxiflurano
- Cisplatina
- Pemetrexede
- Aminoglicosídeos
- Anfotericina B

- Doença sistêmica
  - Amiloidose
  - Sarcoidose
  - Síndrome de Sjögren
- Congênito/genético
  - Diabetes insípido nefrogênico congênito ligado ao X (*mutações no gene da aquaporina-2*)
  - Diabetes insípido nefrogênico congênito autossômico recessivo ou dominante (*mutações no gene do receptor V2 da AVP*)
  - Síndrome polidrâmnio, megalencefalia e epilepsia sintomática (PMSE)
  - Síndrome de Bartter tipo 4B

Diabetes insípido induzido pela gravidez (DI gestacional)

- Metabolismo aumentado da AVP induzido por cisteína aminopeptidase placentária

Polidipsia primária

- Polidipsia psicogênica
- Induzida por fármacos (anticolinérgicos, fenotiazinas)
- Doenças intracranianas (sarcoidose, meningite tuberculosa, tumores hipotalâmicos)
- Redução do limiar hipotalâmico para a sede (DI "dipsogênico")

IgG4: imunoglobulina G4; AVP: arginina vasopressina; DIDMOAD: diabetes insípido, diabetes melito, atrofia óptica e surdez (*deafness*); PMSE: síndrome polidrâmnio, megalencefalia e epilepsia sintomática; DI: diabetes insípido. Adaptado de Gubbi et al., 2019.[6]

As ações da AVP nos órgãos-alvo são mediadas por três receptores de AVP: V1a (ou V1), V1b (ou V3) e V2, todos pertencentes à grande família dos receptores de membrana ligados à proteína G com sete domínios transmembrana (Quadro 16.2).[1,12] Localizados nas plaquetas, no fígado e no endotélio vascular, os receptores V1a medeiam a síntese de prostaglandinas, a glicogenólise hepática e a contração da musculatura vascular. O receptor V1b está presente na adeno-hipófise, onde a AVP atua como secretagogo de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, também denominado corticotrofina) e potencializa a ação do hormônio liberador da corticotrofina (CRH; do inglês, *corticotropin releasing hormone*). O receptor V2 (AVPR2) está localizado na membrana basolateral das células dos ductos coletores renais e, sob a ação da AVP, promove a reabsorção de água livre.[11,12] A ativação do AVPR2 pela AVP viabiliza a sua interação com a proteína $G_S\alpha$, ativando a adenilatociclase, com consequente aumento de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). A sinalização desencadeará uma cascata de eventos intracelulares com ativação da proteinoquinase A e fosforilação da aquaporina 2 (AQP2).[13] Esta, que fica localizada nas vesículas intracelulares, sofrerá translocação em homotetrâmeros de

AQP2, para a membrana apical, com consequente reabsorção de água livre da membrana apical para a membrana basolateral, que possui os canais AQP3 e AQP4 constitutivamente expressos (Figura 16.4).[13,14]

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E ETIOLOGIA

Diabetes insípido central

O DI neurogênico ou central é a principal forma de DI (85% dos casos) e é definido pela deficiência da secreção de vasopressina, incluindo alterações envolvendo núcleos hipotalâmicos, haste hipofisária ou neuro-hipófise. Ele pode ser congênito ou, bem mais frequentemente, adquirido.[3,4,9]

■ *Causas de diabetes insípido adquirido*

Traumatismo é a principal etiologia de DI central (DIC), sobretudo após cirurgias em lesões da região selar. DI também é comum após traumatismo cranioencefálico (TCE); no entanto, o DI traumático é majoritariamente transitório. Na maior parte das séries, a incidência média de DI após a cirurgia transesfenoidal (CTE) é < 20%. Estudos recentes têm demonstrado menor incidência de DI transitório em pacientes submetidos à CTE endoscópica em comparação com a CTE microscópica (2,5 a 15,2 *versus* 1,6 a 45,6%).[15] Já as taxas de DI permanente entre as duas abordagens são semelhantes (0 a 8,8% microscópica *versus* 0 a 7,1% endoscópica).[15]

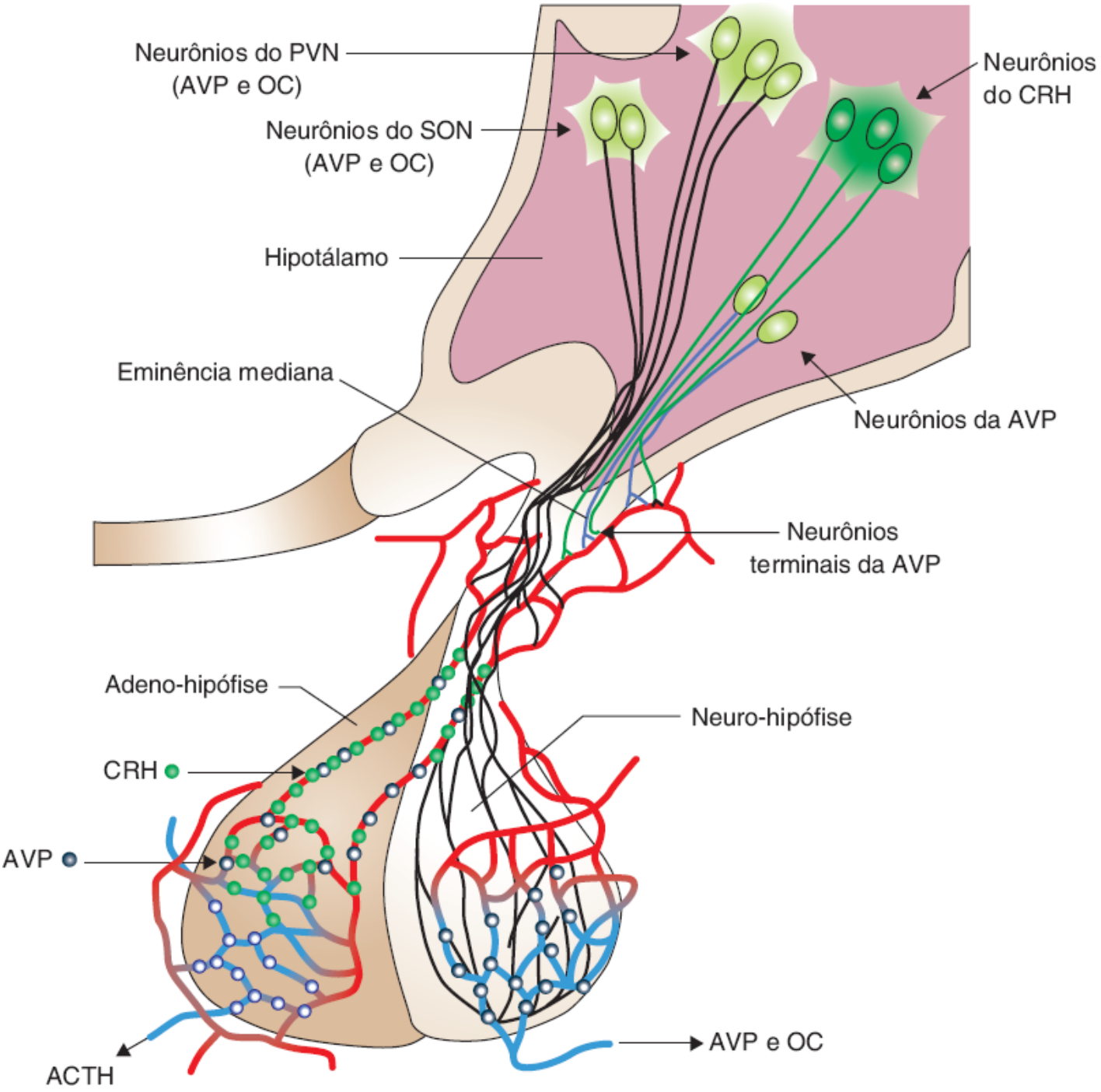


Figura 16.1 Secreção de arginina vasopressina (AVP) e ocitocina (OC) pelo sistema neuro-hipofisário. Ambas são sintetizadas nos neurônios magnocelulares do núcleo supraóptico (SON) e do núcleo paraventricular (PVN) hipotalâmicos. Esses neurônios se projetam para a neuro-hipófise, local de armazenamento da OC e AVP, hormônios que alcançam a neuro-hipófise por meio de transporte axonal. Um grupo separado de neurônios de AVP envia axônios (*em cor azul*) que terminam na eminência mediana, onde a AVP é secretada no sistema porta e transportada para a adeno-hipófise, na qual se sinergiza com o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) para a secreção regular de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

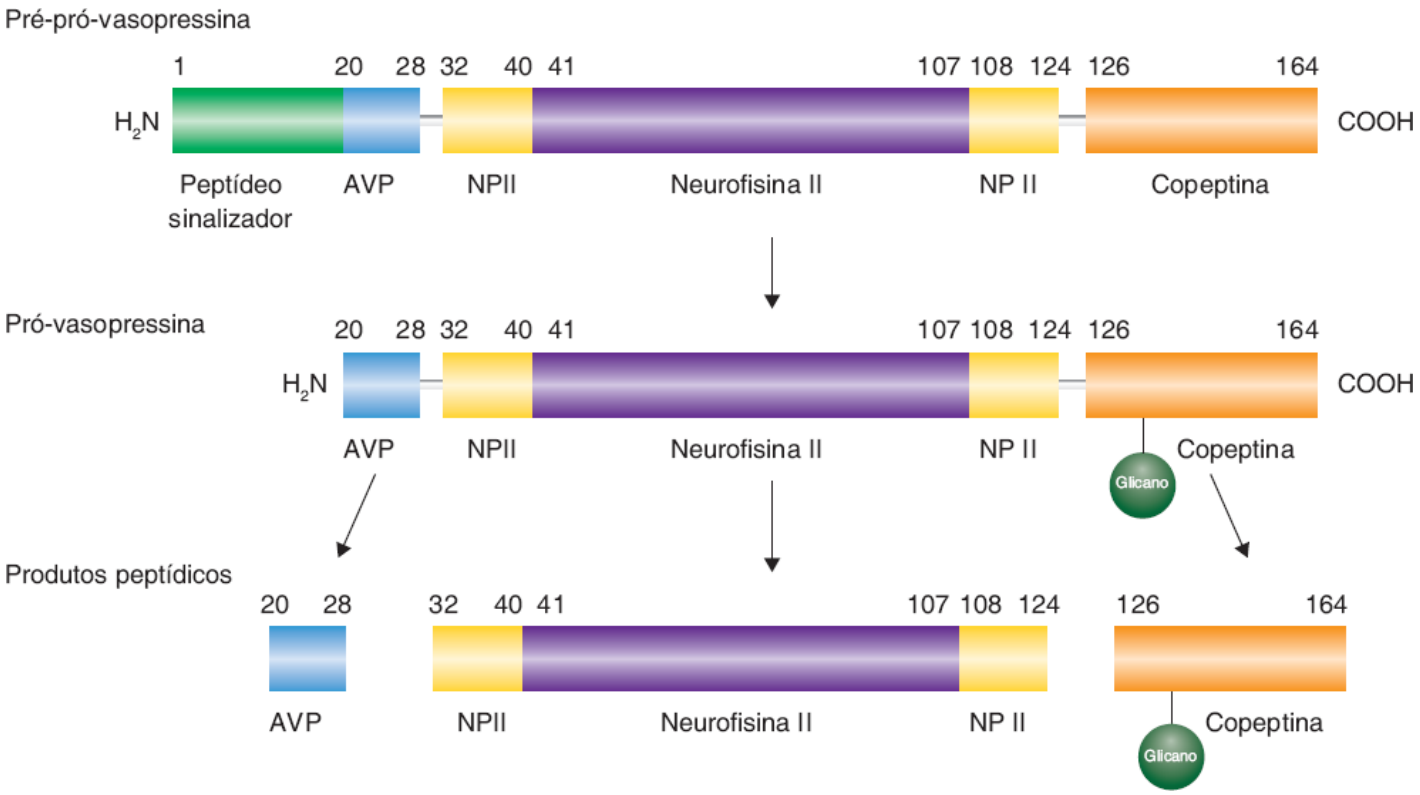


Figura 16.2 Processamento pós-transcrição da vasopressina e peptídeos relatados. AVP: arginina vasopressina; NP-II: neurofisina-II.

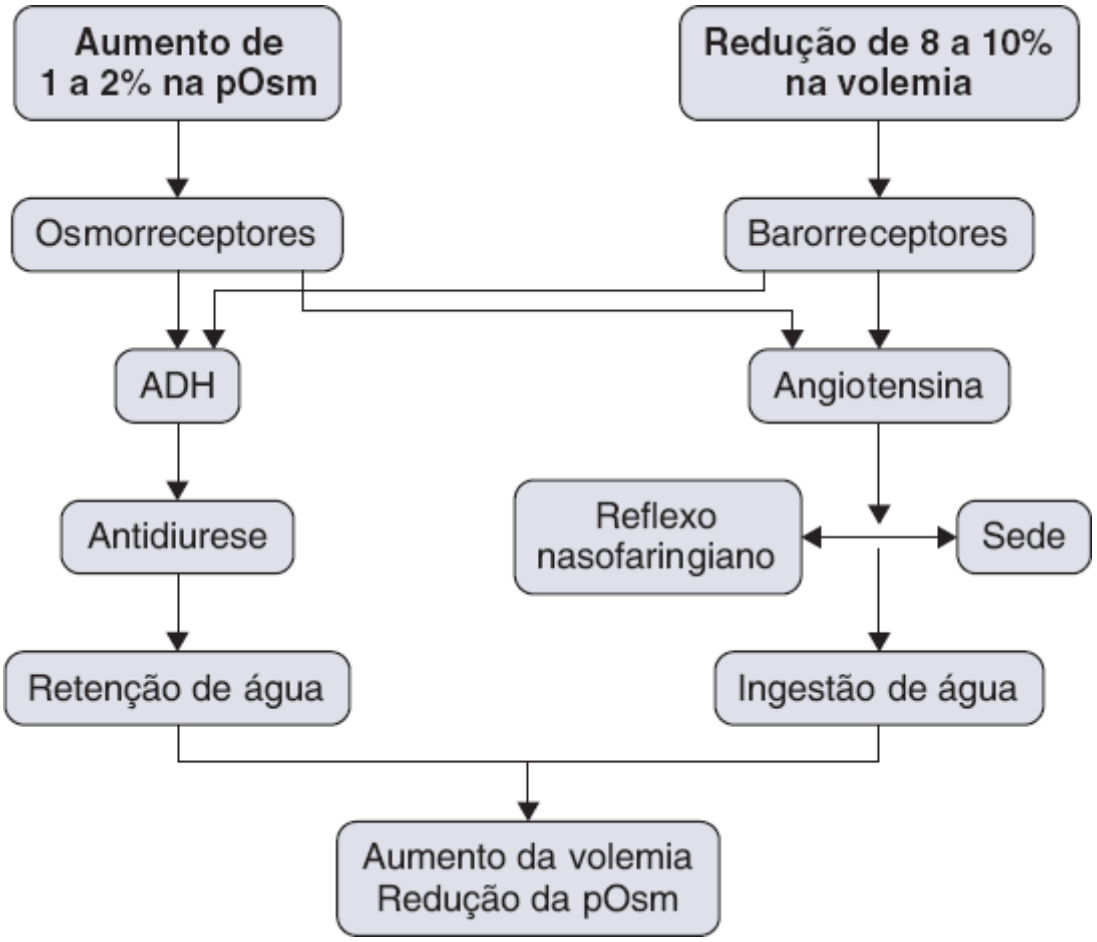


Figura 16.3 Principais mecanismos envolvidos na síntese e na secreção de arginina vasopressina (AVP). A interação de estímulos de osmorreceptores, barorreceptores e sistema renina-angiotensina-aldosterona, além dos mecanismos da sede e reflexo nasofaringiano, propiciam a manutenção do equilíbrio hidreletrolítico e a normalidade da volemia e da osmolalidade plasmática (pOsm). Aumentos de 1 a 2% acima do limiar de resposta já são capazes de promover a secreção de AVP (Adaptada de Robinson e Verbalis, 2011.)[2]

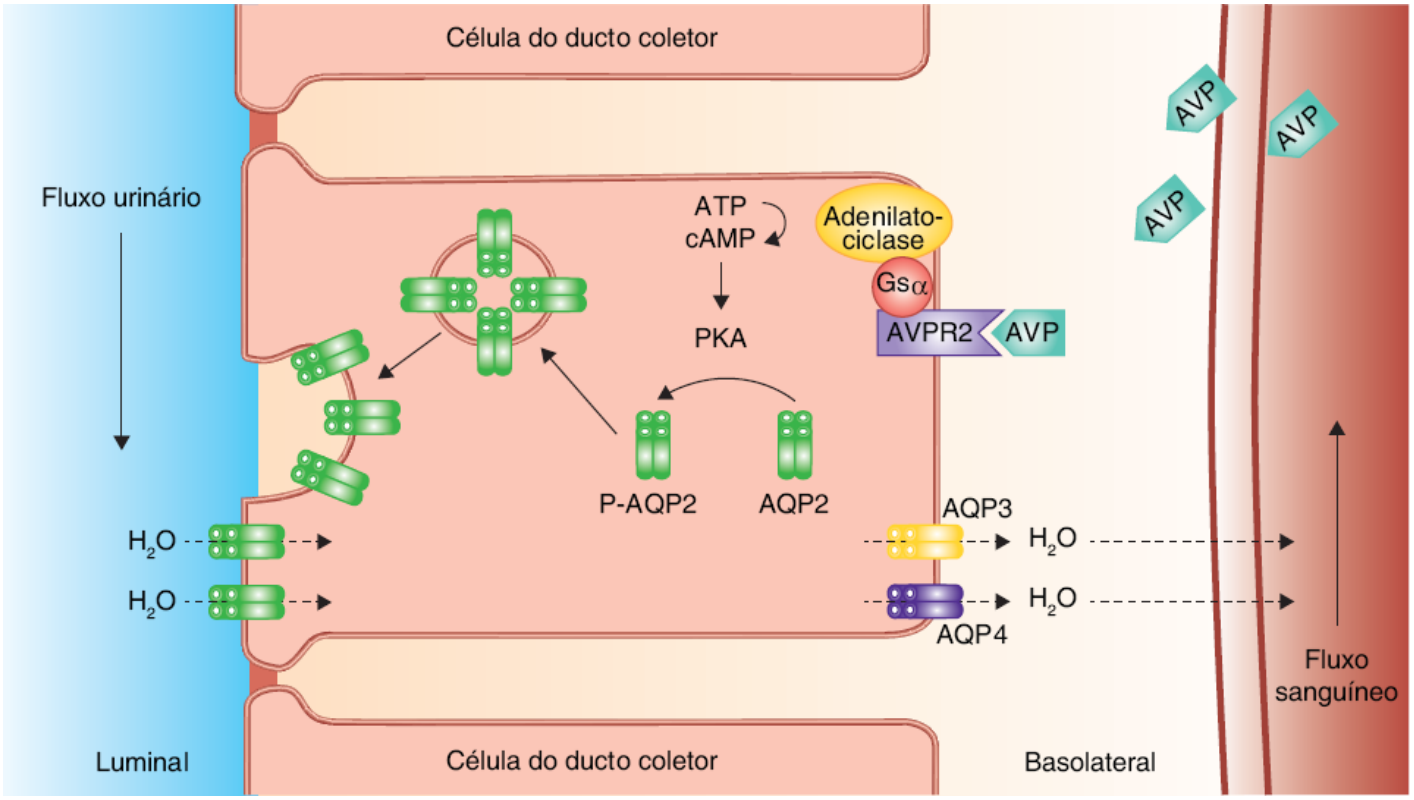


Figura 16.4 Mecanismo de ação da arginina vasopressina (AVP) no túbulo renal. ATP: trifosfato de adenosina; cAMP: monofosfato de adenosina; AVPR2: receptor V2; PKA: proteinoquinase A; AQP: aquaporina.

Quadro 16.2 Subtipos de receptores da vasopressina.

	Receptor da vasopressina		
	V1a (V1)	**V1b (V3)**	**V2**
Expressão	• Vasos dos músculos lisos • Fígado • Plaquetas • SNC	Corticotrofos hipofisários	Membrana basolateral do néfron distal
Estrutura em humanos	• 418 aminoácidos	424 aminoácidos	370 aminoácidos
Sistema de segundo mensageiro	• Ativação da fosfolipase C mediada por Gq/11: mobilização de Ca2+, trifosfato de inositol e diacilglicerol	Como V1a	Ativação da adenilatociclase mediada pela Gs: produção de cAMP e estimulação da proteinoquinase A
Efeitos fisiológicos	• Contração do músculo liso • Estímulo da glicogenólise • Maior adesão plaquetária • Função neurotransmissora e neuromodulatória	Aumento da secreção de ACTH	Aumento da síntese e montagem de aquaporina 2

SNC: sistema nervoso central; cAMP: monofosfato de adenosina cíclico; ACTH: hormônio adreno-corticotrófico. Adaptado de Ball, 2017.[11]

Nemergut et al.[16] avaliaram 857 pacientes em pós-operatório de CTE e encontraram uma incidência de DIC de 18,3%, mas apenas 2% com doença permanente. Os autores descrevem como fatores preditivos para a ocorrência de DIC transitório e permanente a presença de fístula liquórica no intraoperatório, assim como cirurgias para craniofaringiomas e cistos da bolsa de Rathke.[16] Maior ocorrência de DI central transitório foi observada após cirurgias em adenomas secretores de ACTH (22%) e em pacientes com microadenomas, em comparação àqueles com macroadenomas (21,6% *versus* 14,3%).[16] Entretanto, a maioria dos procedimentos dessa casuística ocorreu antes do advento da cirurgia endoscópica transesfenoidal, e os autores não realizaram análise de risco uni ou multivariada. Em uma série mais recente,[15] foi descrita associação de CTE e DIC apenas em pacientes portadores de craniofaringioma (risco de 7,83; intervalo de confiança 1,20 a 51,53) e cisto de bolsa de Rathke (risco 3,94; intervalo de confiança 1,28 a 12,12).[15] Da mesma maneira, em diferentes séries de pacientes com craniofaringioma submetidos à CTE ou à cirurgia transcraniana, em adultos e crianças, a incidência pós-operatória de DIC variou de 60 a 80% dos casos,[17,18] significativamente maior do que a encontrada nos pós-operatórios de adenomas hipofisários.

Em 3 a 4% dos pacientes com DIC pós-cirúrgico, o quadro clínico pode apresentar um padrão clínico trifásico caracterizado por poliúria do 1º ao 4º dia pós-operatório, secundária à secção da haste hipofisária, e edema local com interrupção imediata da secreção de AVP. Do 3º ao 6º dia pós-operatório ocorre normalização da diurese acompanhada ou não de hiponatremia, caracterizando a secreção inapropriada de AVP ou ADH (SIADH), decorrente da destruição da neuro-

hipófise com liberação errática de AVP. O posterior restabelecimento da poliúria ocorre pela lesão cirúrgica aos núcleos hipotalâmicos, com instalação definitiva da deficiência de AVP.[19]

Os TCE moderados e graves também podem levar a DIC, com incidência de 3 a 26%.[20-22]Entretanto, um estudo prospectivo demonstrou que a maioria apresentou a deficiência transitória, e apenas 6% manteve o DIC após 12 meses de seguimento.[20] A alta prevalência de deficiência transitória sugere, com maior probabilidade, um mecanismo indireto decorrente do edema ou de lesões de pequenos vasos e com menor frequência pela secção da haste hipofisária.[23]

É excepcional ou mesmo inexistente a ocorrência de DI em pacientes com adenomas da adeno-hipófise, mesmo se muito volumosos.[24] Na prática clínica, as lesões selares e suprasselares mais frequentemente associadas ao DIC são os craniofaringiomas, com incidência pré-operatória de 16 a 55%.[18,25,26] Os germinomas suprasselares são mais raros que os craniofaringiomas, mas até 80% dos casos cursam com DIC.[27]

DI é também frequente em pacientes com hipofisites primárias[28,29] e outros distúrbios hipofisários, como metástases,[24] doenças infecciosas (tuberculose e abscesso)[30] e doenças infiltrativas (sarcoidose e histiocitose de células de Langerhans).[24,31,32] A manifestação clínica neuroendócrina mais frequente da histiocitose de células de Langerhans é o DI (incidência de 8 a 12%).[31,32]

Em uma parcela significativa de pacientes (15 a 50%), a definição da etiologia do DIC pode permanecer desconhecida, apesar de seguimento cuidadoso a longo prazo.[33,34] Esses casos costumam ser rotulados como idiopáticos e supostamente têm etiologia autoimune, em sua maioria.[33]

Malformações congênitas do sistema nervoso central, como os defeitos de linha média e, particularmente, as grandes malformações cerebrais, também são causa de DIC. Entre elas se incluem a holoprosencefalia (frequência de 70%) e a displasia septo-óptica (frequência de 6%).[35,36]

■ *Causas de diabetes insípido congênito*

As formas hereditárias de DIC são raras e correspondem a menos de 2% dos casos.[37] A maioria é decorrente de mutações no gene *AVPNP-II*, na região codificadora da NP-II, de transmissão autossômica dominante com efeito dominante negativo.[37,38] Mais raramente descrita, a forma autossômica recessiva ocorre por mutações na região codificadora da vasopressina.[39,40] Na forma autossômica dominante, a poliúria e a polidipsia se instalam progressivamente na primeira década de vida.[40] A proteína NP-II mutada não é capaz de migrar adequadamente pelo axônio neuronal até a neuro-hipófise, e seu acúmulo no corpo neuronal leva a um processo de gliose gradual, com destruição progressiva dos neurônios magnocelulares e instalação de DIC ao longo da primeira década de vida. Nas formas recessivas, a abertura do quadro ocorre mais precocemente, ao nascimento ou antes do primeiro ano de vida.[37]

O DI central também pode estar presente na síndrome de Wolfram, também denominada DIDMOAD (diabetes insípido, diabetes melito, atrofia óptica e surdez ([*deafness*]), de herança autossômica recessiva, precedido de diabetes melito não autoimune, atrofia óptica e surdez.[41]Essa síndrome é causada por mutação no gene *WFS1*, que codifica a glicoproteína wolframina,[42] envolvida na resposta ao estresse do retículo endoplasmático.[43] Na síndrome de Wolfram, o DI ocorre em 48 a 78% dos pacientes e comumente surge mais tarde, anos após a instalação do diabetes melito e da atrofia óptica.[44]

Diabetes insípido nefrogênico

O DI nefrogênico caracteriza-se pela insensibilidade renal à vasopressina e tem como principal etiologia as formas adquiridas decorrentes de medicações como lítio, demeclociclina, anfotericina B e vincristina.[6,9] Outras causas incluem alterações séricas eletrolíticas (p. ex., hipocalemia e hipercalcemia) e, em menor prevalência, doenças tubulointersticiais renais (p. ex., amiloidose e anemia falciforme). Uma vez estabelecida a alteração renal, a apresentação clínica é similar às demais formas de DI, com poliúria hipo-osmolar igualmente distribuída ao longo das 24 horas e polidipsia.[6,9]

O uso do carbonato de lítio é a causa mais comum de DI nefrogênico em adultos, ocorrendo em mais de 20% dos pacientes que utilizam esse fármaco.[45] As alterações de sinalização do V2 induzidas pelo lítio incluem a inativação da glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK3β), o aumento da concentração intracelular de prostaglandina 2 e a redução da transcrição gênica de AQP2, com consequente diminuição da expressão e translocação desta para a membrana apical.[46,47] O DI nefrogênico secundário à hipocalemia também parece envolver a diminuição da expressão da AQP2[48] por degradação autofágica da mesma.[49]

O DI nefrogênico hereditário é raro, com diferentes genes-alvo envolvidos. O tipo mais comum decorre de mutações inativadoras no gene do receptor V2 (*AVPR2*), com perda parcial ou completa de sua função. Essas mutações, de herança

ligada ao X, são responsáveis por 90% dos casos.[50,51]

Mutações no gene da AQP2, localizado no cromossomo 12 (12q13), respondem por cerca de 10% dos casos de DI nefrogênico hereditário.[8,50] A transmissão genética é autossômica recessiva na maior parte dos casos, com 10% sendo autossômicos dominantes.[37] Na forma autossômica recessiva, as mutações do gene *AQP2* podem ocorrer em homozigose ou heterozigose composta, acometendo, em sua maioria, os domínios transmembrana e alças, o que leva a alterações na conformação da AQP2 com retenção desta no retículo endoplasmático e consequente degradação.[8] A forma autossômica dominante decorre de mutações na região carboxiterminal do gene *AQP2*, região determinante na fosforilação e translocação da AQP2 para a membrana apical.[8] A formação de heterotetrâmeros com AQP2 mutada e não mutada resultarão em sua retenção no complexo de Golgi e na alteração do seu fluxo para os lisossomos ou a membrana basolateral, determinando efeito dominante negativo.[8,50]

Uma pequena parcela de pacientes com DI nefrogênico hereditário (2%) não apresenta mutações nos genes *AVPR2* ou *AQP2*.[50] Um gene candidato para esses casos seria o gene codificador da molécula estromal de interação 1 (*STIM1*), um sensor que detecta depleções de cálcio no retículo endoplasmático, transmitindo a informação para a membrana celular e desencadeando toda a resposta de influxo de cálcio para o citosol.[51,52] Mamenko et al.[52]demonstraram em ratos espontaneamente hipertensos da linhagem SHR-A3 a presença de mutação no gene *STIM1*. Esses ratos apresentavam DI nefrogênico com aumento do volume urinário e da pOsm, polidipsia e deficiência na concentração urinária, associada a aumento nos níveis plasmáticos de AVP.[52]

Polidipsia primária

A *polidipsia psicogênica* é a etiologia mais frequente da polidipsia primária. Ela tipicamente é observada em pacientes com distúrbio de comportamento, com frequência portadores de doença psiquiátrica, que ingerem cronicamente grande quantidade de líquidos independentemente da sensação de sede, mantendo o sistema neuro-hipofisário inibido, com consequente poliúria. Estima-se uma incidência de até 20% entre pacientes com esquizofrenia ou doenças afins. Além da condição psiquiátrica, essa situação também pode estar presente em indivíduos que fazem uso de medicações que causam secura bucal (p. ex., anticolinérgicos), bem como naqueles que aumentam a tomada de líquido por recomendação médica ou são adeptos de programas de estilo de vida que preconizam como muito salutar uma elevada ingestão hídrica.[8,9,53]

Lesões na região hipotalâmica anterior, junto ao terceiro ventrículo, podem levar a alterações dos osmorreceptores, com comprometimento da secreção de AVP e da sensação de sede, caracterizando o chamado *DI adípsico* ou *dipsogênico*.[5,10] As cirurgias de aneurisma da artéria comunicante anterior do polígono de Willis também são consideradas algumas das causas mais comuns de DI adípsico.[54] Nesse subtipo raro de DI, os pacientes mantêm a responsividade do sistema neuro-hipofisário aos barorreceptores. De maneira peculiar podem apresentar hipernatremia sem sede e desidratação moderada a grave sem poliúria. Com a normalização do sódio e da osmolalidade plasmáticos e, portanto, expansão com normalização volêmica, a secreção de AVP (previamente estimulada pela hipovolemia) cessa, e a poliúria se instala.[10,54]

Diabetes insípido gestacional

O DI gestacional, também chamado DI transitório da gravidez, é uma condição bastante rara, decorrente do excesso de atividade da enzima vasopressinase placentária, que promove a metabolização da AVP circulante.[55] A secreção de vasopressinase tem relação direta com o tamanho placentário; por isso, o quadro clínico é mais prevalente no segundo ou terceiro trimestres da gestação e em gestações múltiplas.[56] Por sua vez, a vasopressinase é metabolizada pelo fígado, podendo ser encontrada maior atividade dessa enzima em gestantes com doença hepática. O DI gestacional se caracteriza por poliúria e polidipsia, assim como as demais formas de DI; porém, tem caráter transitório, com remissão em 4 a 6 semanas pós-parto, quando a vasopressina se torna indetectável no sangue.[55,56] Surge mais frequentemente no segundo e terceiro trimestres gestacionais, quando é maior a produção da enzima.[55,56] Já foi relatado caso de DI agudo e grave no pós-parto imediato de gravidez gemelar complicada por descolamento de placenta, atribuído à liberação aumentada de vasopressinase na corrente sanguínea durante o parto cesáreo.[57] Casos de DI gestacional recorrente em subsequentes gestações foram também descritos.[58]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os principais sintomas do DI são poliúria e polidipsia, que se manifestam durante o dia e à noite. O início da poliúria, em geral, é abrupto apenas no DI central. Nictúria está quase sempre presente nos pacientes com DI central e nefrogênico;

muitas vezes, é o motivo que os leva a procurar assistência médica. Em contraste, ela geralmente não é observada nos casos de polidipsia psicogênica, com os pacientes geralmente se queixando apenas de poliúria diurna.[5,59]

No DI central, o volume urinário varia de poucos litros, em caso de deficiência parcial de AVP, a um máximo que geralmente não excede 12 ℓ/dia.[59] No caso de DI parcial, a doença pode ser somente diagnosticada quando os pacientes são submetidos à restrição hídrica.[5,59]

Os pacientes com DI central decorrente de massa selar ou suprasselar podem também apresentar sintomas de hipopituitarismo (p. ex., astenia, sonolência, redução da libido, disfunção erétil, distúrbios menstruais etc.), bem como cefaleia e distúrbios visuais.[5,53,59]

Em alguns casos, o DI gestacional se manifesta como oligoidrâmnio, reversível com a terapia com desmopressina.[60] A gravidez pode também desmascarar um DI subclínico ou exacerbar a poliúria em casos previamente diagnosticados.[55,56] Por outro lado, a lactação, por estimular a liberação da AVP, pode reduzir a intensidade dos sintomas em pacientes com DI central leve a moderado.[55,56]

A apresentação clínica das formas hereditárias de DI nefrogênico ocorre logo após o nascimento, com poliúria e desidratação crônica, baixo ganho pôndero-estatural, eventual histórico de febre sem foco infeccioso definido e discreto atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.[61,62] O atraso no diagnóstico e no tratamento resulta em desidratações graves, podendo acarretar crises convulsivas. Entretanto, edema cerebral pode instalar-se caso a correção da desidratação seja feita muito rapidamente.[61,62] Apesar de a maioria dos casos de DI nefrogênico hereditários serem graves na sua apresentação clínica e insensibilidade à AVP, formas parciais têm sido descritas, com apresentação clínica mais branda, tanto em mutações no gene *AVPR2* quanto na AQP2, particularmente a forma autossômica dominante.[63]

DIAGNÓSTICO

A abordagem inicial na investigação diagnóstica do DI consiste em confirmar a presença de poliúria, que é definida por diurese maior que 3 ℓ/dia (ou 50 mℓ/kg/dia) em adultos e maior que 100 mℓ/kg/dia ou 50 mℓ/kg/dia em crianças menores e maiores que 2 anos de idade, respectivamente.[3-5] Uma vez confirmada a poliúria, outras causas mais frequentes devem ser afastadas, como hiperglicemia, alterações da função renal, hipocalemia e hipercalcemia. A correção desses distúrbios eletrolíticos deve ser realizada antes de dar prosseguimento à investigação diagnóstica (Figura 16.5).[3-5,59,64]

É importante avaliar se o paciente é portador de hipotireoidismo ou insuficiência adrenal, achados particularmente frequentes em pacientes com lesões selares. Nas duas situações, há redução do *clearance* de água livre, e pode haver mascaramento do DI, com surgimento da poliúria apenas após o início da corticoterapia ou da reposição com levotiroxina.[3-5,59,64]

O DI geralmente se apresenta com poliúria hipotônica, caracterizada por baixas densidade urinária (< 1.010) e uOsm (< 300 mOsm/kg), embora valores entre 300 e 800 mOsm/kg possam ser encontrados nas suas formas parciais. Já uma uOsm > 800 mOsm/kg indica níveis plasmáticos de AVP e resposta renal ao hormônio apropriados, excluindo, assim, o diagnóstico de DI.[3-5,59,64]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fazer a diferenciação entre as diversas categorias de DI é tarefa relativamente fácil quando os distúrbios estão presentes na sua forma clássica e completa. Entretanto, com frequência ocorrem manifestações parciais da síndrome, e algumas doenças podem causar tanto DI central como DI nefrogênico (p. ex., sarcoidose).[4,5,59,64]

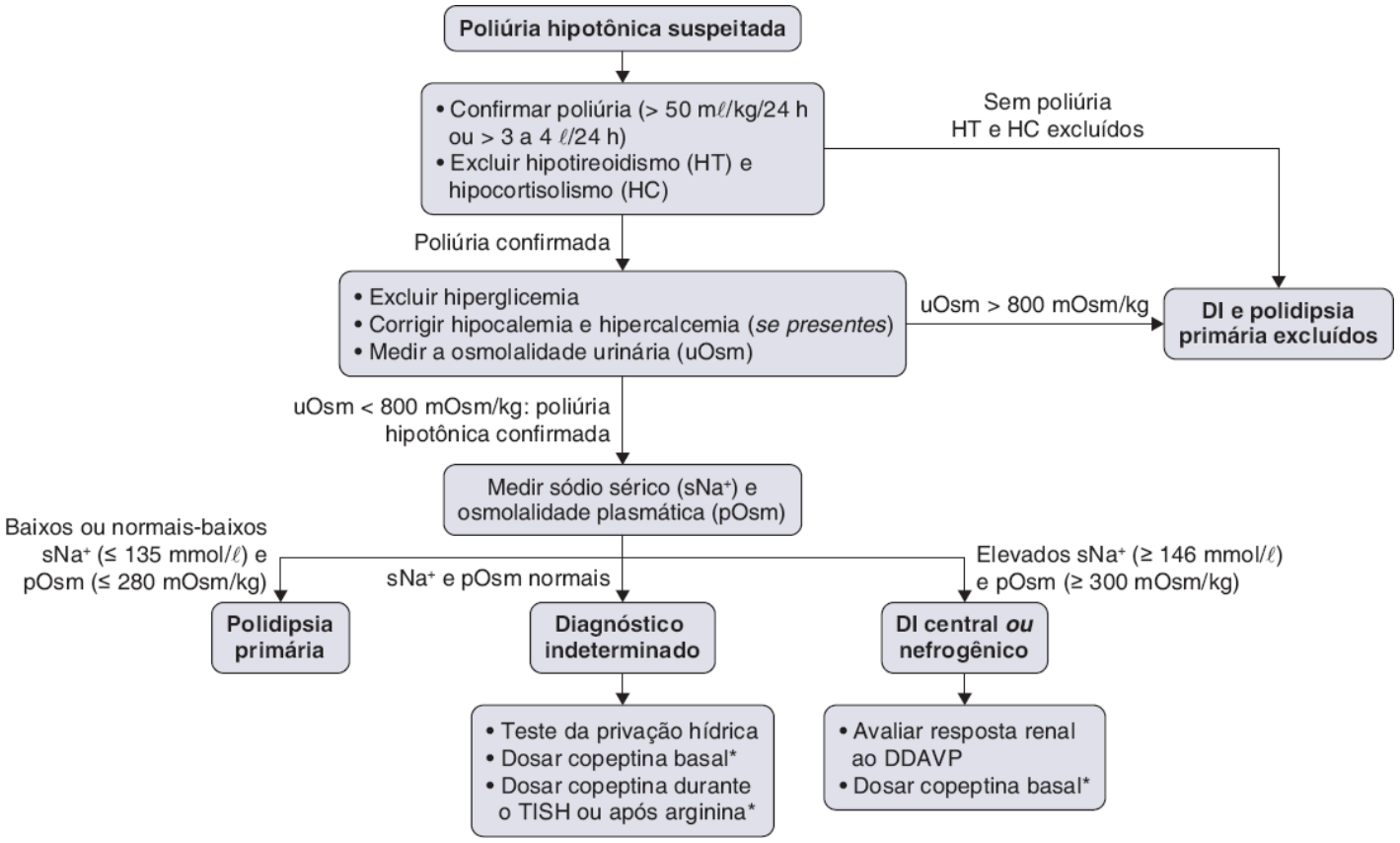


Figura 16.5 Investigação diagnóstica do diabetes insípido. TISH: teste de infusão de solução salina hipertônica; DDAVP: desmopressina ou 1-desamino-8-D-arginina vasopressina na disponibilidade da copeptina. Adaptada de Gubbi et al., 2019.[6]

Na definição da etiologia, devem-se levar em conta aspectos clínicos e laboratoriais, bem como os dados da anamnese do paciente. História de TCE ou de distúrbio na região selar aponta para o diagnóstico de DIC. Uso de carbonato de lítio ou histórico de doença renal crônica sugerem DI nefrogênico. Já história de doença psiquiátrica e/ou de poliúria diurna sem nictúria é indicativa de polidipsia primária.[5,59,64]

Dentre dos achados laboratoriais, destacam-se os valores de sódio e pOsm tipicamente elevados no DIC e no DI nefrogênico, mas baixos na polidipsia primária. O teste da privação hídrica visa, sobretudo, à distinção das formas parciais de DI com a polidipsia primária.[5,53,64]Mais recentemente, tem sido proposto, com entusiasmo crescente, a dosagem da copeptina para a definição da etiologia da síndrome poliúria-polidipsia.[3,65-68]

ACHADOS LABORATORIAIS

Na avaliação inicial do DI, devem ser determinados os valores da pOsm, da uOsm e do sódio sérico.[4,5] Hipostenúria persistente, com densidade específica < 1.010 e uOsm < 300 mOsm/kg, está entre as principais características de todas as formas de DI.[5,6] Os valores da pOsm e do sódio sérico geralmente se mostram dentro da faixa de normalidade e superponíveis na maioria dos pacientes com síndrome poliúria-polidipsia. Entretanto, se esses valores estiverem claramente elevados (p. ex., pOsm > 300 mOsm/kg e sódio sérico > 145 mEq/ℓ), em condições de ingestão irrestrita de água, o diagnóstico de polidipsia primária ficará excluído; assim, a diferenciação passará a ser entre DI central e nefrogênico. Nessa situação, pode-se lançar mão da dosagem da copeptina ou avaliar a resposta renal à desmopressina. Em contraste, valores baixos de pOsm (< 280 mOsm/kg) e sódio sérico (< 135 mEq/ℓ) apontam para o diagnóstico de polidipsia primária (Figura 16.6).[5,59,64]

Avaliação da resposta renal à desmopressina

Nos pacientes com elevação da pOsm e hipernatremia, não há necessidade do teste de restrição hídrica para a distinção entre DI central e nefrogênico. Essa diferenciação pode ser obtida pela resposta renal à administração da desmopressina ou 1-desamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP), análogo sintético da AVP, na dose de 20 a 40 µg por via intranasal ou 10 a 20 µg por via subcutânea, por 2 a 3 dias. Concentração da urina apenas ocorrerá no DI central (ver Figura

16.6).[4,5,59] Mais recentemente, foi mostrado que valores basais de copeptina > 21,4 pg/mℓ são diagnósticos do DI nefrogênico.[4,51]

Teste da restrição hídrica

Este teste possibilita estabelecer se o paciente tem DI central, DI nefrogênico ou polidipsia primária. Ele está indicado quando não houver uma causa óbvia para DI (p. ex., recentes TCE ou cirurgia hipofisária; distúrbios eletrolíticos, como hipocalemia ou hipercalcemia; doença renal crônica; tratamento com carbonato de lítio etc.).[9,59,60]

O teste foi descrito por Moses e Miller em 1970.[69] Apesar de ainda ser considerado o padrão-ouro no diagnóstico de DI, trata-se de um teste indireto que se baseia nas concentrações urinárias e plasmáticas frente à desidratação, e na capacidade de concentração urinária em resposta à desmopressina, um análogo sintético da AVP. Além disso, é demorado (por durar até 17 horas) e tem baixa acurácia (em torno de 70 a 75%), com maior poder de discriminação entre as formas graves de DI e a polidipsia primária.[4,5,64]

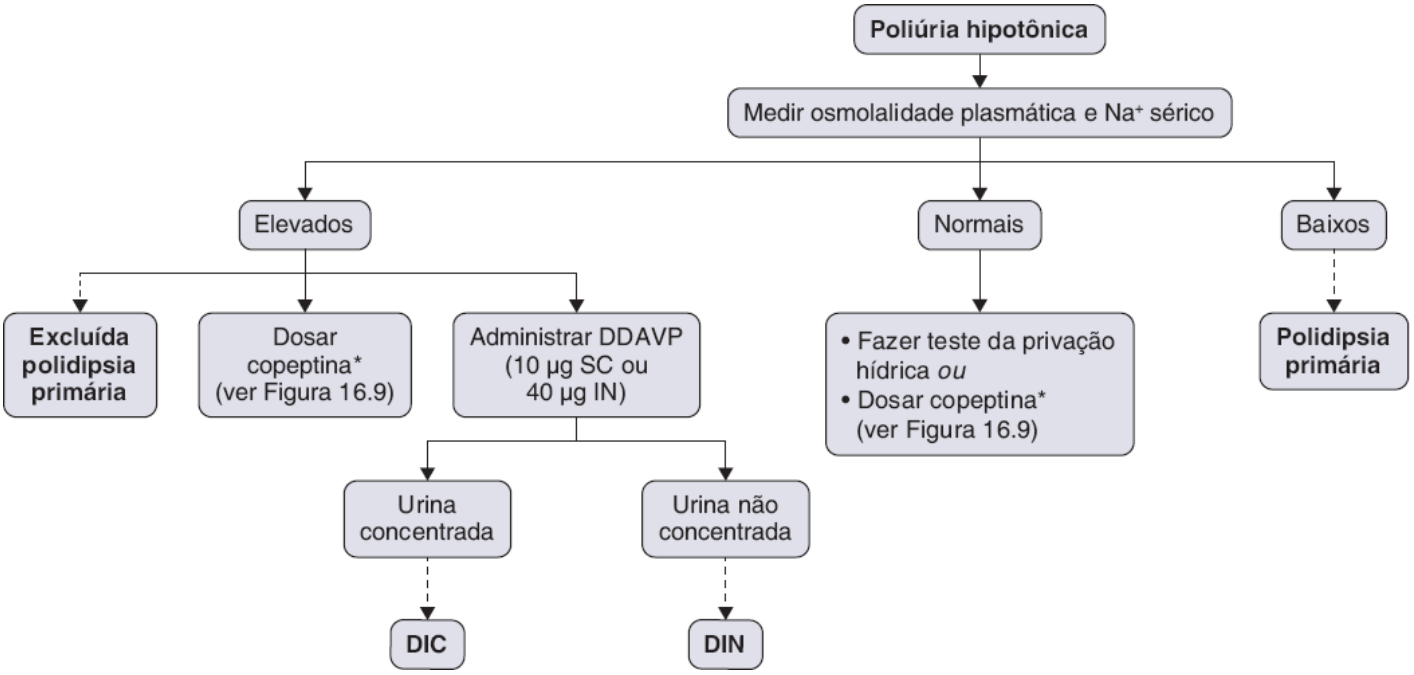


Figura 16.6 Fluxograma para avaliação da poliúria hipotônica. *Se disponível. DIC: diabetes insípido central; DIN: diabetes insípido nefrogênico; IN: intranasal.

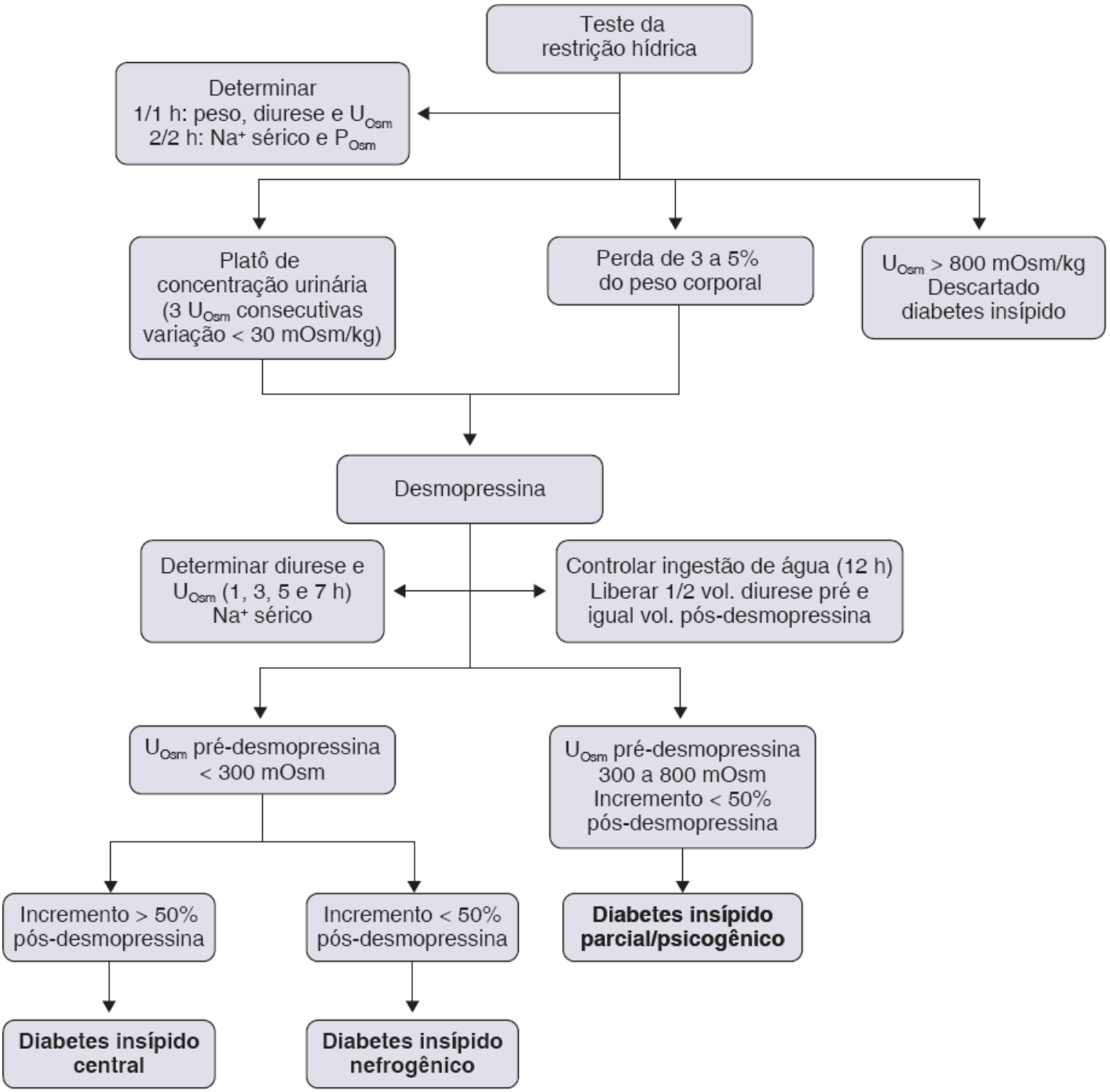


Figura 16.7 Fluxograma do teste de restrição hídrica. pOsm: osmolalidade plasmática; uOsm: osmolalidade urinária.

■ *Procedimento*

O teste de restrição hídrica deve ser iniciado pela manhã, com determinações basais do peso corporal do indivíduo, das concentrações séricas de sódio e potássio, bem como dos valores de pOsm e uOsm (Figura 16.7). Na maioria dos pacientes, tanto o sódio sérico quanto a pOsm se encontram na faixa de normalidade. Os indivíduos que apresentarem, nas dosagens basais, pOsm > 300 mOsm/kg, hipernatremia e uOsm < 300 mOsm/kg não deverão ser submetidos à restrição hídrica, podendo ser administrada a desmopressina para avaliação da resposta de concentração urinária.[5,6,59,69]

Uma vez iniciada a restrição hídrica, devem ser determinados, a cada hora, o peso corporal, o volume urinário e a uOsm, bem como, a cada 2 horas, o sódio sérico e a pOsm. A fase de restrição hídrica ou desidratação é suspensa quando a uOsm do paciente alcança o platô de concentração urinária, definida como três pOsm consecutivas com diferenças < 30 mOsm/kg. Em crianças, a perda ponderal de 5% do peso inicial também é critério para interrupção da fase de restrição hídrica, independentemente da uOsm.[5,6,59,69]

■ *Interpretação do teste*

Em indivíduos normais, a restrição hídrica estimulará a secreção de AVP; consequentemente, a concentração urinária irá elevar-se gradualmente, atingindo uma uOsm > 800 mOsm/kg após várias horas de restrição, mantendo o equilíbrio hidro-osmolar. Pacientes com formas graves de DI central ou nefrogênico rapidamente elevam sua pOsm sem apresentar elevação concomitante da concentração urinária, que se mantém < 300 mOsm/kg. Já aqueles com formas parciais de DI central ou nefrogênico, com DI psicogênico ou dipsogênico, podem apresentar algum grau de concentração urinária (300 a 800 mOsm/kg) ao longo do teste. Uma vez atingido o platô de uOsm com valor < 800 mOsm/kg, a desmopressina (20 µg e 10 µg, por via intranasal, para adultos e crianças, respectivamente) é administrada para avaliar a resposta renal ao análogo da vasopressina.[59,69]

Imediatamente após a medicação, a ingestão de água é liberada ao paciente, em volume igual à metade da diurese apresentada durante o período de restrição hídrica. Nas 12 horas seguintes, após a administração da desmopressina, libera-se a ingestão correspondente ao volume de diurese que o paciente apresenta após a medicação. Esse cuidado visa evitar a intoxicação hídrica e possibilita a reidratação do paciente.[59,69]

Após a desmopressina, novas amostras de sódio sérico, pOsm e uOsm devem ser coletadas nos tempos de 1, 3, 5 e 7 horas após a medicação. Pacientes com uOsm < 300 mOsm/kg ao final do jejum que apresentarem elevação da uOsm > 50% serão definidos como portadores de DI central. Aqueles com elevação < 50% receberão o diagnóstico de DI nefrogênico. Já valores de pOsm ao final da restrição hídrica entre 300 e 800 mOsm serão sugestivos de formas parciais de DI central, nefrogênico ou psicogênico. Nesses pacientes, a elevação da uOsm após a desmopressina é comumente < 50%; assim, o diagnóstico diferencial será com base em dados complementares de história clínica, achados à ressonância magnética (RM) de sela e resposta terapêutica à desmopressina.[5,49] Portanto, o teste de restrição hídrica apresenta excelente desempenho diagnóstico na diferenciação entre as formas graves de DI central e DI nefrogênico.[4] Entretanto, esse desempenho é falho na diferenciação quando a deficiência ou a resistência são parciais,[28] ou ainda em pacientes com redução da capacidade de concentração urinária por lavagem da medula renal secundária à polidipsia primária crônica.[2,4] Nesses casos, a administração de desmopressina é útil, já que não há resposta no DI nefrogênico e, na polidipsia primária, diferentemente do DI central, a desmopressina tende a causar hiponatremia (Figuras 16.8 e 16.9).[2,5,9,59]

Dosagem de arginina vasopressina plasmática basal

Na década de 1980, Zerbe e Robertson[70] propuseram a dosagem direta da vasopressina por radioimunoensaio em resposta ao teste da infusão de solução salina hipertônica (TISH) como melhor método para diagnóstico diferencial das formas parciais de DI. Entretanto, as dificuldades técnicas dos ensaios de vasopressina, que devem ser extremamente sensíveis, associadas à instabilidade pré-analítica desse peptídeo, tornam a dosagem direta da vasopressina pouco utilizada na prática clínica.[65,66]

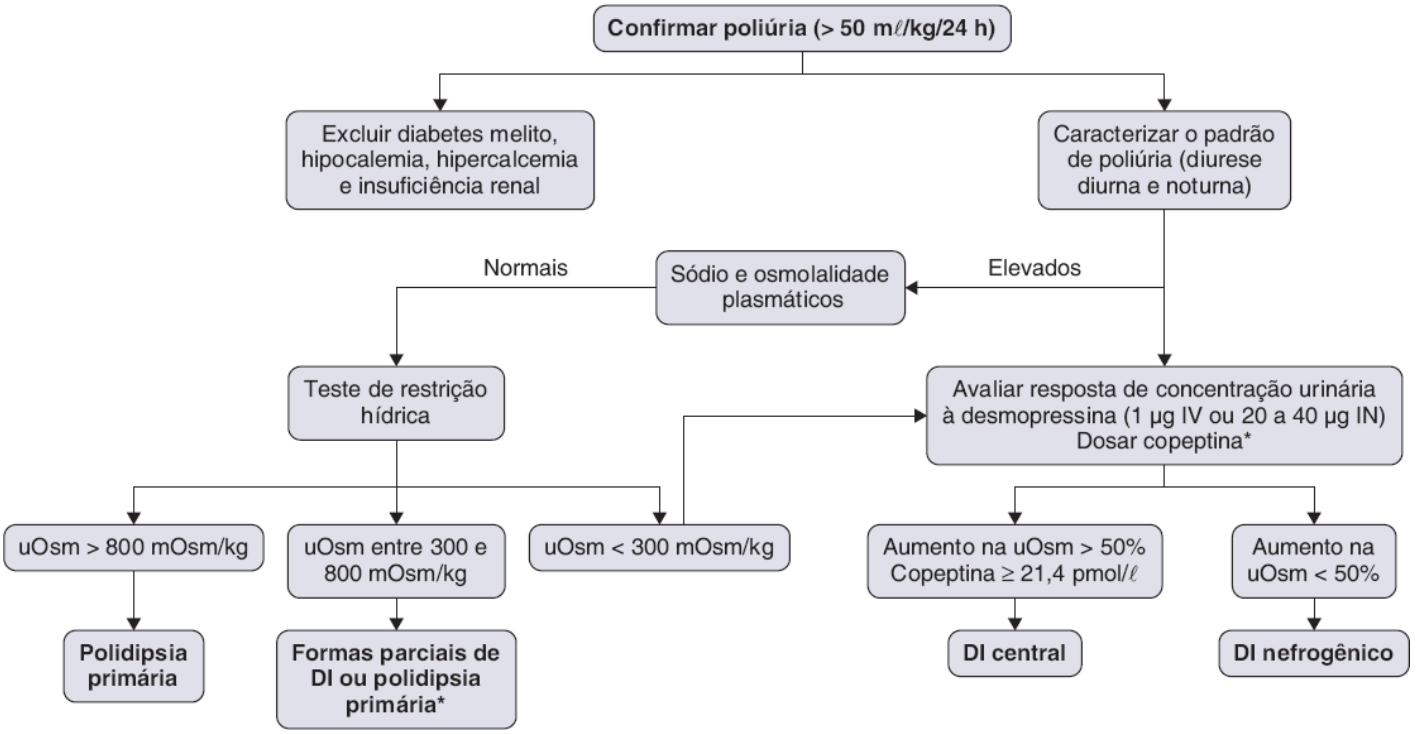


Figura 16.8 Investigação da síndrome poliúria-polidipsia. IV: intravenoso; IN: intranasal; uOsm: osmolalidade urinária; *: se disponível.

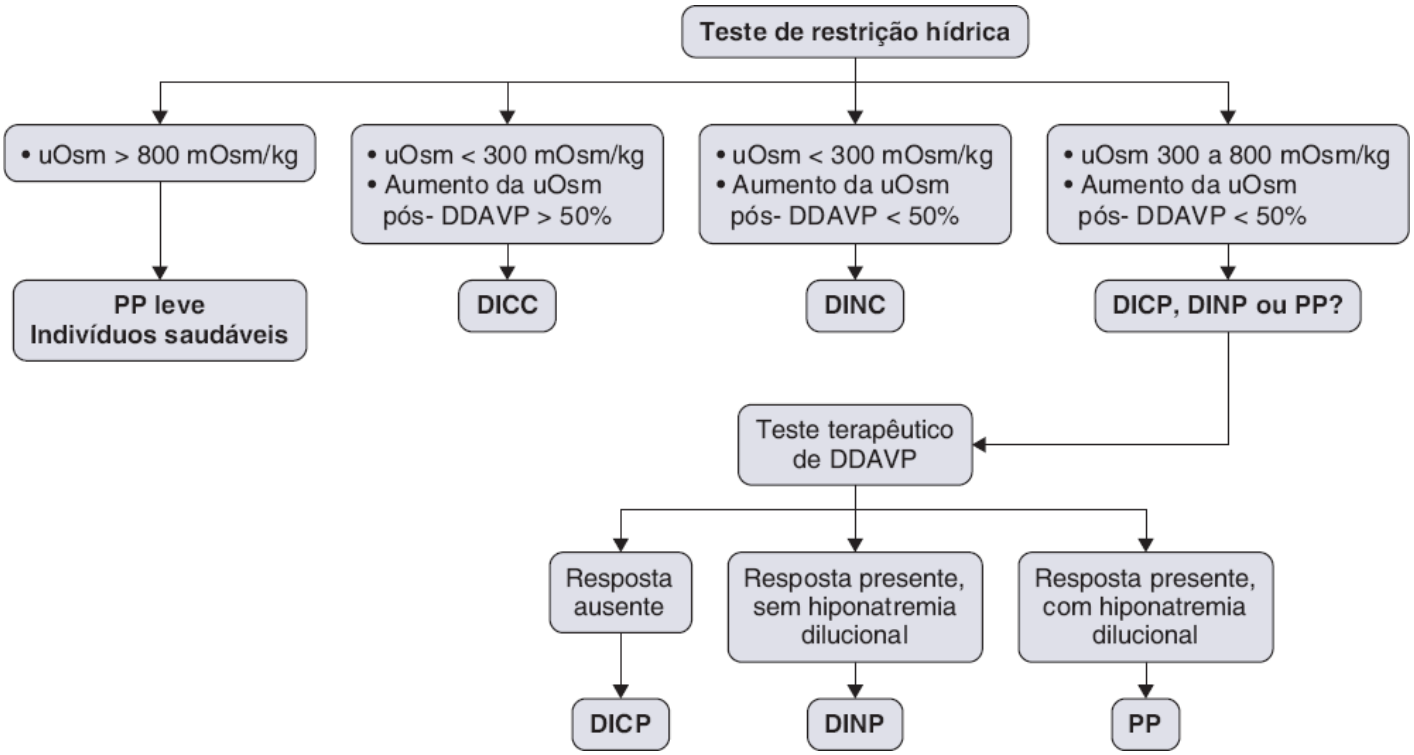


Figura 16.9 Diagnóstico diferencial da síndrome poliúria-polidipsia a partir do teste de restrição hídrica. DICC: diabetes insípido central completo;DICP: diabetes insípido central parcial; DINC: diabetes insípido nefrogênico completo; DINP: diabetes insípido nefrogênico parcial; PP: polidipsia primária; uOsm: osmolalidade urinária; DDAVP: desmopressina

Dosagem da copeptina

A copeptina parece ser o candidato natural como biomarcador diagnóstico do DI em substituição à dosagem de AVP. As vantagens da dosagem da copeptina incluem:

- O fato de ser liberada na corrente sanguínea em concentrações equimolares à AVP em diferentes pOsm
- Ser composta de 39 aminoácidos e, portanto, mais termoestável e passível de ser dosada por ensaios que utilizam o princípio de sanduíche.[65,66]

Em 2018, em estudo multicêntrico,[68] 156 pacientes com poliúria hipotônica foram submetidos ao teste de restrição hídrica e ao TISH com dosagem plasmática de copeptina. A acurácia diagnóstica do TISH com dosagem de copeptina, 96,5% (intervalo de confiança [IC] 95%: 92,1 a 98,6; p < 0,001), foi superior à acurácia da restrição hídrica (76,6%; IC 95%: 68,9 a 83,2). Mostrou-se também com acurácia de 95,2% na distinção entre polidipsia primária e DI central parcial.[68] Assim, esse novo teste funcional parece promissor na substituição do teste prolongado de restrição hídrica no diagnóstico diferencial dos quadros de poliúria hipo-osmolar. Um novo fluxograma com base na dosagem da copeptina basal e durante o TISH foi recentemente proposto (Figura 16.10).[67]

No Brasil, a dosagem da copeptina ainda se encontra pouco disponível no ano 2020, ficando restrita a um número muito pequeno de laboratórios. Da mesma maneira, o TISH não é isento de riscos, e o sódio sérico, no protocolo utilizado, precisa ser dosado a cada 30 minutos. Por isso, recentemente foi sugerido dosar a copeptina após estímulo com arginina, um potente secretagogo da AVP.[65] Um estudo comparando a acurácia da dosagem da copeptina durante o TISH e após arginina encontra-se em andamento.[65]

EXAMES DE IMAGEM

A RM de sela túrcica é o exame de imagem indicado para complementação diagnóstica etiológica de todos os pacientes com DI central. Ela possibilita avaliar as características da haste hipofisária, bem como visualizar lesões tumorais (p. ex., germinoma e craniofaringioma) ou infiltrativas (p. ex., sarcoidose) que frequentemente causam DI.[71] Ademais, o hipersinal da neuro-hipófise nas sequências ponderadas em T1, determinado pelas vesículas celulares contendo vasopressina, neurofisina e copeptina, está caracteristicamente ausente nos pacientes com DI central, refletindo depleção

do conteúdo de vasopressina na neuro-hipófise (Figura 16.11).[71] Entretanto, indivíduos normais apresentam o hipersinal em frequência bastante variável (50 a 100%),[5,65,72] e pacientes com DI nefrogênico por mutação no gene do AVPR2 podem apresentar ausência do hipersinal se expostos a situações de hiperosmolalidade plasmática.[73] Da mesma maneira, portadores de DI central hereditário autossômico dominante podem apresentar a persistência do hipersinal quando jovens, com perda progressiva do mesmo com o avançar da idade.[74] Além disso, um estudo prospectivo mostrou que 36% dos pacientes com DI central tinham hipersinal persistente, o qual se encontrava ausente em 36% dos casos de PP.[73] Portanto, o diagnóstico funcional de DI não deve basear-se no achado de hipersinal da neuro-hipófise, o qual tem baixa acurácia diagnóstica.[73]

A avaliação da haste hipofisária à RM é de relevante importância em pacientes com DI central sem lesão selar ou suprasselar evidente, classificados como idiopáticos. Na presença de espessamento de haste hipofisária (> 3 mm),[75] deve-se complementar a avaliação diagnóstica com a dosagem dos marcadores de tumores de células germinativas (alfafetoproteína e gonadotrofina coriônica humana) e radiografia de esqueleto e crânio na busca de lesões ósseas líticas, presentes em 85% dos pacientes com histiocitose de células de Langerhans. Outros diagnósticos diferenciais de espessamento de haste hipofisária incluem hipofisite linfocítica, tuberculose, metástase, glioma, neurossarcoidose e doença de Erdheim-Chester.[5,59]

Em um estudo prospectivo a longo prazo com pacientes com DI idiopático, o grau de acometimento funcional de um ou mais eixos adeno-hipofisários apresentou correlação direta com o grau de espessamento da haste e o tempo de seguimento. Assim, 85% dos pacientes com espessamento mínimo de haste (3,1 a 3,9 mm) desenvolveram uma ou mais falências adeno-hipofisárias, enquanto 86% daqueles com espessamento moderado (4,0 a 6,5 mm) apresentaram pan-hipopituitarismo.[76] A realização de biopsia da haste hipofisária deve ser considerada, para esclarecimento diagnóstico e conduta terapêutica específica, em pacientes que apresentem espessamento de haste superior a 6,5 a 7 mm, particularmente no caso de comprometimento visual, nos quais o diagnóstico etiológico não tenha sido confirmado por outros exames.[76]

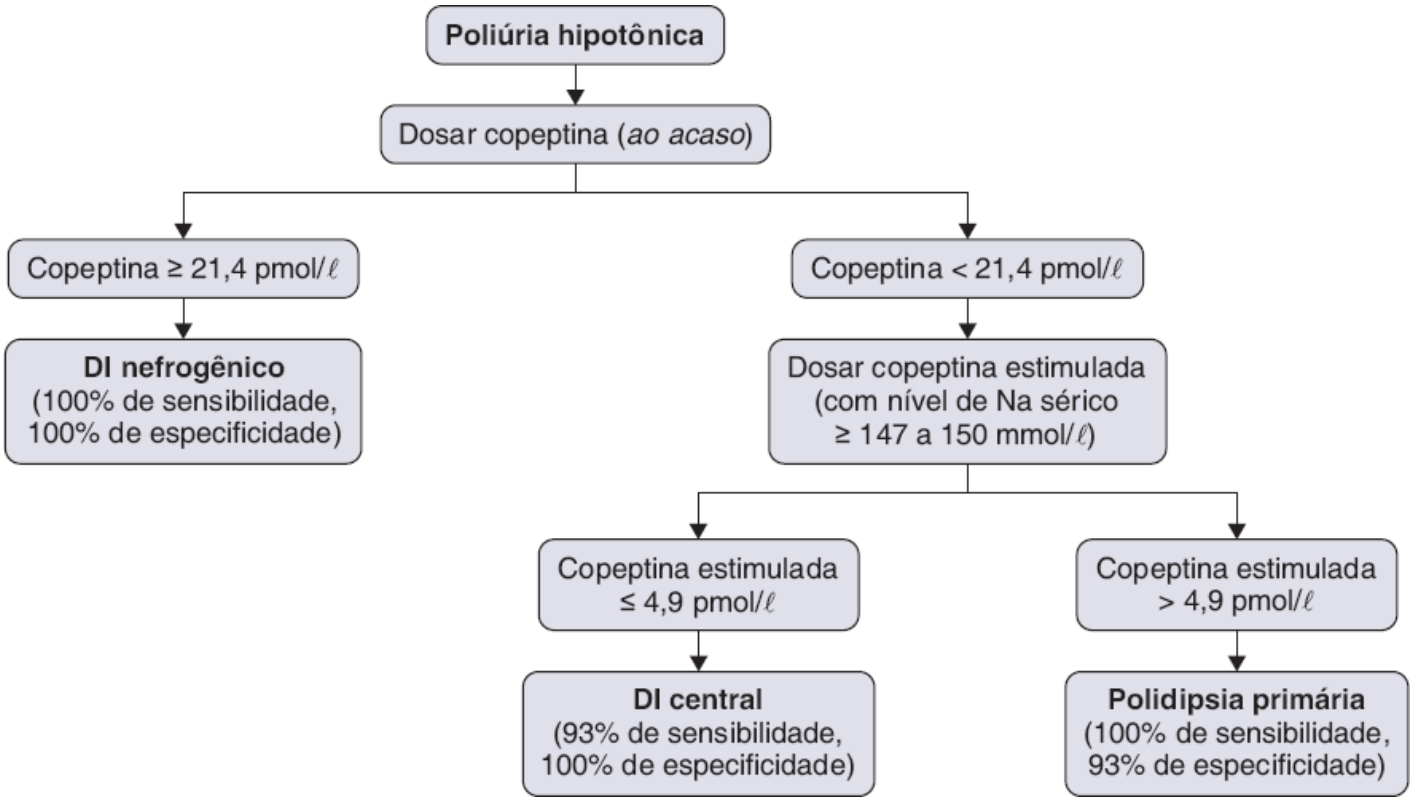


Figura 16.10 Fluxograma para a investigação da síndrome poliúria-polidipsia, com base na dosagem da copeptina (basal e durante o teste de infusão de solução salina hipertônica). DI: diabetes insípido. Adaptada de Refardt et al., 2019.[64]

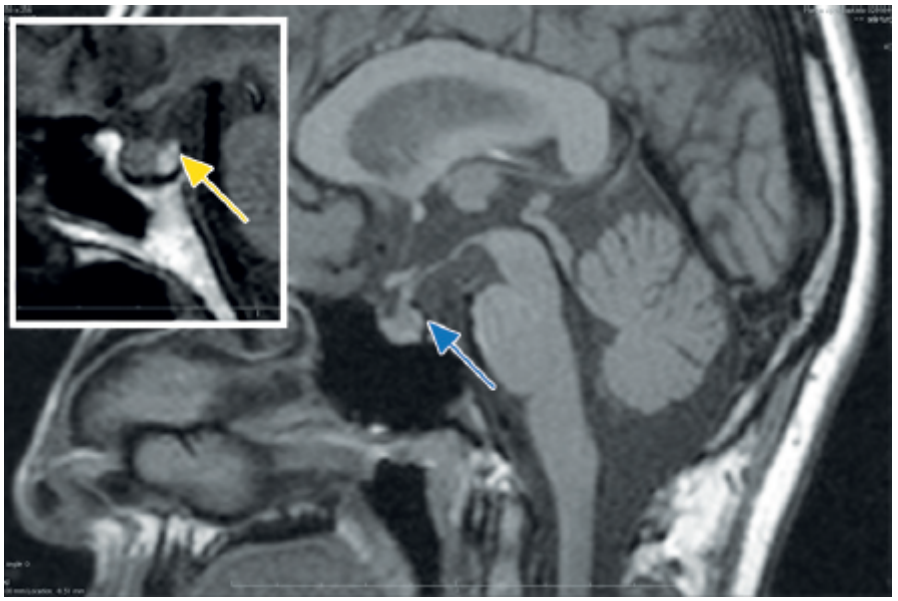


Figura 16.11 Ressonância magnética de região selar (corte sagital em T1, sem contraste). No quadrado menor, nota-se o brilho espontâneo da neuro-hipófise em indivíduo-controle (*seta amarela*). Na figura maior, observa-se a ausência do hipersinal da neuro-hipófise (*seta azul*) em paciente com diabetes insípido central idiopático.

É importante ressaltar que, mesmo pacientes com diagnóstico inicial de DI central idiopático e, portanto, sem evidência de tumores na imagem inicial, devem ser acompanhados com novos exames de RM, visto que, em alguns casos, os tumores podem aparecer apenas alguns anos após o diagnóstico de DI.[5,75]

Independentemente da etiologia da poliúria, mas em particular no DI nefrogênico hereditário, o achado de dilatação de vias urinárias pode ser evidenciado por exame de ultrassonografia. As alterações podem incluir desde uma discreta dilatação ureteral até a presença de hidronefrose e disfunção vesicoureteral não neurogênica.[77]

TRATAMENTO

Diabetes insípido central

O tratamento específico para o DI central é a reposição de AVP. O medicamento de escolha é a desmopressina ou 1-desamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP), um análogo sintético da AVP com efeito pressor mínimo, maior atividade antidiurética e meia-vida prolongada, perdurando sua ação por 6 a 24 horas.[78-81] As formulações disponíveis no Brasil são: ampolas de 4 µg/mℓ para uso parenteral (intravenoso ou subcutâneo); solução intranasal de 0,1 mg/mℓ com cânula (0,1 mℓ equivale à dose de 10 mg) ou *spray* nasal (10 µg/jato); e comprimidos de acetato de desmopressina (0,1 e 0,2 mg). Há também a apresentação de comprimidos sublinguais (liofilizado oral) de 60, 120 e 240 µg, ainda não comercializada no Brasil.

■ *Posologia da DDAVP*

Em pacientes adultos ambulatoriais, deve-se iniciar o tratamento com uma dose noturna de 5 a 10 µg intranasal. Como a desmopressina intranasal mantém seu efeito por 6 a 14 horas, a maioria dos pacientes necessita de duas doses diárias e, excepcionalmente, de até três doses. Portanto, a dose diária habitual varia de 5 a 20 µg em duas a três doses diárias. Contudo, pacientes com a forma parcial de DI central podem ficar bem controlados com apenas uma dose noturna de desmopressina.[78-81] Gestantes com DI central podem manter o uso da desmopressina, já que ela é resistente à vasopressinase e não apresenta efeito pressórico significativo.[55,82] Em crianças menores de 2 anos, a dose inicial é de 1,25 µg (0,0125 mℓ), que pode ser administrada 1 a 2 vezes/dia.[83] Em crianças maiores de 2 anos, a dose inicial é de 2,5 µg (0,025 mℓ), com dose média entre 2,5 e 5 µg, 2 a 3 vezes/dia.[84] O uso de *spray* nasal não é recomendado em pacientes pediátricos devido à impossibilidade de titulação de doses menores que 10 µg.[84]

A dose habitual de *desmopressina oral* é de 0,1 a 0,6 mg/dia, dividida em duas a três doses em adolescentes e adultos.[78-81] Em crianças com mais de 2 anos, a dose diária varia de 0,1 a 0,3 mg, dividida em duas a três tomadas.[83,84] A dose em neonatos e lactentes não está estabelecida na literatura, e seu uso deve ser feito com cautela.[84] Os pacientes devem ser orientados a beber água sempre, e não apenas quando estiverem com sede. A principal complicação é a hiponatremia,

rara em adultos[78] e mais frequente em lactentes com alimentação exclusiva ou predominantemente composta de líquidos (Quadro 16.3).[83]

A *apresentação injetável* é utilizada em pacientes cujo acesso intranasal esteja indisponível, como a colocação de tampões nasais em pós-operatórios de cirurgias transesfenoidais, em pacientes inconscientes e em pacientes com DI central pós-trauma. Pacientes em pós-operatório de neurocirurgia da região selar e parasselar que apresentarem diurese hipo-osmolar e volume > 200 a 300 mℓ/h, mantida por 2 a 3 horas, associada a hipernatremia, têm critério diagnóstico de DI central e devem receber tratamento específico com desmopressina.[78,79] A dose inicial é 1 a 2 µg, aplicada por via subcutânea ou intravenosa. Novas doses devem ser prescritas conforme reavaliação clinicolaboratorial de balanço hídrico e sódio sérico a cada 12 horas. Esse cuidado minimiza o risco de hiponatremia, já que existe a possibilidade de o DI central ser transitório, assim como de ocorrer o padrão trifásico de DI central, com período de secreção inapropriada de ADH.

Quadro 16.3 Populações com diabetes insípido central com maior risco de desenvolver hipo ou hipernatremia durante o tratamento com desmopressina.

Pacientes idosos
• Maior risco de hiponatremia
• Acamados sem acesso à água
Neonatos e crianças < 2 anos
• Aporte de líquidos é maior que nas demais faixas etárias
• Dependência de terceiros para acesso a líquidos
• Necessidade de diluição da desmopressina (desmopressina:solução fisiológica 1:10) para titulação da dose, ou aplicação sublingual (menor absorção que a mucosa nasal)
Pós-operatório de neurocirurgia
• Prescrição de infusões intravenosas
• Rebaixamento do nível de consciência – mecanismo de sede sem compensação
• Adipsia

Pacientes com *DI adípsico* devem receber como prescrição a água a ser ingerida ao longo do dia (2 a 3 ℓ), além da desmopressina em dose habitual. Pelo maior risco de disnatremias, devem ser seguidos com consultas e exames mais frequentes.[10]

Diabetes insípido nefrogênico

Em pacientes com DI nefrogênico secundário a medicações, como o lítio, ou a alterações eletrolíticas, como a hipocalemia, a suspensão do fármaco ou a correção do potássio sérico devem ser as condutas iniciais para melhora ou reversão do quadro de poliúria.[7,45,85]

Não há, até o momento, tratamento específico para o DI nefrogênico. O uso da desmopressina não é eficaz. No entanto, resposta parcial pode ocorrer, com doses suprafisiológicas, em portadores de formas hereditárias com expressão parcial de AVPR2 ou AQP2.[7,63] Nos demais pacientes com DI nefrogênico, as medicações utilizadas são os diuréticos tiazídicos, como a *hidroclorotiazida* (25 a 100 mg/dia em adultos; 2 a 4 mg/kg/dia em crianças), associados à dieta hipossódica e a *amilorida* (10 a 20 mg/dia em adultos; 0,3 mg/kg/dia em crianças), com o intuito de minimizar a hipocalemia induzida pelo tiazídico.[7,85]A hiponatremia e a hipovolemia relativas promovidas pela associação dos diuréticos e da dieta hipossódica desencadeiam um mecanismo compensatório renal de reabsorção de sódio nos ductos renais proximais, com reabsorção concomitante de água, reduzindo, assim, o volume urinário. O efeito esperado com essa terapêutica é a diminuição de 40 a 70% do volume de diurese inicial.[5,51]

A *indometacina* (50 a 150 mg em adultos; 2 mg/kg/dia em crianças) também pode ser utilizada isoladamente ou em associação com a hidroclorotiazida. Acredita-se que, com a redução das prostaglandinas nas células dos ductos coletores

induzida pela indometacina, aconteça uma diminuição do efeito inibitório das mesmas na resposta celular à vasopressina, resultando em redução do volume urinário em torno de 30 a 50%.[7,8,85]

Mais recentemente, tem havido relatos isolados sobre a eficácia do tratamento com *sildenafila* na redução da poliúria em pacientes com DI nefrogênico congênito.[86]

DI gestacional

No caso de DI por excessiva degradação da AVP por vasopressinases, o fármaco de escolha é DDAVP, que se mostra seguro tanto para a mãe quanto para o feto.[86] As doses necessárias são geralmente maiores do que as requeridas por não gestantes. Esse medicamento deve ser suspenso tão logo cesse o DI, o que normalmente ocorre na primeira ou segunda semana após o parto. O uso de DDAVP não contraindica a amamentação.[55,86] Deve-se evitar a administração excessiva de líquidos durante o parto, o que pode levar a intoxicação hídrica e hiponatremia.[55]

Resumo

Em humanos, o hormônio antidiurético (ADH) é a vasopressina, sintetizada pelos neurônios magnocelulares, cujos corpos celulares estão localizados nos núcleos hipotalâmicos supraópticos e paraventriculares. O diabetes insípido (DI) é uma síndrome caracterizada por poliúria hipo-osmolar e polidipsia, podendo resultar de várias doenças congênitas ou adquiridas, uso de medicações ou alterações fisiológicas. Três diferentes mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos na patogênese do DI: (1) diminuição de síntese e secreção de vasopressina (DI central, neurogênico ou hipotalâmico; 80 a 85% dos casos); (2) falta de resposta apropriada dos rins à vasopressina (DI nefrogênico); (3) exacerbação do metabolismo de vasopressina por enzimas placentárias (DI gestacional). O principal diagnóstico diferencial do DI é com a polidipsia primária, decorrente da ingestão excessiva de água. Coletivamente, o DI e a polidipsia primária têm sido referidos como síndrome poliúria-polidipsia. O tratamento com carbonato de lítio é a principal etiologia de DI nefrogênico. Desmopressina, análogo sintético da vasopressina, é o tratamento de escolha do DI central.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murphy D, Konopacka A, Hindmarch C et al. The hypothalamo-neurohypophyseal system: from genome to physiology. J Neuroendocrinol. 2012; 24:539-53.
2. Robinson AG, Verbalis JH. The posterior pituitary. In: Melmed S et al. (eds.). Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 291-323.
3. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK et al. Diabetes insipidus. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5:54.
4. Ball S. Diabetes Insipidus. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2018.
5. Robertson GL. Diabetes insipidus: differential diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30:205-18.
6. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA et al. Diagnostic testing for diabetes insipidus. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com. Last Update; 2019.
7. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. Nat Rev Nephrol. 2015; 11:576-88.
8. Milano S, Carmosino M, Gerbino A et al. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus: pathophysiology and possible treatment. An update. Int J Mol Sci. 2017; 18:2385.
9. Sailer C, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy. Swiss Med Wkly. 2017; 147:w14514.
10. Eisenberg Y, Frohman LA. Adipsic diabetes insipidus: a review. Endocr Pract. 2016; 22:76-83.
11. Ball S. The neurohypophysis: endocrinology of vasopressin and oxytocin. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2017.
12. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. N Engl J Med. 2015; 372:1349-58.
13. Agre P. Nobel Lecture. Aquaporin water channels. Biosci Rep. 2004; 24:127-63.
14. Tradtrantip L, Jin BJ, Yao X et al. Aquaporin-targeted therapeutics: state-of-the-field. Adv Exp Med Biol. 2017; 969:239-50.
15. Schreckinger M, Walker B, Knepper J et al. Post-operative diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. Pituitary. 2013; 16:445-51.
16. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr. et al. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. J Neurosurg. 2005; 103:448-54.
17. Muller HL. Childhood craniopharyngioma – current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. Nat Rev Endocrinol. 2010; 6:609-18.

Pratheesh R, Swallow DM, Rajaratnam S et al. Incidence, predictors and early post-operative course of diabetes insipidus in paediatric
18. craniopharygioma: a comparison with adults. Childs Nerv Syst. 2013; 29:941-9.
19. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3:489-94.
20. Agha A, Sherlock M, Phillips J et al. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. Eur J Endocrinol. 2005; 152:371-7.
21. Boughey JC, Yost MJ, Bynoe RP. Diabetes insipidus in the head-injured patient. Am Surg. 2004; 70:500-3.
22. Hadjizacharia P, Beale EO, Inaba K et al. Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study. J Am Coll Surg. 2008; 207:477-84.
23. Capatina C, Paluzzi A, Mitchell R et al. Diabetes insipidus after traumatic brain injury. J Clin Med. 2015; 4:1448-62.
24. Glezer A, Paraiba DB, Bronstein MD. Rare sellar lesions. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:195-211.
25. Ghirardello S, Hopper N, Albanese A et al. Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19:413-21.
26. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K et al. Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery. World Neurosurg. 2010; 74:320-30.
27. Ono N, Kakegawa T, Zama A et al. Suprasellar germinomas; relationship between tumour size and diabetes insipidus. Acta Neurochir. 1992; 114:26-32.
28. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Hypophysitis: diagnosis and treatment. Eur J Endocrinol. 2018; 179:R151-63.
29. Yuen KCJ, Popovic V, Trainer PJ. New causes of hypophysitis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:101-276.
30. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28:81-117.
31. Gadner H, Minkov M, Grois N et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013; 121:5006-14.
32. Maia RC, de Rezende LM, Robaina M et al. Langerhans cell histiocytosis: differences and similarities in long-term outcome of paediatric and adult patients at a single institutional centre. Hematology. 2015; 20:83-92.
33. Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F et al. Central diabetes insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1264-72.
34. Batista SL, Moreira AC, Antunes-Rodrigues J et al. Clinical features and molecular analysis of arginine-vasopressin neurophysin II gene in long-term follow-up patients with idiopathic central diabetes insipidus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54:269-73.
35. Hahn JS, Hahn SM, Kammann H et al. Endocrine disorders associated with holoprosencephaly. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18:935-41.
36. Cemeroglu AP, Coulas T, Kleis L. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015; 28:1057-63.
37. Schernthaner-Reiter MH, Stratakis CA, Luger A. Genetics of diabetes insipidus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017; 46:305-34.
38. Rutishauser J, Beuret N, Prescianotto-Baschong C et al. Hereditary neurohypophyseal diabetes insipidus. Exp Suppl. 2019; 111:299-315.
39. Christensen JH, Rittig S. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus – an update. Semin Nephrol. 2006; 26:209-23.
40. Elias PC, Elias LL, Torres N et al. Progressive decline of vasopressin secretion in familial autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus presenting a novel mutation in the vasopressin-neurophysin II gene. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 59:511-8.
41. Barrett TG, Bundey SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet. 1995; 346:1458-63.
42. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. Hum Mol Genet. 1998; 7:2021-8.
43. Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL et al. WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta-cells. J Biol Chem. 2005; 280:39609-15.
44. Medlej R, Wasson J, Baz P et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1656-61.
45. Finch CK, Kelley KW, Williams RB. Treatment of lithium-induced diabetes insipidus with amiloride. Pharmacotherapy. 2003; 23:546-50.
46. Alsady M, Baumgarten R, Deen PM et al. Lithium in the kidney: friend and foe? J Am Soc Nephrol. 2016; 27:1587-95.
47. Marples D, Christensen S, Christensen EI et al. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. J Clin Invest. 1995; 95:1838-45.
48. Marples D, Frokiaer J, Dorup J et al. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. J Clin Invest. 1996; 97:1960-8.
49. Khositseth S, Uawithya P, Somparn P et al. Autophagic degradation of aquaporin-2 is an early event in hypokalemia-induced nephrogenic diabetes insipidus. Sci Rep. 2015; 5:18311.
50. Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. Endocr Rev. 2013; 34:278-301.
51. Smyth JT, Hwang SY, Tomita T et al. Activation and regulation of store-operated calcium entry. J Cell Mol Med. 2010; 14:2337-49.
52. Mamenko M, Dhande I, Tomilin V et al. Defective store-operated calcium entry causes partial nephrogenic diabetes insipidus. J Am Soc Nephrol. 2015; 2015:2014121200.
53. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 90:23-30.
54. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. Pituitary. 2017; 20:372-80.
55. Chanson P, Salenave S. Diabetes insipidus and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris). 2016; 77:135-8.
56. Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: diagnosis and managemen. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 [Online ahead of print].

57. Wallia A, Bizhanova A, Huang W et al. Acute diabetes insipidus mediated by vasopressinase after placental abruption. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:881e6.
58. Nigro N, Grossmann M, Chiang C et al. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. Intern Med J. 2018; 48:244-53.
59. Loh JA, Verbalis JG. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:213-34.
60. Hanson RS, Powrie RO, Larson L. Diabetes insipidus in pregnancy: a treatable cause of oligohydramnios. Obstet Gynecol. 1997; 89:816-7.
61. van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. J Am Soc Nephrol. 1999; 10:1958-64.
62. Wesche D, Deen PM, Knoers NV. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. Pediatr Nephrol. 2012; 27:2183-204.
63. Canfield MC, Tamarappoo BK, Moses AM et al. Identification and characterization of aquaporin-2 water channel mutations causing nephrogenic diabetes insipidus with partial vasopressin response. Hum Mol Genet. 1997; 6:1865-71.
64. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. J Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 91:22-32.
65. Christ-Crain M, Fenske WK. Copeptin in the differential diagnosis of hypotonic polyuria. J Endocrinol Invest. 2020; 43:21-30.
66. Christ-Crain M. Eje award 2019: new diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. Eur J Endocrinol. 2019; 181:R11-21.
67. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 91:22-32.
68. Fenske W, Refardt J, Chifu I et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. N Engl J Med. 2018; 379:428-39.
69. Miller M, Dalakos T, Moses A et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann Intern Med. 1970; 73:721-9.
70. Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. N Engl J Med. 1981; 305:1539-46.
71. Fujisawa I. Hyperintense signal on MR images of the pituitary gland. AJNR Am J Neuroradiol. 1991; 12:581-3.
72. Cote M, Salzman KL, Sorour M et al. Normal dimensions of the posterior pituitary bright spot on magnetic resonance imaging. J. 2014; 120:357-62.
73. Christ-Crain M. EJE AWARD 2019: New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. Eur J Endocrinol. 2019;181:R11-R21.
74. Mahoney CP, Weinberger E, Bryant C et al. Effects of aging on vasopressin production in a kindred with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to the DeltaE47 neurophysin mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:870-6.
75. Simmons GE, Suchnicki JE, Rak KM et al. MR imaging of the pituitary stalk: size, shape, and enhancement pattern. AJR Am J Roentgenol. 1992; 159:375-7.
76. Di Iorgi N, Morana G, Maghnie M. Pituitary stalk thickening on MRI: when is the best time to re-scan and how long should we continue re-scanning for? Clin Endocrinol. 2015; 83:449-55.
77. Caletti MG, Balestracci A, Di Pinto D. Pre- and post-treatment urinary tract findings in children with nephrogenic diabetes insipidus. Pediatr Nephrol. 2014; 29:487-90.
78. Qureshi S, Galiveeti S, Bichet DG et al. Diabetes insipidus: celebrating a century of vasopressin therapy. Endocrinology. 2014; 155:4605-21.
79. Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 [Online ahead of print].
80. Singer I, Oster JR, Fishman LM. The management of diabetes insipidus in adults. Arch Intern Med. 1997; 157:1293-301.
81. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. Ann Intern Med. 1985; 103:228-39.
82. Chanson P, Salenave S. Treatment of neurogenic diabetes insipidus. Ann Endocrinol (Paris). 2011; 72:496-9.
83. Patti G, Ibba A, Morana G et al. Central diabetes insipidus in children: diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 [Online ahead of print].
84. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30:317-28.
85. Assadi F, Sharbaf FG. Sildenafil for the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. Am J Nephrol. 2015; 42:65-9.
86. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. Obstet Gynecol Surv. 1998; 53:450-5.

17

Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético

Juliana Beaudette Drummond • William Pedrosa • Beatriz Santana Soares Rocha

INTRODUÇÃO

Distúrbios do metabolismo da água são comuns na prática médica, já que diferentes condições clínicas interferem no delicado equilíbrio entre a ingestão e a excreção de água e solutos. Como a água é o principal determinante da osmolalidade do líquido extracelular (LEC), estados que cursam com excesso de água em relação aos solutos são classificados como hipo-osmolares e se caracterizam por hiponatremia,[1] condição esta definida como sódio (Na^+) sérico ≤ 135 mEq/ℓ.[2] Dentro do ambiente hospitalar, 15 a 30% dos pacientes apresentam hiponatremia,[3] estando esta associada a maior morbimortalidade e maior tempo de hospitalização.[4,5] Em pacientes ambulatoriais, aproximadamente 7% têm hiponatremia, sendo os idosos a população mais afetada.[3]

A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) é a causa mais frequente de hiponatremia.[6] Foi primeiramente descrita em pacientes com carcinoma broncogênico que desenvolveram hiponatremia na ausência de estímulos osmóticos identificáveis; a redução de excreção de água livre pelos rins em consequência de níveis excessivos de "hormônio antidiurético" (arginina-vasopressina [AVP]) foi postulada como mecanismo adjacente.[7,8] Recentemente foi proposta a substituição do termo SIADH pelo termo síndrome da antidiurese inapropriada (SIAD),[9] visto que nem todos os pacientes afetados apresentam elevação dos níveis circulantes de AVP.[10]

FISIOPATOLOGIA

Em indivíduos saudáveis, a osmolalidade plasmática (P_{Osm}) é mantida dentro de uma estreita faixa de normalidade. Pequenos incrementos da P_{Osm} na faixa de 1 a 2% são capazes de estimular a secreção de AVP,[11] que, por sua vez, liga-se aos receptores de vasopressina 2 (V2R) e estimula a inserção de canais aquosos aquaporina 2 na membrana apical das células dos ductos coletores, facilitando o transporte de água do lúmen para o meio intracelular. A água é, então, transportada do meio intracelular para a circulação medular renal pelos canais aquosos aquaporina 3 e aquaporina 4, constitutivamente presentes na membrana basal, o que resulta em excreção de urina concentrada e com volume reduzido.[1,12] Já a ingestão de grandes volumes de água causa redução da P_{Osm} para valores inferiores a 280 mOsm/kg, inibindo a secreção de AVP, o que permite a excreção da água ingerida.[13]

Em contrapartida, na maior parte dos pacientes com SIADH, a ingestão de água não é capaz de inibir a secreção de AVP, a urina se mantém concentrada e há retenção de água, aumentando a água corporal total. O aumento da água corporal total causa hiponatremia dilucional e determina expansão transitória do volume do LEC, com consequente natriurese secundária, o que, por sua vez, contribui para a normalização do volume do LEC, porém reduzindo ainda mais a concentração de Na^+ sérico.[14]

Aproximadamente 80% dos pacientes com SIADH apresentam níveis de AVP plasmático dentro da faixa fisiológica, porém inapropriadamente normais frente à hipotonicidade dos fluidos corporais.[15] Alguns padrões de perda de regulação de secreção de AVP já foram identificados[8] e, até o presente momento, são conhecidos cinco subtipos de SIADH,[16] com diferentes prevalências, dependendo das séries avaliadas (Quadro 17.1). Adicionalmente, escape parcial ao efeito antidiurético de AVP já foi descrito em animais[17] e em seres humanos.[18] Apesar dos níveis inapropriadamente elevados de

AVP, os rins são capazes de excretar urina diluída. Postula-se que o mecanismo responsável pelo escape seja a redução de expressão dos canais aquosos de aquaporina 2[19] por fatores independentes de AVP ou osmolalidade, e possivelmente associados à expansão volêmica.[20]

Quadro 17.1 Padrões de secreção de arginina-vasopressina (AVP) em pacientes com síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

Padrão	Características principais
Tipo A	Secreção errática de AVP: níveis muito elevados de AVP independentes do controle osmótico; osmolalidade urinária em geral muito elevada
Tipo B	Reajuste do osmostato: o limiar para secreção de AVP se encontra abaixo do limiar fisiológico. Níveis plasmáticos de AVP não são aumentados. Há inibição da secreção de AVP quando a osmolalidade plasmática cai abaixo do limiar do osmostato
Tipo C	"Vazamento" de vasopressina: secreção constante de AVP, não passiva de supressão. Níveis plasmáticos de AVP dentro da faixa fisiológica da normalidade, porém não responsivos às oscilações da osmolalidade
Tipo D	Não há perda da regulação osmótica da secreção de AVP. Fisiopatologia ainda não bem determinada, trazendo como possibilidades: mutação ativadora do receptor de vasopressina 2, defeito pós-receptor no transporte da aquaporina 2 ou secreção aumentada de peptídeo AVP-símile
Tipo E	Observa-se redução dos níveis plasmáticos de AVP em resposta ao aumento do Na^+ sérico durante infusão de solução salina hipertônica. O mecanismo proposto é a sinalização alterada dos barorreceptores, em que mínimas reduções de volume ou pressão arterial determinam aumento expressivo da secreção de AVP

ETIOLOGIA

Um grande espectro de condições clínicas podem determinar SIADH (Quadro 17.2).[21] Não raramente, mais de uma causa de base pode ser identificada em um mesmo paciente. Entre as principais causas etiológicas, figuram neoplasias, distúrbios do sistema nervoso central, medicamentos e doenças pulmonares.[22] A prevalência de SIADH em pacientes com carcinoma broncogênico de pequenas células é de aproximadamente 15%. Já em pacientes com carcinoma broncogênico de outros subtipos, a prevalência varia de 0,5 a 2%.[23]

Cerca de 3% dos pacientes com tumores intracranianos apresentam SIADH, enquanto a prevalência de hiponatremia em pacientes submetidos à neurocirurgia é significativamente maior (aproximadamente 15%). Neste contexto, outros fatores causais de hiponatremia, tais como uso de soluções hipotônicas, medicações e, raramente, síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS), devem ser considerados no diagnóstico diferencial.[23] Em pacientes submetidos à ressecção de tumores hipofisários por via transesfenoidal, hiponatremia é observada em cerca de 20 a 30% dos casos. Decorre de grande liberação de AVP por lesão da hipófise posterior, além de haver possível contribuição da deficiência relativa de cortisol, quando presente. A hiponatremia é transitória e geralmente se instala 6 a 7 dias após o procedimento cirúrgico.[24] O desenvolvimento de hiponatremia pode ser isolado ou parte da resposta trifásica, situação em que a hiponatremia é precedida por poliúria inicial.[25] Em ambos os casos, é necessário monitoramento, já que alguns pacientes evoluem com diabetes insípido central permanente.

Em pacientes hospitalizados, anestesia geral, dor, náuseas e estresse constituem estímulos potentes da secreção de AVP e são causas frequentes de SIADH.[26] Diferentes substâncias, prescritas ou ilícitas, causam SIADH por estimularem a secreção de AVP e/ou por potencializarem sua ação nos túbulos coletores renais; ainda há medicações cujo mecanismo indutor de hiponatremia é desconhecido.[23] Recentemente, diferentes distúrbios genéticos causadores de SIADH foram identificados, incluindo mutação ativadora do gene do V2R,[27]mutação ativadora do gene *GNAS1* que codifica a subunidade

alfa da proteína G estimuladora[28]e polimorfismos com perda de função do osmorreceptor hipotalâmico TRPV4 (canal receptor de potencial transitório vaniloide 4).[29] Apesar de algumas séries relatarem alta prevalência de SIADH idiopática, este é um diagnóstico de exclusão.[30]

Quadro 17.2 Condições clínicas causadoras de síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

Neoplasias

- Pulmonares/mediastinais: carcinoma de pulmão; mesotelioma; timoma
- Tumores extratorácicos: carcinoma duodenal; carcinoma pancreático; carcinoma ureteral; carcinoma prostático; carcinoma uterino; carcinoma nasofaríngeo; neuroblastoma olfatório; leucemia; linfoma; sarcoma

Distúrbios do sistema nervoso central

- Lesões expansivas: tumores; abscessos cerebrais; hematoma subdural
- Doenças infecciosas e inflamatórias: encefalites; meningites; lúpus eritematoso sistêmico; porfiria intermitente aguda; malária; febre maculosa
- Doenças degenerativas/desmielinizantes: síndrome de Guillain-Barré; lesões do cordão espinal; esclerose múltipla; síndrome de Shy-Drager
- Miscelânea: hemorragia subaracnóidea; traumatismo cranioencefálico; psicose aguda; *delirium tremens*; interrupção da haste hipofisária; ressecção de tumores hipofisários por via transesfenoidal; hidrocefalia; vasculite; trombose do seio cavernoso; acidente vascular cerebral

Medicamentos e outras substâncias

- Antipsicóticos (fenotiazinas, butirofenonas, haloperidol, clozapina); antidepressivos (tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina, inibidores da monoaminoxidase, venlafaxina); anticonvulsivantes (carbamazepina e oxcarbazepina, lamotrigina, valproato de sódio); antineoplásicos (ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, vincristina, vimblastina, melfalana, pentostatina, compostos platínicos); hipoglicemiantes orais (clorpropamida, tolbutamida, pioglitazona); análogos da vasopressina (desmopressina; ocitocina); anti-inflamatórios não esteroides
- Miscelânea: nicotina; narcóticos; inibidores da enzima conversora da angiotensina; clofibrato; MDMA (*ecstasy*); inibidores da bomba de prótons; amiodarona; levamisol; interferon; anticorpos monoclonais; bromocriptina; ciprofloxacino; sibutramina

Doenças pulmonares

- Infecções: tuberculose; pneumonia bacteriana ou viral aguda; aspergilose; bronquiectasia; empiema
- Distúrbios mecânicos/ventilatórios: insuficiência respiratória aguda; doença pulmonar obstrutiva crônica; asma; fibrose cística; ventilação por pressão positiva

Outras

- AIDS
- Exercício extenuante
- Arterite de células gigantes
- Anestesia geral

• Estresse, náuseas, dor
• Transplante de células-tronco
SIADH hereditária
• Mutações com ganho de função nos receptores de vasopressina 2
• Mutações com ganho de função da proteína Gsα
• Polimorfismos com perda de função do osmorreceptor hipotalâmico TRPV4
SIADH idiopática

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida; Gsα: proteína G estimulatória subunidade alfa; TRPV4: canal receptor de potencial transitório vaniloide 4. Adaptado de Spasovski et al., 2014;[26] Cuesta e Thompson, 2016.[23]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da hiponatremia são, primariamente, neurológicas e ocorrem em decorrência do edema cerebral causado pela entrada de água no cérebro por estímulo osmótico.[30] O quadro clínico pode variar desde sinais inespecíficos, tais como cefaleia e confusão mental, até manifestações mais graves, como redução do sensório, crises convulsivas, coma e morte. A gravidade dos sintomas se correlaciona tanto com o grau quanto com a velocidade de instalação da hiponatremia.[1] A queda abrupta da osmolalidade está associada a sintomas mais graves, enquanto a instalação gradual em dias ou semanas está geralmente associada a sintomatologia menos intensa, mesmo em vigência de concentrações de Na^+ muito baixas. Trata-se de um processo de adaptação cerebral ao edema cerebral que envolve a extrusão de solutos extra e intracelulares, incluindo potássio (K^+) e pequenas moléculas orgânicas (osmólitos orgânicos).[31] Este é um processo tempo-dependente; portanto, quando a hiponatremia se instala rapidamente, o edema cerebral se instala antes que tal mecanismo de adaptação possa ocorrer.[32] Adicionalmente, a presença de outras doenças de base, neurológicas ou não, também pode interferir no grau de hiponatremia necessário para o aparecimento dos sintomas.

DIAGNÓSTICO

A principal característica para o diagnóstico de SIADH é a secreção de AVP independentemente da osmolalidade sérica efetiva. Esse distúrbio leva a uma antidiurese inapropriada e à instalação de hiponatremia, o indicador mais comumente observado no diagnóstico de SIADH. A hiponatremia reflete a baixa P_{Osm} efetiva nesses casos. Assim, em pacientes hiponatrêmicos, o cenário caracterizado por níveis de P_{Osm} absoluta inferior a 275 mOsm/kg/H_2O e superior a 100 mOsm/kg/H_2O na urina sugere o diagnóstico de SIADH. Critérios designados como essenciais estão discriminados no Quadro 17.3.

A hiponatremia é caracterizada por níveis de sódio $\leq$ 135 mEq/ℓ. Sua determinação pode ocorrer por diferentes metodologias. Em laboratórios clínicos, o método mais utilizado é o do eletrodo íon seletivo indireto. Esse método requer a diluição da amostra previamente à sua análise. Já os métodos de eletrodos íons seletivos diretos são utilizados conjuntamente com analisadores de gases sanguíneos ou em aparelhos *point-of-care* sem diluição da amostra, e empregam sangue total como matriz. Diferenças de 2 a 4 mEq/ℓ na concentração de sódio já foram observadas em um mesmo centro médico ao empregar um ou outro método. A coexistência de ambos os métodos é comum em centros com unidades de cuidados intensivos ou de emergência. Em casos em que a divergência entre os métodos é comprovada, observa-se a necessidade de harmonização dos seus resultados ou o emprego de intervalos de referência distintos.[33]

A osmolalidade sérica ou plasmática, em geral determinada pelo método de depressão do ponto de congelamento (crioscópico), é considerada normal com valores entre 275 e 300 mOsm/kg/H_2O. É expressa como a concentração de soluto por quilo de solvente. Empiricamente pode ser calculada pela fórmula:

$$2\,[Na^+\,(mEq/\ell)] + glicose\,(mg/d\ell)/18 + ureia\,(mg/d\ell)/2{,}8$$

A osmolalidade efetiva seria aquela percebida pelos osmorreceptores, sendo representada basicamente pelos sais de sódio e glicose. A osmolalidade também inclui contribuições de ureia, etanol e outros alcoóis ou glicóis, que são considerados não efetivos para a tonicidade, visto que alcançam equilíbrio através das membranas, contribuindo pouco

para o movimento da água. Pacientes com insuficiência renal avançada ou intoxicação por álcool podem ter alta osmolalidade sanguínea, mas pouca tonicidade.[34,35]

Quadro 17.3 Critérios essenciais para o diagnóstico de síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

- Osmolalidade sérica efetiva < 275 mOsm/kg/H_2O
- Osmolalidade urinária > 100 mOsm/kg/H_2O
- Normovolemia clínica
- Concentração urinária de sódio > 30 mEq/ℓ (com ingestão usual de sal e água)
- Ausência de insuficiência renal, adrenal ou tireoidiana
- Ausência de uso recente de diurético tiazídico

Adaptado de Spasovski et al., 2014.[26]

Pacientes com SIADH são clinicamente euvolêmicos, ou seja, não apresentam sinais de depleção (desidratação, hipotensão ortostática, taquicardia) ou excesso (edema, ascite ou anasarca) do volume extracelular. Pacientes com quadro de hiponatremia secundária à hipovolemia podem, eventualmente, apresentar-se clinicamente euvolêmicos, haja vista a insensibilidade para tal caracterização clínica dos sinais relacionados à hipovolemia. Esses pacientes tendem a apresentar normalização dos níveis de sódio após correção do volume efetivo com infusão de soro fisiológico. A concentração de sódio urinário foi capaz de realizar essa predição com 80% de sensibilidade e 100% de especificidade quando utilizado o valor de corte < 30 mEq/ℓ.[36] Dessa forma, a avaliação do valor de sódio urinário ≥ 30 mEq/ℓ apresenta, para o diagnóstico de SIADH, excelente sensibilidade para afastar os pacientes com hipovolemia discreta, porém ainda necessita dos outros critérios para o diagnóstico final.[37-39]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para o correto diagnóstico de SIADH, é necessária a exclusão de outras condições capazes de estimular liberação de AVP e/ou causar hiponatremia, como hipotireoidismo, insuficiência adrenal, doença renal crônica, hepatopatia crônica e uso de diuréticos. Deve-se atentar também às causas de pseudo-hiponatremia, como hiperglicemia e hipertrigliceridemia.[1,2]Portanto, uma avaliação bioquímica ampla e a determinação do cortisol sérico e da função tireoidiana são mandatórias.[1,2]

Parâmetros suplementares que auxiliam no diagnóstico de SIADH são concentrações séricas de ácido úrico < 4 mg/dℓ e de ureia < 10 mg/dℓ.[37,38] Tais achados são consequentes à maior depuração renal de ácido úrico e ureia em decorrência da expansão volumétrica. A hipouricemia parece estar também associada à estimulação dos receptores V1b pelo AVP, por mecanismos ainda não bem estabelecidos.[39] Todavia, nem todos os pacientes com SIADH apresentam hipouricemia e/ou baixas concentrações de ureia; assim, a ausência de tais achados não exclui o diagnóstico.[21]

A diferenciação diagnóstica entre SIADH e SCPS em pacientes hiponatrêmicos com doença cerebral é particularmente difícil. Ambas as condições clínicas cursam com hiponatremia hipotônica, sódio urinário > 30 mEq/ℓ e, na maior parte dos casos, hipouricemia.[40] A SCPS é menos prevalente do que a SIADH e tem como fator determinante a depleção de volume.[41] Na dúvida diagnóstica, tanto a restrição hídrica quanto a infusão de solução fisiológica (salina) devem ser evitadas pelo risco de piora da hipovolemia em pacientes com SCPS e pela possível exacerbação da hiponatremia em pacientes com SIADH, respectivamente. Dada a sua complexidade, a diferenciação diagnóstica é desencorajada por alguns autores que enfatizam a importância do tratamento precoce com solução salina hipertônica a 3% em pacientes com hiponatremia moderada a grave e doença intracraniana.

A dosagem de AVP não é realizada rotineiramente. Limitações analíticas importantes impediram sua incorporação rotineira em laboratórios clínicos. Por estar presente em concentrações muito baixas, a dosagem de AVP necessita de etapas de concentração da amostra a partir do fluido biológico, além de extração e/ou purificação. Além disso, possui baixa estabilidade, mesmo em temperaturas de congelamento habituais.[34] Por outro lado, a dosagem de copeptina, marcador substitutivo da secreção de AVP, tem se mostrado promissora na avaliação dos estados de alteração do equilíbrio

hídrico.[42] Derivada do precursor proteico pré-provasopressina, a copeptina é um peptídeo glicosilado de 39 aminoácidos, que demonstra excelente correlação com AVP e osmolalidade plasmáticos.[43] A mensuração da copeptina tem grandes vantagens analíticas: apresenta estabilidade em temperatura ambiente e refrigerada, não requer etapas de extração ou outros procedimentos pré-analíticos, requer pequeno volume de amostra para execução[44] e já apresenta imunoensaios disponíveis para uso clínico.

A dosagem da copeptina tem sido útil na avaliação dos padrões de secreção de vasopressina em pacientes com SIADH.[15] Entretanto, a utilidade da mensuração da copeptina para a definição diagnóstica de SIADH ainda não está bem estabelecida. Suas concentrações apresentam grande sobreposição entre os diversos quadros diagnósticos de hiponatremia. Em contrapartida, valores extremos de copeptina podem ser úteis em indicar hiponatremia por hipovolemia (> 84 pmol/ℓ) ou polidipsia primária (< 3,9 pmol/ℓ).[15,45]

TRATAMENTO

Considerações gerais

Ao se avaliar a conduta terapêutica em pacientes com SIADH, três aspectos importantes devem ser considerados:

- Identificação e tratamento da causa de base
- Correção inicial, objetivando a normalização dos níveis de Na^+ sérico
- Tratamento a longo prazo dos pacientes com SIADH persistente.

O tratamento da SIADH contempla várias abordagens terapêuticas que incluem desde a restrição hídrica e a infusão de solução salina hipertônica (NaCl a 3%) até o uso de antagonistas de AVP. É importante lembrar que, por vezes, a simples suspensão de medicações potencialmente causadoras resulta em normalização do Na^+ sérico. A abordagem terapêutica depende, primariamente, das manifestações clínicas, ou seja, da presença e da gravidade dos sintomas neurológicos, que, por sua vez, estão relacionados com a velocidade de instalação da hiponatremia (Figura 17.1).

Pacientes com hiponatremia aguda associada a sintomas graves

Tratamento imediato visando ao rápido aumento das concentrações do Na^+ sérico é a abordagem recomendada para pacientes que apresentem sintomas neurológicos graves, tais como crises convulsivas, rebaixamento do sensório e coma.[46] Esses sintomas são comumente observados em pacientes que apresentam queda abrupta dos níveis de Na^+ sérico para valores abaixo de 120 mEq/ℓ em menos de 48 horas (hiponatremia grave aguda). Neste contexto, está indicada a infusão de NaCl a 3%, cuja concentração de Na^+ é de 513 mEq/ℓ, objetivando-se o aumento de 4 a 6 mEq/ℓ dos níveis séricos de Na^+ nas primeiras 2 a 4 horas.

A administração de 100 mℓ de NaCl 3% em *bolus*, inicialmente descrita para o tratamento da hiponatremia aguda em corredores de maratona,[47] determina elevação de 1,5 a 2 mEq/ℓ dos níveis séricos de Na^+ e é atualmente recomendada para todos os pacientes com hiponatremia aguda.[48,49] Caso não se observe melhora dos sintomas, o *bolus* pode ser repetido mais 1 ou 2 vezes em intervalos de 10 minutos. Em recente estudo retrospectivo, 22 pacientes com SIADH que receberam NaCl a 3% em *bolus* apresentaram elevação mais rápida do Na^+ e melhor desempenho na escala de coma de Glasgow, em comparação com 28 pacientes que receberam infusão contínua de NaCl a 3% na taxa de 20 mℓ/h.[50] O uso de um terceiro *bolus* se associou a maior necessidade de uso de soluções hipotônicas ou desmopressina para prevenção de supercorreção, entretanto nenhum paciente do estudo desenvolveu a síndrome de desmielinização osmótica (SDO).[50]

O uso de solução salina hipertônica deve ser suspenso assim que houver melhora dos sintomas, e as concentrações de Na^+ sérico devem ser monitoradas a cada 2 a 3 horas. Recomenda-se que a taxa de correção não ultrapasse 8 mEq/ℓ em 24 horas,[51,52] pois a supercorreção aumenta o risco de complicações neurológicas tardias associadas à SDO. Anteriormente conhecida como mielinólise pontina central, a SDO é uma grave complicação neurológica associada à supercorreção da hiponatremia. Esse distúrbio, que inclui mielinólises pontina e extrapontina centrais, resulta da lesão direta de astrócitos e oligodendrócitos, células cruciais para o processo de mielinização e manutenção da barreira hematencefálica.[53] O quadro em geral se instala 2 a 6 dias após o evento de supercorreção e se caracteriza por disfagia, disartria, paraparesia ou tetraparesia, confusão mental, desorientação, crises convulsivas e coma.[54] Além da velocidade de correção, outros fatores de risco para o desenvolvimento da SDO são hiponatremia crônica (> 48 horas), sódio sérico inferior a 105 mEq/ℓ, alcoolismo, hepatopatia, desnutrição e hipocalemia.[21] SOD apresenta alta morbimortalidade, sendo os sintomas usualmente irreversíveis.[55] O Quadro 17.4 sugere os alvos de correção do Na^+ sérico nos pacientes hiponatrêmicos estratificados pelo risco de desenvolverem SDO.

Em pacientes cujo incremento do Na^+ seja significativamente menor do que o alvo terapêutico, apesar da melhora dos sintomas, pode-se considerar o uso de infusão contínua de NaCl a 3% na taxa de 10 a 30 mℓ/h, juntamente à restrição hídrica e ao monitoramento seriado do Na^+ sérico. Já naqueles pacientes cuja correção se dê muito rapidamente, ultrapassando 8 a 10 mEq/ℓ em 24 horas ou 16 mEq/ℓ em 48 horas, deve-se lançar mão de estratégias que estabilizem ou reduzam as concentrações do Na^+ sérico, tais como o uso de desmopressina ou solução glicosada a 5%.[56]

Pacientes com sintomas leves a moderados

Sintomas neurológicos, tais como distúrbios de marcha, tontura, confusão mental e letargia, são em geral observados em pacientes com níveis séricos de Na^+ entre 120 e 129 mEq/ℓ (hiponatremia moderada) de instalação aguda (< 48 horas) e em pacientes com hiponatremia grave (Na^+ < 120 mEq/ℓ) de instalação crônica. Em pacientes mais sintomáticos, particularmente naqueles de instalação aguda, o uso da infusão de NaCl a 3% deve ser considerado; entretanto, a taxa de correção não deve ultrapassar 3 a 4 mEq/ℓ nas primeiras 3 a 4 horas e 8 mEq/ℓ nas primeiras 24 horas.[26] Em pacientes com hiponatremia crônica ou de tempo de instalação desconhecido, o risco da SDO é ainda maior, e o monitoramento seriado das concentrações de Na^+ sérico a cada 2 a 3 horas é indispensável a fim de se prevenir a supercorreção. O uso de solução salina isotônica a 0,9%, cuja concentração de Na^+ é de 154 mEq/ℓ, não é rotineiramente recomendado, devendo ser restrito a pacientes hipovolêmicos e àqueles que apresentem concentração de Na^+ urinário inferior a 30 mEq/ℓ. A administração dessa solução para pacientes normovolêmicos com hiponatremia dilucional é ineficaz, podendo agravar a hiponatremia e causar sobrecarga hídrica.[57]

Pacientes com SIADH que apresentem sintomas mais leves são classicamente tratados com restrição hídrica e, se necessário, aumento da ingestão de solutos. Da mesma forma, pacientes inicialmente sintomáticos tratados com NaCl a 3% devem receber tratamento de manutenção para prevenir nova redução nos níveis séricos de Na^+ e o reaparecimento de sintomas.[58]

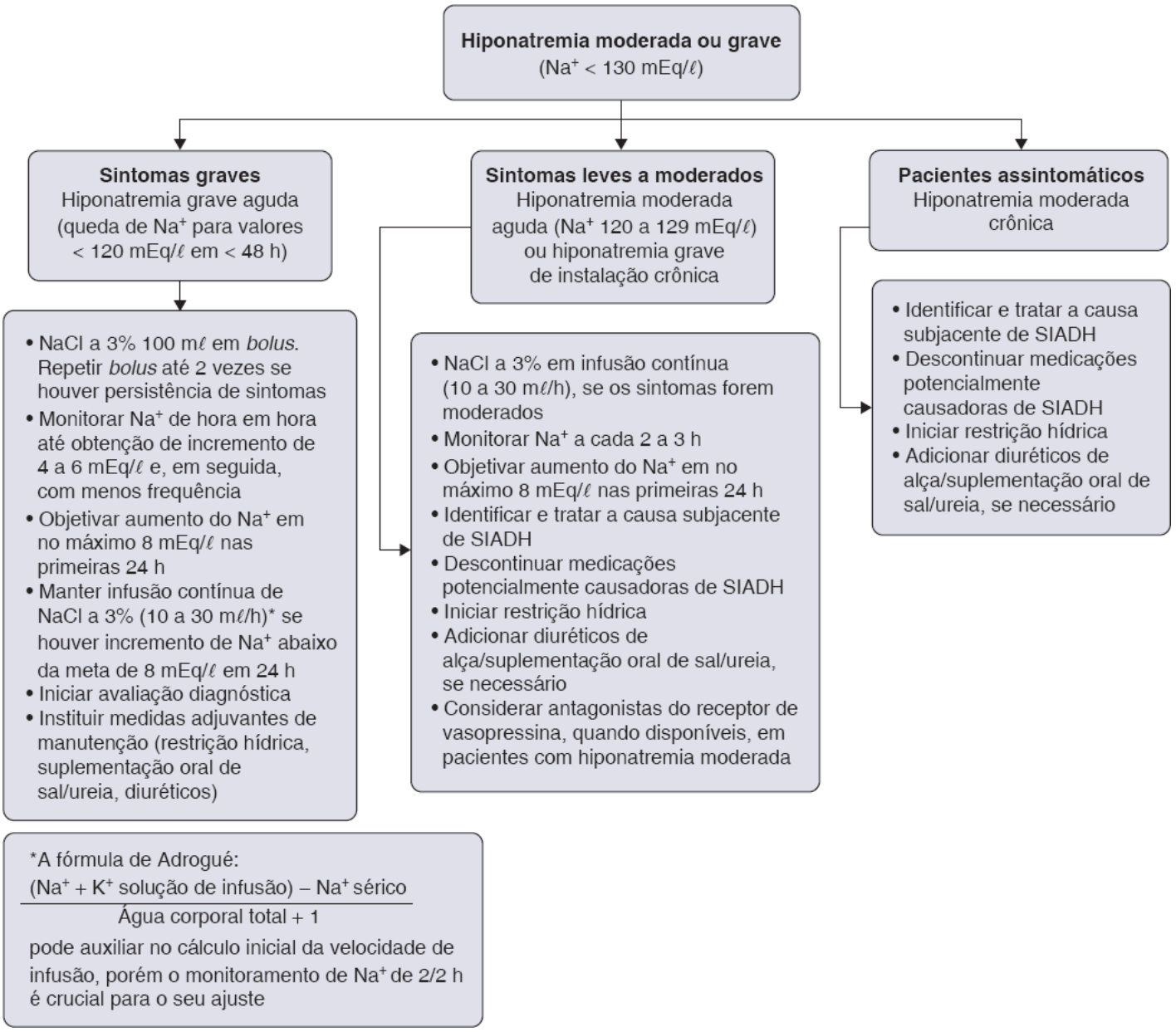


Figura 17.1 Algoritmo de tratamento da hiponatremia moderada ou grave. SIADH: síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

Quadro 17.4 Alvos para elevação do sódio (Na^+) sérico em pacientes com hiponatremia.

Risco de desenvolvimento de SDO	Correção mínima necessária do Na^+ sérico em 24 h (mEq/ℓ)	Limites máximos para correção do Na^+ sérico em 24 h (mEq/ℓ)
Normal	4 a 8	10 a 12[a]
Alto[b]	4 a 6	8

[a]Inferior a 18 mEq/ℓ em 48 h em pacientes com risco normal. [b]Pacientes com Na^+ sérico < 105 mEq/ℓ, hipocalemia, alcoolismo, desnutrição, doença hepática, hiponatremia crônica ou tempo de instalação desconhecido. SDO: síndrome de desmielinização osmótica. Adaptado de Verbalis et al., 2013.[21]

Pacientes assintomáticos

Em geral, pacientes com SIADH e hiponatremia moderada crônica são assintomáticos. Entretanto, sintomas neurológicos subclínicos, tais como cefaleia, náuseas, dificuldade de concentração, distúrbio de marcha e aumento do risco de quedas, já foram descritos neste grupo de pacientes.[58-60] Assim, sugere-se que pacientes com sintomas neurológicos discretos que

possam estar associados à hiponatremia sejam tratados,[1] objetivando-se concentrações de $Na^+ \geq$ 130 mEq/ℓ; não obstante, não há evidências na literatura que comprovem a eficácia dessa meta específica.

Medidas terapêuticas de manutenção e tratamento farmacológico

■ *Restrição hídrica*

A restrição hídrica é o pilar do tratamento da SIADH e está indicada na grande maioria dos pacientes. O efeito da restrição hídrica no aumento do Na^+ sérico se dá pela obtenção de um balanço hídrico negativo. É sugerida a ingestão de no máximo 800 mℓ de líquidos em 24 horas,[2]considerando-se não apenas água, mas o volume total de líquidos. A taxa média de elevação do Na^+ sérico com a restrição hídrica é de aproximadamente 2 mEq/ℓ nas primeiras 24 horas de tratamento[58] e menos que 5 mEq/ℓ em 72 horas.[46]

A restrição hídrica deve ser evitada em pacientes hipovolêmicos, pacientes internados em unidades de terapia intensiva e, particularmente, naqueles com SIADH associada a hemorragia subaracnóidea, por apresentarem risco aumentado de vasospasmo e infarto cerebral.[61] Estes pacientes devem ser tratados com NaCl a 3% para preservar a perfusão cerebral e prevenir complicações associadas ao edema cerebral induzido pela hiponatremia.[62] A restrição hídrica também não se mostra muito efetiva em pacientes que apresentem valores de osmolalidade urinária superiores a 500 mOsm/kg, uma vez que a capacidade de excreção de água livre está reduzida.[63] Do ponto de vista prático, se o volume urinário em 24 horas for inferior a 1.500 mℓ e/ou se a soma das concentrações urinárias de Na^+ e K^+ for superior à concentração de Na^+sérico, a possibilidade de resposta à restrição hídrica será menor.[64] A restrição hídrica é um tratamento economicamente viável e pode ser efetiva a longo prazo em pacientes selecionados; porém, vários pacientes abandonam-na no decorrer do tempo por um aumento associado da sede.

■ *Aumento da ingestão de solutos*

Em pacientes com SIADH, o débito urinário não é determinado pela ingestão de água, e sim pela taxa de excreção de solutos (sais de Na^+ e K^+ e ureia), visto que a secreção de AVP é fixa e os rins não são capazes de excretar urina diluída. Assim, a prescrição de uma dieta rica em sal e proteínas, ou a administração de ureia, aumenta a taxa de soluto a ser excretada, determinando, consequentemente, aumento do volume urinário e da excreção de água livre. O aumento da excreção de água aliada à restrição da ingestão oral permite a elevação das concentrações do Na^+ sérico.[1,58]

Suplementação oral de sal associada ou não ao uso de diuréticos de alça

A suplementação oral de Na^+ na forma de cápsulas ou sachês pode ser realizada para pacientes que necessitem de tratamento crônico e que não apresentem contraindicações. A administração de 3 a 9 gramas de sal por dia fornece 51 a 154 mEq de Na^+ por dia, respectivamente, contribuindo para a excreção de água livre sem o aporte concomitante de líquidos. O uso associado de diuréticos de alça pode trazer benefícios, especialmente em pacientes com osmolalidade urinária superior a 500 mOsm/kg. O uso de furosemida (20 a 40 mg/dia) reduz a resposta renal ao AVP por interferir no mecanismo de contracorrente, inibindo a reabsorção de cloreto de sódio na alça de Henle.[65] Os níveis de K^+ sérico devem ser monitorados, uma vez que pacientes com SIADH são particularmente suscetíveis à hipocalemia. A perda de K^+ tem origem no meio intracelular e representa um mecanismo de adaptação ao aumento de volume celular.[66] No caso de hipocalemia, é recomendada a suplementação oral com sais de K^+ ou a adição de diuréticos poupadores de K^+.

Ureia

A administração de ureia aumenta a excreção urinária de solutos e, consequentemente, a excreção de água livre. As doses recomendadas variam de 30 a 90 g/dia, em doses divididas.[67]Apesar da ausência de ensaios clínicos controlados e randomizados, a administração de ureia parece ser eficaz em pacientes com SIADH persistente.[68] Um recente estudo retrospectivo demonstrou correção da hiponatremia em 86% de 36 pacientes com SIADH e neoplasias malignas após 1 mês de uso de ureia na dose média de 40 g/dia.[69] Entretanto, o uso de ureia é limitado na prática clínica tanto pela indisponibilidade de formulações comerciais quanto por sua baixa palatabilidade, o que contribui para a baixa adesão dos pacientes. Pacientes em uso de nutrição enteral são bons candidatos ao tratamento com ureia, uma vez que a palatabilidade não é um problema e o uso da restrição hídrica é limitado pela obrigatoriedade da administração de fluidos como parte da terapia nutricional/medicamentosa.[1]

■ *Antagonistas dos receptores de AVP*

Os antagonistas dos receptores de AVP aumentam a excreção de água sem alterar a excreção renal de Na^+ e K^+, permitindo a elevação das concentrações de Na^+ sérico. As formulações disponíveis por via oral (tolvaptana, mozavaptana, satavaptana e lixivaptana) são antagonistas seletivos dos V2R, enquanto a formulação venosa (conivaptana) bloqueia também os receptores V1b. Os antagonistas dos receptores de AVP se mostraram mais efetivos do que o placebo para o tratamento da hiponatremia em diferentes estudos randomizados e controlados.[70-73] Contudo, a maior parte desses trabalhos incluiu apenas pacientes com sintomas leves a moderados, e o aumento do Na^+ sérico em relação ao grupo placebo foi modesto.[74] Observa-se ainda aumento significativo da sede em pacientes tratados com esses fármacos, o que pode ser um fator limitante de sua eficácia.[75]

Os antagonistas dos receptores de AVP devem ser iniciados durante regime de internação hospitalar, considerando que há risco de supercorreção durante a fase ativa de correção da hiponatremia. A incidência de correção de Na^+ sérico acima de 12 mEq/ℓ em 24 horas foi de 2% em estudo randomizado e controlado que avaliou o uso do tolvaptana em pacientes com Na^+ sérico médio inicial de 129 mEq/ℓ.[75] Outras séries subsequentes relataram taxas mais altas de supercorreção em pacientes em uso de tolvaptana, variando de 6 a 14%.[76,77] O risco de supercorreção é ainda potencialmente maior em pacientes com concentrações mais baixas de Na^+ sérico. Em um estudo recente incluindo apenas pacientes com SIADH e Na^+ sérico < 130 mEq/ℓ, 25% dos pacientes que utilizaram tolvaptana apresentaram correção de Na^+ sérico acima de 12 mEq/ℓ em 24 horas.[78] Assim, não é recomendado que pacientes em uso de antagonistas de receptor de AVP façam restrição hídrica na fase ativa de correção da hiponatremia.[1]

O uso de antagonistas dos receptores de AVP é contraindicado em pacientes com hiponatremia hipovolêmica. É recomendado ainda que tolvaptana não seja administrada em pacientes com doenças hepáticas e em qualquer paciente por tempo superior a 30 dias, visto que há relatos de hepatotoxicidade, incluindo hepatite fulminante, durante seu uso crônico em pacientes com doença renal policística autossômica dominante.[79,80] O uso concomitante de antagonistas dos receptores de AVP com medicações inibidoras ou indutoras da isoenzima hepática CYP3A4 pode interferir na resposta ao tratamento. Por fim, o uso desses medicamentos também não é recomendado como terapia primária para indivíduos com hiponatremia grave (Na^+ < 120 mEq/ℓ), em virtude do pequeno número de pacientes avaliados em estudos clínicos.[23]

Os antagonistas dos receptores de AVP são recomendados como tratamento de segunda linha em pacientes com SIADH e hiponatremia leve a moderada por alguns autores,[21,23,81]porém seu uso não é universalmente preconizado.[26] Esses fármacos ainda não estão disponíveis para uso em nosso meio e são contraindicados em pacientes com sintomas graves em vigência de hiponatremia aguda. Adicionalmente, seu custo elevado juntamente com a recomendação de uso por período máximo de 30 dias[82] limitam sua utilização em pacientes com SIADH persistente.

■ *Outros*

A demeclociclina, antibiótico da família das tetraciclinas, antagoniza a ação de AVP nos túbulos coletores renais, porém seu exato mecanismo de ação ainda é desconhecido.[83] Em geral, demeclociclina é indicada nos pacientes resistentes à restrição hídrica que não apresentem disfunção hepática grave concomitante. A dose preconizada é de 600 a 1.200 mg/dia,[84] e o tempo para seu início de ação varia de 2 a 5 dias, o que pode dificultar o ajuste de dose. Os efeitos colaterais do medicamento incluem fotossensibilidade, intolerância gastrintestinal, supercrescimento bacteriano, candidíase, hipernatremia, nefrotoxicidade e insuficiência renal reversível.[85] Recentemente, o uso da demeclociclina tem sido questionado pela escassez de evidências científicas de alta qualidade no que tange a sua eficácia e segurança.[26,85] O uso de mineralocorticoides se mostrou eficaz em um pequeno número de pacientes idosos com SIADH.[86] No entanto, seu uso não é rotineiramente recomendado em pacientes com SIADH, pois esses fármacos aumentam o risco de hipertensão arterial e sobrecarga hídrica.[1]

SIADH por reajuste do osmostato

Pacientes com SIADH por reajuste do osmostato (tipo B) são, na maior parte das vezes, assintomáticos. Esta condição se caracteriza por níveis séricos de Na^+ entre 125 e 135 mEq/ℓ e pela capacidade de excretar 80% da água ofertada no intervalo de 4 horas ao teste de sobrecarga hídrica (10 a 15 mℓ/kg por via oral ou intravenosa).[14] A identificação deste subtipo é importante pois estes pacientes apresentam capacidade preservada de excreção de água livre e, portanto, raramente desenvolvem hiponatremia grave. A resposta ao tratamento convencional é frequentemente frustra, uma vez que há aumento dos níveis plasmáticos de AVP e da sede à medida que as concentrações de sódio se elevam.[87] A abordagem deve priorizar a identificação e o tratamento da doença de base, tendo como causas mais frequentes: estados hipovolêmicos, desnutrição crônica, quadriplegia, psicose e tuberculose.[88,89]

Resumo

A hiponatremia, definida como níveis de sódio (Na^+) sérico < 135 mEq/ℓ, representa o distúrbio eletrolítico mais comum, tanto em pacientes hospitalizados (frequência de 15 a 30%) quanto nos que estão em acompanhamento ambulatorial (1 a 8%). Esse percentual pode alcançar 35% em vítimas de traumatismo cranioencefálico e no pós-operatório de cirurgia hipofisária. A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) se caracteriza, em cerca de 60% dos casos, pelo excesso de produção de vasopressina, também chamada de hormônio antidiurético (ADH), o que ocasiona retenção de água, acúmulo de água no líquido extracelular e, em consequência, hiponatremia dilucional. A SIADH é a principal causa de hiponatremia em pacientes hospitalizados, mas, para confirmar seu diagnóstico, é necessária a exclusão de outras causas de hiponatremia euvolêmica ou hipervolêmica, como insuficiência adrenal, hipotireoidismo, hipopituitarismo, cirrose, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Uma das causas de hiponatremia por depleção de sal é a síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS), que se caracteriza por perda renal de sódio, ocasionando diminuição do volume extracelular e desidratação. Como têm etiologias em comum, mas diferentes mecanismos fisiopatológicos, a SIADH e a SCPS requerem tratamentos distintos. Assim, o diagnóstico diferencial entre as duas síndromes é fundamental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verbalis JG. Disorders of water metabolism: diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Handb Clin Neurol. 2014; 124:37-52.
2. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000; 342:1581-9.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. Semin Nephrol. 2009; 29:227-38.
4. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. Am J Med. 2009; 122:857-65.
5. Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jorgensen U et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. Eur J Endocrinol. 2015; 173:71-81.
6. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. Support Care Cancer. 2000; 8:192-7.
7. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med. 1957; 23:529-42.
8. Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Annu Rev Med. 1980; 31:315-27.
9. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007; 356:2064-72.
10. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2005; 352:1884-90.
11. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. Recent Prog Horm Res. 1976; 33:333-85.
12. Knepper MA. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: regulation of aquaporin water channels by vasopressin. Am J Physiol. 1997; 272:F3-12.
13. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. Am J Med. 1982; 72:339-53.
14. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5. ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
15. Fenske W, Sandner B, Christ-Crain M. A copeptin-based classification of the osmoregulatory defects in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30:219-33.
16. Fenske WK, Christ-Crain M, Horning A et al. A copeptin-based classification of the osmoregulatory defects in the syndrome of inappropriate antidiuresis. J Am Soc Nephrol. 2014; 25:2376-83.
17. Verbalis JG, Drutarosky MD. Adaptation to chronic hypoosmolality in rats. Kidney Int. 1988; 34:351-60.
18. Jaenike JR, Waterhouse C. The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man. J Clin Endocrinol Metab. 1961; 21:231-42.
19. Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR et al. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. J Clin Invest. 1997; 99:1852-63.
20. Murase T, Ecelbarger CA, Baker EA et al. Kidney aquaporin-2 expression during escape from antidiuresis is not related to plasma or tissue osmolality. J Am Soc Nephrol. 1999; 10:2067-75.
21. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013; 126(10 Suppl 1):S1-42.
22. Shepshelovich D, Leibovitch C, Klein A et al. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: distribution and characterization according to etiologies. Eur J Intern Med. 2015; 26:819-24.
23. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30:175-87.
24. Sane T, Rantakari K, Poranen A et al. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:1395-8.
25. Hoorn EJ, Zietse R. Water balance disorders after neurosurgery: the triphasic response revisited. NDT Plus. 2010; 3:42-4.

26. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29(Suppl 2):i1-39.
27. Carpentier E, Greenbaum LA, Rochdi D et al. Identification and characterization of an activating F229V substitution in the V2 vasopressin receptor in an infant with NSIAD. J Am Soc Nephrol. 2012; 23:1635-40.
28. Miyado M, Fukami M, Takada S et al. Germline-derived gain-of-function variants of Gsalpha-coding GNAS gene identified in nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. J Am Soc Nephrol. 2019; 30:877-89.
29. Tian W, Fu Y, Garcia-Elias A et al. A loss-of-function nonsynonymous polymorphism in the osmoregulatory TRPV4 gene is associated with human hyponatremia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106:14034-9.
30. Hsu CY, Chen CL, Huang WC et al. Retrospective evaluation of standard diagnostic procedures in identification of the causes of new-onset syndrome of inappropriate antidiuresis. Int J Med Sci. 2014; 11:192-8.
31. Gullans SR, Verbalis JG. Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions. Annu Rev Med. 1993; 44:289-301.
32. Verbalis JG. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. Neuroscience. 2010; 168:862-70.
33. den Elzen WP, Cobbaert CM, Arbous MS et al. Interchangeability of sodium and chloride measurements by indirect and direct ISE assays: Stakeholders, take responsibility! Pract Lab Med. 2019; 16:e00126.
34. Schindler ELB, Scott M. In: Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT (Eds.). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6. ed. St. Louis: Elsevier; 2018.
35. Sterns RH. Diagnostic evaluation of adults with hyponatremia. UpToDate; 2017. Disponível em: www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-adults-with-hyponatremia.
36. Chung HM, Kluge R, Schrier RW et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. Am J Med. 1987; 83:905-8.
37. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med. 1979; 301:528-30.
38. Decaux G, Schlesser M, Coffernils M et al. Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. Clin Nephrol. 1994; 42:102-8.
39. Decaux G, Namias B, Gulbis B et al. Evidence in hyponatremia related to inappropriate secretion of ADH that V1 receptor stimulation contributes to the increase in renal uric acid clearance. J Am Soc Nephrol. 1996; 7:805-10.
40. Maesaka JK, Venkatesan J, Piccione JM et al. Abnormal urate transport in patients with intracranial disease. Am J Kidney Dis. 1992; 19:10-5.
41. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 64:250-4.
42. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12:168-76.
43. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB et al. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1046-52.
44. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C et al. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem. 2006; 52:112-9.
45. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 91:22-32.
46. Ayus JC. Diuretic-induced hyponatremia. Arch Intern Med. 1986; 146:1295-6.
47. Ayus JC, Arieff A, Moritz ML. Hyponatremia in marathon runners. N Engl J Med. 2005; 353:427-8; author reply 427-8.
48. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. Clin J Sport Med. 2008; 18:111-21.
49. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. Semin Nephrol. 2009; 29:282-99.
50. Garrahy A, Dineen R, Hannon AM et al. Continuous *versus* bolus infusion of hypertonic saline in the treatment of symptomatic hyponatremia caused by SIAD. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:3595-602.
51. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010; 19:493-8.
52. Adrogué HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2012; 23:1140-8.
53. Gankam-Kengne F, Couturier BS, Soupart A et al. Osmotic stress-induced defective glial proteostasis contributes to brain demyelination after hyponatremia treatment. J Am Soc Nephrol. 2017; 28:1802-13.
54. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. N Engl J Med. 1986; 314:1535-42.
55. Aegisdottir H, Cooray C, Wirdefeldt K et al. Incidence of osmotic demyelination syndrome in Sweden: a nationwide study. Acta Neurol Scand. 2019; 140:342-9.
56. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM et al. DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:331-6.
57. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S et al. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. Ann Intern Med. 1997; 126:20-5.
58. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V et al. Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Am J Med. 2016; 129:537.e9-23.
59. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med. 2006; 119:71.e1-8.
60. Corona G, Norello D, Parenti G et al. Hyponatremia, falls and bone fractures: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 89:505-13.

61. Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD et al. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clin Neurol Neurosurg. 1990; 92:111-7.
62. Woo CH, Rao VA, Sheridan W et al. Performance characteristics of a sliding-scale hypertonic saline infusion protocol for the treatment of acute neurologic hyponatremia. Neurocrit Care. 2009; 11:228-34.
63. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Semin Nephrol. 2009; 29:239-56.
64. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. J Am Soc Nephrol. 2008; 19:1076-8.
65. Decaux G, Waterlot Y, Genette F et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with frusemide. Br Med J (Clin Res Ed). 1982; 285:89-90.
66. Verbalis JG. Pathogenesis of hyponatremia in an experimental model of the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Physiol. 1994; 267:R1617-25.
67. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Br Med J (Clin Res Ed). 1981; 283:1081-3.
68. Soupart A, Coffernils M, Couturier B et al. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7:742-7.
69. Nervo A, D'Angelo V, Rosso D et al. Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: old drug, new evidence. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 90:842-8.
70. Cadnapaphornchai MA, Summer SN, Falk S et al. Effect of primary polydipsia on aquaporin and sodium transporter abundance. Am J Physiol Renal Physiol. 2003; 285:F965-71.
71. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H et al.; Conivaptan Study Group. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. Am J Nephrol. 2007; 27:447-57.
72. Abraham WT, Decaux G, Josiassen RC et al. Oral lixivaptan effectively increases serum sodium concentrations in outpatients with euvolemic hyponatremia. Kidney Int. 2012; 82:1215-22.
73. Saito T, Ishikawa S, Abe K et al. Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1054-7.
74. Borne RT, Krantz MJ. Lixivaptan for hyponatremia: the numbers game. JAMA. 2012; 308:2345-6.
75. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006; 355:2099-112.
76. Burst V, Grundmann F, Kubacki T et al. Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study. Support Care Cancer. 2017; 25:2275-83.
77. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Eur J Endocrinol. 2011; 164:725-32.
78. Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD et al. Rapidity of correction of hyponatremia due to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following tolvaptan. Am J Kidney Dis. 2018; 71:772-82.
79. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6:2499-507.
80. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012; 367:2407-18.
81. Grant P, Ayuk J, Bouloux PM et al. The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. Eur J Clin Invest. 2015; 45:888-94.
82. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death. 2013. Disponível em: www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-limits-duration-and-usage-samsca-tolvaptan-due-possible-liver.
83. Singer I, Rotenberg D. Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus. In-vivo and in-vitro studies. Ann Intern Med. 1973; 79:679-83.
84. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C et al. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med. 1978; 298:173-7.
85. Miell J, Dhanjal P, Jamookeeah C. Evidence for the use of demeclocycline in the treatment of hyponatraemia secondary to SIADH: a systematic review. Int J Clin Pract. 2015; 69:1396-417.
86. Ishikawa S, Fujita N, Fujisawa G et al. Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. Endocr J. 1996; 43:101-8.
87. Kahn T. Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. Medicine (Baltimore). 2003; 82:170-6.
88. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Med. 2006; 119:S36-42.
89. Hill AR, Uribarri J, Mann J et al. Altered water metabolism in tuberculosis: role of vasopressin. Am J Med. 1990; 88:357-64.

Parte 2

Crescimento e Desenvolvimento

18 Investigação da Criança com Baixa Estatura,

19 Terapia de Reposição de Hormônio do Crescimento na Baixa Estatura | Quando, Como e Por Quanto Tempo?,

20 Retardo Puberal | Avaliação e Tratamento,

21 Manejo da Puberdade Precoce, *234*

18

Investigação da Criança com Baixa Estatura

Jacqueline Araújo • Bárbara Sales Gomes • Taciana de Andrade Schuler • Ana Hermínia Ferreira

INTRODUÇÃO

Estima-se que a prevalência de baixa estatura seja de aproximadamente 3 a 5% na população pediátrica.[1] Desvios da normalidade, tanto na altura ou peso quanto na velocidade de crescimento, podem indicar uma doença. Baixa estatura é um dos motivos mais frequentes para encaminhamento de uma criança ao endocrinologista, porém, na prática, a baixa estatura de causa endócrina é pouco frequente e a maioria das crianças avaliadas tem uma variante do normal ou baixa estatura idiopática (BEI).[1,2]

FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO

O crescimento humano é um processo dinâmico, inicia-se na concepção e prossegue por vários estágios do desenvolvimento. Depende do sistema neuroendócrino (hormônios e fatores de transcrição), além de fatores genéticos, nutricionais e ambientais que se combinam para determinar a altura do indivíduo. Muitos genes foram identificados nas últimas décadas e são essenciais para o desenvolvimento normal e o adequado funcionamento da hipófise.[3]

O hormônio do crescimento (GH) é produzido pelos somatotrofos hipofisários, sob a ação do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e da somatostatina, ambos sintetizados no hipotálamo como resultado de influências sistêmicas e corticais. O GH, hormônio mais abundante da hipófise, é liberado na circulação sistêmica, e a maior parte (60%) liga-se à proteína carreadora do GH. Sob o estímulo do GH, o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) é produzido no fígado, sendo o principal responsável pelo crescimento. O equilíbrio entre o GHRH (estimulador) e a somatostatina (inibidora) é controlado por uma variedade de fatores neurogênicos, metabólicos e hormonais, em especial os hormônios tireoidianos, glicocorticoides, esteroides sexuais e o IGF-1. Este último também interfere negativamente na secreção de GH, estimulando em retroalimentação a somatostatina, como também por efeitos diretos sobre a hipófise.[4] A ghrelina (hormônio produzido predominantemente no estômago, mas também na hipófise e outros tecidos) é, da mesma maneira, um potente liberador de GH e age pelo receptor específico, GHSR (*growth hormone secretagogue receptor*) (Figura 18.1).[4,5]

O GH pode exercer efeitos diretos sobre as respostas celulares por sua ligação ao receptor do GH (GHR) nos tecidos-alvo e, indiretamente, pela estimulação da produção e da liberação do IGF-1. O IGF-1 está presente na circulação, especialmente em complexos de proteínas de ligação homólogas (*insulin growth factor binding protein*, IGFBP), seis das quais já foram definidas e se relacionam estruturalmente. A principal é a IGFBP-3, à qual se ligam 70 a 95% do IGF-1 circulante. Ela faz parte de um grande complexo ternário constituído por uma molécula de IGF-1, uma molécula de IGFBP-3 e uma molécula de uma proteína denominada subunidade ácido-lábil (ALS). Ambas (IGFBP-3 e ALS) são produzidas no fígado sob efeito direto do GH. Menos de 1% do IGF-1 circulante encontra-se no estado livre.[4]

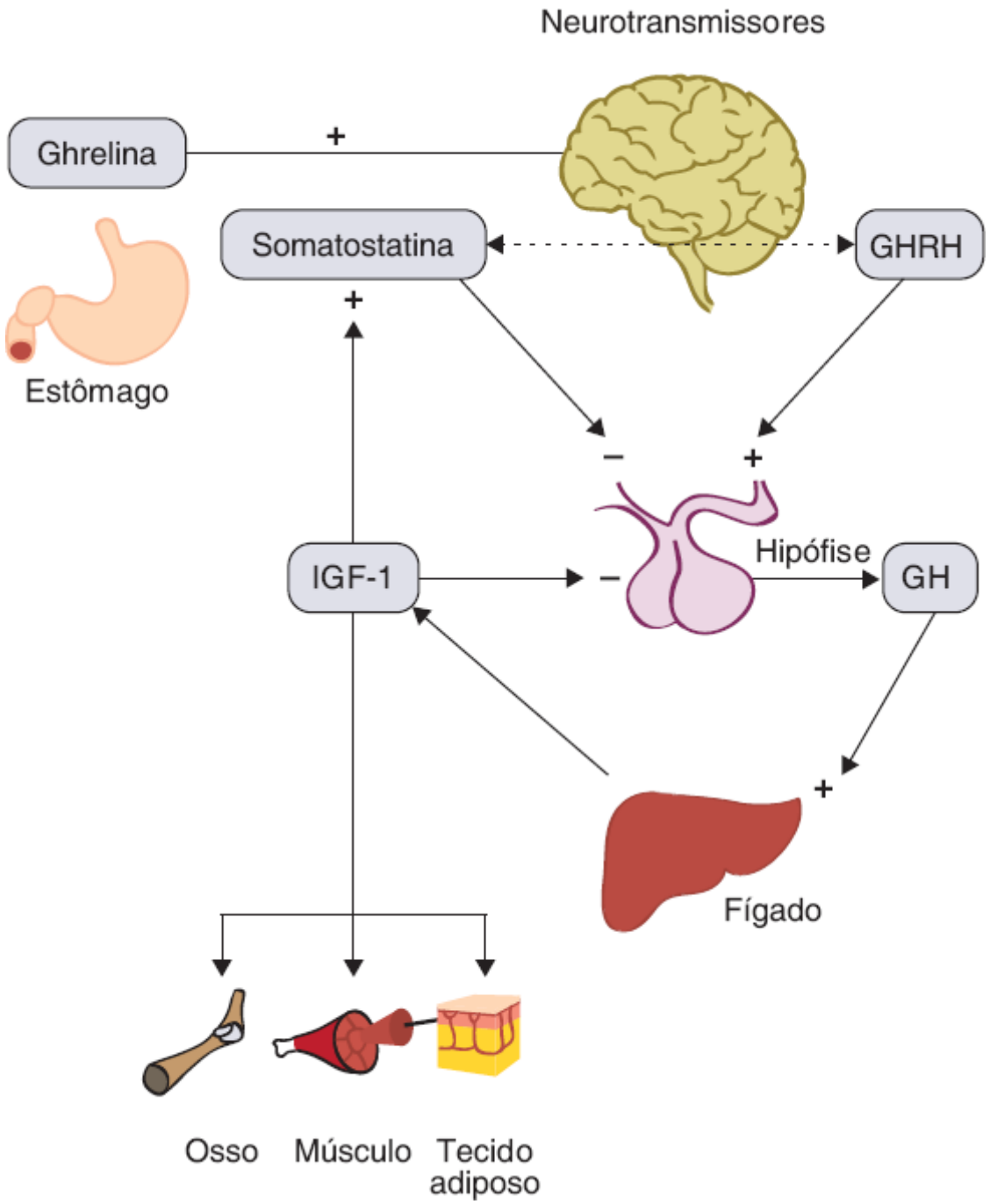


Figura 18.1 Visão esquemática do controle da secreção do eixo GH–IGF-1.

Existe, também, produção autócrina e parácrina de IGF-1 em outros tecidos que não o fígado. A hipótese do efetor duplo afirma que, nos ossos, o GH tem ação direta na diferenciação dos pré-condrócitos em condrócitos precoces que secretam IGF-1. Esse último, por sua vez, estimula a expansão clonal e a maturação dos condrócitos, como também o crescimento. Cerca de 20% do crescimento influenciado pelo GH foi atribuído ao IGF-1 autócrino-parácrino.[4,6]

CRESCIMENTO NORMAL

O crescimento é um processo dinâmico que pode ser dividido em quatro estágios distintos, os quais têm características e velocidades notavelmente diferentes: o intrauterino, a lactância, a infância e a adolescência. O crescimento intrauterino é o período em que o indivíduo apresenta a maior velocidade de crescimento. Imediatamente após o nascimento, começa a fase de desaceleração, seguida por uma fase de crescimento prolongado e constante durante a infância, depois ocorre uma curta desaceleração fisiológica antes do estirão puberal. Após o término do estirão puberal há um crescimento residual final.[1,2]

Há vários fatores que afetam o desenvolvimento do feto, como nutrição, infecções, drogas ilícitas e álcool. Apesar da fundamental importância do sistema endócrino no crescimento pós-natal, o crescimento intrauterino é amplamente independente dos hormônios hipofisários fetais. De fato, o GH fetal tem uma contribuição pequena no tamanho ao nascimento.[7,8]

O crescimento normal é, em média, de 25 cm no primeiro ano de vida; 12 cm no segundo; e 8 cm no terceiro. Na infância, entre 3 e 12 anos de idade, ou até o início da puberdade, o crescimento estatural é, em média, de 5 a 6 cm por ano (Quadro 18.1). Há, entretanto, um período de alentecimento fisiológico do crescimento no período pré-puberal e na fase inicial da puberdade; fenômeno que é especialmente proeminente em meninos com retardo constitucional de crescimento e puberdade (RCCP).[1,7,8,9]

A puberdade é um período de crescimento rápido. Nas meninas, o início do estirão ocorre logo no começo da puberdade, coincidindo com as fases iniciais da telarca, mas podendo iniciar-se pouco tempo antes do aparecimento do broto mamário. Nos meninos, o estirão é mais tardio, tem início nas fases mais avançadas do desenvolvimento puberal, coincide com volume testicular entre 10 e 12 mℓ e o pico na velocidade de crescimento (VC) é atingido em média aos 14 anos de idade, com volume testicular de 15 mℓ.[9] Nas meninas, esse pico é alcançado 2 anos mais cedo em relação aos meninos. O estirão puberal dura, em média, 2 anos, com VC extremamente variável (em média, 8 cm/ano nas meninas e 10 cm/ano nos meninos). No sexo feminino, a menarca geralmente marca o final do estirão, o que, em geral, coincide com idade óssea por volta de 12 anos de idade. No sexo masculino, não há um marco fisiológico, porém a idade óssea de 15 anos geralmente coincide com o fim do estirão. Após essa fase de crescimento rápido, há um crescimento residual lento que dura cerca de 2 anos, com declínio progressivo.[9] A partir do início da puberdade até o final do crescimento, os meninos crescem, em média, 25 a 30 cm, e as meninas, 20 a 25 cm, variando com a idade no início da puberdade.[10,11]

Quadro 18.1 Velocidade de crescimento anual esperada por faixa etária.

Período de crescimento	cm/ano
Nascimento até 12 meses	20 a 28
12 a 24 meses	10 a 12
24 a 26 meses	7,5 a 10
2 anos até a puberdade	5 a 6
Estirão puberal	
Meninas	8
Meninos	10

QUANDO AVALIAR A BAIXA ESTATURA

O termo baixa estatura refere-se geralmente a qualquer criança cuja altura se encontre abaixo do percentil 2 ou 3, dependendo do gráfico utilizado. No entanto, o fato de uma criança estar, por exemplo, no percentil 25 do gráfico de crescimento não necessariamente indica que esteja normal, uma vez que seu potencial familiar pode corresponder a um percentil maior, e sua VC pode estar comprometida. Recomenda-se, portanto, a investigação de crianças com estatura igual ou abaixo de –2 DP (desvio padrão) para idade e sexo, crianças com estatura abaixo do potencial familiar (> 1,5 DP abaixo do percentil da estatura-alvo) ou aquelas com VC baixa, independentemente do percentil da estatura.[9,10,12,13] Quanto mais DP distantes da média populacional ou da estatura-alvo o paciente estiver, mais provável será a presença de uma causa patológica e, portanto, maior a necessidade de investigação rápida.[1,9,10] Estudo demonstrou que 90% das crianças têm sua altura variando 1,5 DP para mais ou para menos em relação à sua altura-alvo, e que apenas 1% tem > 2 DP.[12]

A melhor maneira de avaliar o crescimento é por meio de mensurações seriadas que possibilitem determinar a VC, ou seja, quanto a criança cresceu no período de 1 ano (ver Quadro 18.1). A VC pode ser extrapolada a partir de períodos mais curtos; por exemplo, uma criança que cresceu 2,5 cm em um período de 6 meses tem VC de 5 cm/ano. Não se deve utilizar período inferior a 3 meses, nem maior que 1 ano.[10,13,14] A VC deve ser plotada no gráfico de VC para o sexo e a idade. Considera-se VC baixa quando menor que o percentil 3 por mais de 6 meses ou menor que o percentil 25 por 2 anos.[1,9,10,13] A criança que apresenta VC acima da média durante anos consecutivos provavelmente será um adulto alto, assim como uma criança que cresce no percentil 25 ou abaixo por anos sucessivos será um adulto baixo.[13]No Quadro 18.2 estão resumidos os principais critérios para a investigação da baixa estatura patológica.

Quadro 18.2 Quando investigar a baixa estatura.

- Estatura abaixo do percentil 3 (≥ –2 desvios-padrões da média para idade, sexo e etnia)[1]
- VC menor do que o percentil 3 por mais de 6 meses ou menor do que o percentil 25 por 2 anos1
- Altura significativamente abaixo do potencial genético (>1,5 DP abaixo da média da altura dos pais)
- Declínio progressivo da altura no gráfico de crescimento para percentis mais baixos (após os 18 a 24 meses de idade)
- Altura abaixo do potencial genético (≥ 2 desvios-padrões, em relação à média da altura dos pais)
- Retardo na idade óssea em relação à idade-altura21,23

DP: desvio padrão; VC: velocidade de crescimento.

COMO AVALIAR A BAIXA ESTATURA

A investigação adequada da baixa estatura inclui história e exame físico cuidadosos, realização de exames laboratoriais adequados e seguimento clínico da criança, a fim de determinar sua VC.

História e exame físico

A avaliação deve começar com uma história completa, incluindo:[9,17]

- História da queixa atual: história do crescimento (complementada com medidas prévias ou gráfico da criança), saúde geral, interrogatório sintomatológico completo e grau de preocupação com a baixa estatura
- Histórico alimentar (amamentação, introdução alimentar e padrão alimentar atual)
- Uso de medicamentos (p. ex., glicocorticoides)
- História médica pregressa: informação sobre a gravidez (doenças, uso de drogas ilícitas ou álcool, evolução da gestação). Eventos perinatais, peso e comprimento ao nascer. Aparecimento de sinais de puberdade. História de doenças crônicas (p. ex., asma brônquica; cardiopatia congênita etc.) ou de anormalidades no *status* psicossocial. Antecedentes de traumatismos cranianos, infecções ou alterações neurológicas. Eventos cirúrgicos (p. ex., orquidopexia)
- Histórico familiar: consanguinidade, história do crescimento e da puberdade dos pais e irmãos.

O exame físico também deve ser completo, incluindo palpação da tireoide, estadiamento puberal, além da medida da altura em pé e sentada e dos segmentos corporais. A percepção de alguns estigmas durante essa avaliação inicial pode ajudar na investigação posterior de alguma doença específica, como síndromes genéticas. Os pais devem ser medidos e não apenas utilizar a altura relatada.[9,10,17]

■ *Aferição adequada da altura da criança*

Para avaliação adequada do crescimento, é necessário ter precisão na mensuração. Até os 2 anos de idade, a criança deve ser medida deitada; a partir de então, utiliza-se a posição supina. O ideal é utilizar o estadiômetro de Harpenden, ou outro estadiômetro rígido que torne possível a aferição precisa. Recomenda-se que a criança seja medida três vezes no mesmo dia pelo mesmo avaliador e a variação seja menor que 0,3 cm e a altura média seja anotada. Os lactentes devem ser pesados e medidos a cada visita, ao menos três ou quatro vezes por ano, durante os primeiros 2 anos. A partir daí, a mensuração deve ser feita anualmente ou com mais frequência, se houver suspeita de crescimento deficiente.[9,13,17] A avaliação da VC utilizando-se intervalos muito curtos de mensuração pode induzir ao erro, pois o crescimento não ocorre de modo regular ao longo do ano, havendo um variação sazonal da VC já documentada na literatura. O intervalo das aferições de altura não deve ser < 3 meses, sendo o ideal a cada 6 meses.[9,13,14]

As curvas de crescimento são construídas utilizando-se dados transversais (mensurações únicas em um grande número de indivíduos, em todas as faixas etárias) ou longitudinais (medidas seriadas e regulares em um número menor de indivíduos). Alguns países utilizam suas próprias curvas, mas a maioria utiliza os gráficos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e Center for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics (CDC/NCHS). Os gráficos da OMS foram elaborados por meio de um estudo híbrido (dados longitudinais e transversais) envolvendo seis países e descrevem o crescimento de crianças saudáveis, com adequado aleitamento materno. O NCHS recomenda o uso

das curvas da OMS de 0 a 2 anos de idade e do CDC para aquelas de 2 anos de idade ou mais.[9] No Brasil, a maioria dos pediatras utiliza as curvas da OMS, e os endocrinopediatras seguem as recomendações do NCHS. Ambas são adequadas e disponibilizam gráficos de VC para o sexo e a idade. O mais importante é saber interpretá-las adequadamente.

A projeção da altura no percentil 50 possibilita determinar a idade altura, enquanto a projeção do peso no percentil 50 determina a idade-peso do paciente. Esses dados podem nos guiar na investigação diagnóstica da baixa estatura.[9,13] Doenças endócrinas costumam comprometer muito a idade-altura sem comprometimento da idade-peso. Por outro lado, pacientes que exibem um comprometimento maior da idade-peso em relação à idade-altura podem apresentar doenças sistêmicas crônicas, como doença celíaca, alergias alimentares, fibrose cística e desnutrição, dentre outras.[2,9,13]

■ *Avaliação das proporções corporais*

As proporções corporais podem ser determinadas pela medida do perímetro cefálico, da envergadura, dos segmentos inferior (SI) e superior (SS) e da altura sentada. A altura sentada representa 70% da altura total de um recém-nascido, 57% aos 3 anos de idade e cerca de 52% no final da puberdade, e é obtida através de um estadiômetro específico ou de forma adaptada (Figura 18.2).[18] Os valores dessas medidas devem ser comparados de acordo com idade e sexo em tabelas e curvas-padrão.[19] As relações SS/SI e altura sentada/estatura são úteis na avaliação da baixa estatura desproporcionada, como nas displasias ósseas e outras doenças osteometabólicas.[9,10,13,18,19]

■ *Relação com a altura média dos pais*

A estatura final de um indivíduo depende de herança poligênica, porém se correlaciona intimamente com a altura dos pais.[9,12,13] Por exemplo, pais que se encontrem no percentil 5 tendem a ter filhos que, a partir do segundo ano de vida, estabelecerão um percentil próximo ao percentil 5 como canal de crescimento. A estatura-alvo possibilita uma base para determinação do potencial de crescimento da criança e pode ser calculada pelas seguintes fórmulas:[20,21]

$$\text{Meninos: estatura-alvo} = \frac{(\text{altura da mãe} + 13\ \text{cm}) + (\text{altura do pai}) \pm 1\ \text{DP}^*}{2}$$

$$\text{Meninas: estatura-alvo} = \frac{(\text{altura do pai} - 13\ \text{cm}) + (\text{altura da mãe}) \pm 1\ \text{DP}}{2}$$

*1 DP = 5 cm.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais iniciais podem revelar as causas da falha no crescimento, como doença renal crônica, má absorção, infecção ou hipotireoidismo. Após avaliação clínica cuidadosa, devem ser solicitados os exames iniciais de investigação de acordo com as hipóteses diagnósticas formuladas por meio da história clínica e do exame físico. Entre esses exames estão:[9,13,17]

- Hemograma completo
- Velocidade de hemossedimentação (VHS)
- Perfil bioquímico sérico (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina, ionograma, albumina)
- TSH e T_4 livre
- Avaliação radiológica da idade óssea.

Figura 18.2 Altura em pé (**A**) e altura em posição sentada (**B**), que pode ser obtida por meio de estadiômetro, adaptando uma caixa removível de madeira com 60 cm de altura e base de 25 × 30 cm, colocada com o estadiômetro. O paciente deve ser medido com a coluna colada ao estadiômetro, mantendo o tronco em um ângulo reto em relação às coxas, e estas em relação às pernas. (Adaptada de Jorge et al., 2008)[18]

Alguns exames específicos podem estar indicados para determinação da causa da baixa estatura, tais como:

- Cariótipo (meninas com baixa estatura, sem causa aparente)
- IGF-1, IGFBP-3 (na suspeita de deficiência de GH [DGH])
- Anticorpos antitransglutaminase IgA e antiendomísio (na suspeita de doença celíaca)
- Calprotectina fecal (na suspeita de doença inflamatória intestinal ou alergias alimentares)
- Em crianças ≤ 3 anos de idade, gasometria venosa (na suspeita de acidose tubular renal)
- Testes de estímulo para o GH (na suspeita de DGH)
- Radiografia de esqueleto (na suspeita de displasias ósseas)
- Ressonância magnética (RM) de crânio e sela túrcica.

Com o avanço dos métodos de avaliação genética, além do cariótipo, outros exames mais específicos podem ser necessários para o diagnóstico molecular, como: CGH-Array, painéis genéticos, estudo de metilação, sequenciamento de Sanger, amplificação multiplex de sondas dependente de ligação (MLPA) ou avaliação de exoma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE BAIXA ESTATURA

Baixa estatura pode ser consequência de doenças crônicas não endócrinas, distúrbios congênitos (cujo principal representante é a síndrome de Turner) ou endocrinopatias (particularmente, DGH, hipotireoidismo e síndrome de Cushing) (Quadro 18. 3). Entretanto, parte das crianças apresenta o que se chamam variantes do crescimento normal: baixa estatura familiar (BEF) e RCCP.[9,13,22] Há uma grande parcela de pacientes que, mesmo após extensa investigação, não se enquadra em nenhuma das etiologias conhecidas, sendo classificados como portadores de BEI.[2,9,10,13]

Variantes do crescimento normal

■ *Baixa estatura familiar*

BEF caracteriza-se por estatura abaixo do terceiro percentil dentro do alvo familiar, desenvolvimento puberal adequado para a idade e maturação óssea também compatível com a idade cronológica. A VC é adequada para a idade cronológica, porém está geralmente abaixo do percentil 50. Em algumas situações, os pais não apresentam baixa estatura importante, mas outro parente próximo tem baixa estatura, por exemplo, os avós ou tios de primeiro grau. Com o avanço dos estudos moleculares, é crescente o número de pacientes que anteriormente eram classificados como BEF e que apresentam, na verdade, mutações genéticas que comprometem o crescimento adequado.[17] Portanto, se um dos pais tiver estatura muito baixa, torna-se necessário fazer o diagnóstico diferencial com as displasias ósseas, deficiência de hormônio do crescimento ou ser classificado como BEI.[2,13,17]

Quadro 18.3 Causas de baixa estatura.

Variantes do crescimento normal
• Retardo constitucional de crescimento e puberdade
• Baixa estatura familiar
Doenças crônicas
• Desnutrição
• Doenças renais (rins hipoplásicos, acidose tubular renal, nefrite crônica)
• Doenças cardíacas (cardiopatias congênitas, insuficiência cardíaca congestiva)
• Doenças hematológicas (talassemia, anemia falciforme)
• Doenças gastrintestinais (doença inflamatória intestinal, doenças hepáticas crônicas, doença celíaca)
• Doenças respiratórias (asma, fibrose cística)
• Distúrbios imunológicos (doenças do tecido conjuntivo, artrite reumatoide juvenil)
• Infecções crônicas
Pequeno para a idade gestacional
Síndromes genéticas
• Síndrome de Noonan
• Síndrome de Turner
• Síndrome de Silver-Russel
• Síndrome de Prader-Willi
• Outras síndromes (síndrome KGB, síndrome de Down, síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Bardet-Biedl, progéria, síndrome de Cockayne)
Displasias esqueléticas

- Acondroplasia, hipocondroplasia
- Discondrosteose de Léri-Weill
- Osteogênese imperfeita
- Mutação do SHOX

Baixa estatura idiopática

Doenças endócrinas

- Hipotireoidismo
- Deficiência de GH
- Síndrome de Cushing
- Distúrbios do metabolismo da vitamina D
- Diabetes melito tipo 1 (mal controlado)
- Resistência ao GH
- Deficiência de IGF-1
- Insensibilidade ao IGF-1

Baixa estatura psicossocial

■ *Retardo constitucional de crescimento e puberdade*

O RCCP é mais comum no sexo masculino. Seu diagnóstico deve ser considerado em pacientes com estatura abaixo do alvo familiar, exame físico normal, atraso da idade óssea, início tardio da puberdade, história familiar de atraso puberal e sem sintomas ou sinais de outras doenças sistêmicas. A queda na VC costuma ocorrer entre 3 e 6 anos de idade, mas costuma-se procurar atendimento especializado após essa fase, quando a baixa estatura se torna perceptível. Diferentemente da BEF, a idade óssea está atrasada 2 anos ou mais. Adolescentes com RCCP têm o potencial de crescimento de indivíduos muito mais jovens e continuam a crescer depois que a maioria dos indivíduos da sua faixa etária já parou, alcançando altura adulta normal, na metade inferior da média familiar. Contudo, a estatura final pode ficar 3 a 5 cm abaixo da estatura prevista no diagnóstico.[13,15,23]

Convém mencionar que aproximadamente um terço desses pacientes pode ter um comprometimento importante na sua altura final. Em geral, são pacientes que apresentam retardo no crescimento e, apesar do atraso na idade óssea, não apresentam atraso no início da puberdade, o que leva à piora do prognóstico de altura final. Pacientes com RCCP que apresentam prognóstico ruim de altura final são incluídos no diagnóstico de BEI. É comum a associação de BEF e RCCP.[13,15,23]

Pequeno para a idade gestacional

Cerca de 3 a 10% dos nascimentos resultam em crianças pequenas para a idade gestacional (PIG). São assim classificados quando o peso e/ou o comprimento de nascimento estiver abaixo de –2 DP para o sexo e a idade gestacional. Estima-se que um terço dos recém-nascidos PIG sejam decorrentes de causas fetais (p. ex., cromossomopatias, síndromes genéticas, anomalias congênitas) e o restante por causas maternas (p. ex., desnutrição, infecção, uso de drogas) ou uteroplacentárias (p. ex., malformações uterinas, artéria umbilical única); no entanto, em 40% dos casos, não se evidenciam anormalidades.[16]

Aproximadamente 85 a 90% das crianças nascidas PIG apresentam recuperação espontânea do crescimento, o que ocorre até o segundo ano de vida, ou até o quarto ano de idade nos pacientes PIG que nascem prematuros. Cerca de 10 a 15% permanecem com baixa estatura durante toda a infância e alcançam altura final abaixo do padrão familiar e da média populacional. Crianças nascidas PIG podem ter atraso na idade óssea, porém isso não significa melhor prognóstico de altura final, provavelmente devido a um processo anormal de maturação óssea nesse grupo de pacientes, que tendem a

antecipar a puberdade e também progredi-la de forma mais rápida que o normal. Além do risco de baixa estatura, os pacientes PIG apresentam maior risco de obesidade, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e síndrome dos ovários policísticos.[16,24,25]

Baixa estatura idiopática

Trata-se de uma condição heterogênea em que não se consegue identificar a causa evidente para a baixa estatura. O diagnóstico de BEI deve ser aplicado a crianças com estatura abaixo de –2 DP para o sexo e a idade, com tamanho e peso normais no nascimento, proporções corporais normais, sem evidências de doenças orgânicas crônicas, sem alterações psicossociais e com nutrição adequada. A resposta do GH aos testes de estímulo, em geral, é normal.[2,10,13]Crianças com BEF e RCCP que apresentam um prognóstico de altura final muito abaixo da média da população são consideradas como BEI. Estima-se que 60 a 80% de todas as crianças com baixa estatura se enquadram no conceito de BEI.[1,2,10,17]

Nas últimas duas décadas, a BEI vem sendo gradativamente desvendada, e diversas causas genéticas têm sido descobertas, com prevalência de cerca de 13% para variações no número de cópias e 1 a 2% para defeitos heterozigóticos dos genes *SHOX*, *NPR2*, *ACAN*, *IHH* e *NPPC*, entre outros.[17] Ainda, entre as causas de BEI, certamente estão incluídas a deficiência parcial do GH, formas parciais de insensibilidade ao GH (IGH) e outras doenças ainda desconhecidas.[2,17]

Síndromes genéticas

Muitas síndromes genéticas apresentam baixa estatura como parte do fenótipo. De particular interesse, pela frequência e possibilidade de tratamento com GH recombinante humano, destacam-se: síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Silver-Russel e síndrome de Prader-Willi. Outras síndromes também apresentam quadro clínico de baixa estatura, como a síndrome de Down, progéria, síndrome de Laurence-Moon e síndrome de Bardet-Biedl, entre outras. A grande quantidade de síndromes associadas a baixa estatura torna praticamente impossível para o clínico lembrar-se de todos os fenótipos. Portanto, criança com baixa estatura associada a estigmas sindrômicos e/ou retardo mental deve também ser avaliada pelo geneticista.

■ *Síndrome de Turner*

A síndrome de Turner ocorre exclusivamente no sexo feminino, com incidência, provavelmente subestimada de 1 em cada 2.000 a 2.500 nascidos vivos. Representa a causa mais comum de baixa estatura feminina associada a distúrbios cromossômicos e tem como característica principal a disgenesia gonadal 45,X. Formas incompletas podem ser vistas com mosaicismo (45,X/46,XX ou 45, X/47,XXX ou 45,X com mosaicos e anomalias cromossômicas). Outras alterações incluem: isocromossomo Xq, cromossomo X em anel, deleção no Xp ou Xq, mosaicismo no cromossomo Y. A presença e o grau de mosaicismo podem variar entre os diferentes tecidos, o que influencia no fenótipo das meninas afetadas.[26-28]

Baixa estatura está presente em quase 100% das pacientes com síndrome de Turner. Em pelo menos dois terços dos casos, ela é causada por haploinsuficiência do gene *SHOX*. A altura média final das pacientes é de 143 cm, variando de 133 a 153 cm.[26] Outras características somáticas da síndrome de Turner são alterações faciais (caracterizadas por micrognatia, pregas epicânticas e ptose palpebral), orelhas proeminentes, com implantação baixa e discretamente rodadas para trás, implantação baixa de cabelos na nuca, aumento da distância intermamilar, tórax proeminente, cúbito valgo, geno valgo, bem como pescoço curto e alado (Figura 18.3). Também são comuns encurtamento do quarto metacarpiano, múltiplos nevos pigmentados, linfedema congênito dos pés e das mãos. O QI costuma ser normal nas pacientes com síndrome de Turner, mas problemas psicológicos relacionados com fenótipo, imaturidade emocional e alterações específicas de aprendizado são vistos com frequência.[26,27]

Outra característica da síndrome de Turner é a maior propensão para certas doenças, como distúrbios autoimunes (p. ex., tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, diabetes melito tipo 1 [DM1], doença celíaca etc.), obesidade, hipertensão, malformações renais, otite média recorrente etc. A associação com cardiopatias, principalmente a coarctação da aorta, está bem documentada. Realização de ecocardiograma é recomendado em todos os casos, devido à prevalência aumentada de valva aórtica bicúspide e de dilatação da aorta com formação e ruptura de aneurismas.[26-28]

Em geral, suspeita-se de síndrome de Turner diante da associação de baixa estatura, atraso puberal e características fenotípicas mencionadas (nem sempre presentes). Síndrome de Turner deve ser também considerada em toda menina com baixa estatura, mesmo na ausência dos estigmas característicos da síndrome, sempre que não houver uma etiologia evidente para o crescimento deficiente. Raramente, pacientes com cariótipo 45,X podem desenvolver maturação puberal espontânea, menarca e gravidez. O achado laboratorial mais característico da síndrome de Turner é a elevação das

gonadotrofinas, sobretudo o hormônio foliculestimulante (FSH), detectada no primeiro ano de vida e após os 9 a 10 anos de idade.[26-28]

■ *Síndrome de Noonan*

A síndrome de Noonan, de herança autossômica dominante, tem incidência estimada de 1:1.000 a 1:2.500.[29] É mais frequente que a síndrome de Turner, porém é menos suspeitada devido à diversidade da apresentação clínica, e menos diagnosticada, pois requer estudo molecular para confirmação do diagnóstico, e tais exames ainda têm custo elevado. Mutações no gene *PTPN11*, localizado na região 12q24.1, estão presentes em até 60% dos pacientes clinicamente diagnosticados e em até 100% dos casos familiares.[29,30] Mais recentemente, outros genes que interferem na via de sinalização da RAS-MAPK (*mitogen activated proteinkinase*) foram identificados como causadores da síndrome de Noonan: *KRAS, SOS1, RAF1, SHOC2, NRAS, CBL, BRAF, MAP2K1, SOS2* e *MEK1*.[29-31]

A síndrome de Noonan apresenta características clínicas heterogêneas que podem se modificar com a idade. Entre as alterações fenotípicas, destacam-se baixa estatura, cardiopatia congênita, dismorfismos faciais e alterações esqueléticas, que se assemelham à síndrome de Turner, entre outras alterações. O desenvolvimento puberal pode ser tardio ou incompleto e, no sexo masculino, criptorquidismo é comum. Retardo mental, em graus variados, ocorre em 25 a 50% dos casos.[29,32]

O cariótipo é normal em ambos os sexos, e o diagnóstico clínico baseia-se em critérios propostos por van der Burgt et al.,[32] citados no Quadro 18.4. Na Figura 18.4, apresentamos algumas das características fenotípicas da síndrome de Noonan e mostramos como pode ser variada a forma de apresentação clínica.

■ *Síndrome de Silver-Russel*

A síndrome de Silver-Russel tem como achados mais comuns: restrição de crescimento intrauterino grave, falha de crescimento pós-natal, hemi-hipertrofia congênita e aspecto facial característico (face pequena e triangular que pode ser assimétrica, fronte proeminente, micrognatia e malformações dentárias) (Figura 18.5). Achados não específicos incluem hipoglicemia no período neonatal, dificuldade em ganhar peso, escleras azuladas, puberdade precoce, fechamento tardio das fontanelas e atraso da idade óssea.[33] A altura adulta final, sem tratamento, fica em cerca de –4 DP abaixo da média.[16] Cerca de 60% dos casos são decorrentes de alterações epigenéticas que induzem à hipometilação do gene que codifica a IGF-2, fator importante no crescimento fetal, diminuindo sua expressão, por alterações no cromossomo 11 p15, evidenciando-se aumento de IGFBP-3 e características endócrinas de insensibilidade ao IGF-1.[25,34,35] Estima-se que 5 a 10% dos pacientes apresentem dissomia uniparental materna no cromossomo 7, sendo evidenciado, nesses casos, mais dificuldade de aprendizado e distúrbios da fala que os sinais típicos da síndrome.[33]

■ *Síndrome de Prader-Willi*

A síndrome de Prader-Willi é uma doença rara (frequência de 1:10.000 a 30.000 nascimentos vivos), com herança autossômica dominante. Caracteriza-se por hipotonia e dificuldade de sucção no período neonatal e de lactente. Por volta dos 3 anos de idade, inicia-se hiperfagia intensa, ganho de peso progressivo e obesidade.[36] Nos meninos, observam-se micropênis e criptorquidia, enquanto nas meninas pode-se encontrar hipoplasia de clitóris e pequenos lábios. Ambos apresentam mãos e pés pequenos.[36,37] A síndrome de Prader-Willi, em geral, é esporádica, e casos familiares são raros. Essa síndrome é atribuída a comprometimento no cromossomo 15 herdado paternamente, na região crítica 15q11.2q13. Acredita-se que tal alteração genética leva à disfunção de vários centros hipotalâmicos, sendo comuns DGH, hipogonadismo, hipotireoidismo e insuficiência adrenal centrais. Os níveis de ghrelina estão elevados, o que pode contribuir para hiperfagia, obesidade e DGH.[37-39]

Figura 18.3 Síndrome de Turner em menina de 13 anos de idade. Além de hipodesenvolvimento somatopuberal, a paciente apresenta hipertelorismo mamário, nevo pigmentado (**A**), pescoço curto e alado, implantação baixa de orelhas e cabelo (**B**), cúbito valgo (**C**) e encurtamento de metacarpos (**D**).

Displasias esqueléticas | Osteocondrodisplasias

As osteocondrodisplasias englobam um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por anormalidades de cartilagens, ossos ou ambos, com prevalência de 2 a 5/10.000 nascidos vivos. Existem 461 tipos conhecidos, divididos em 42 grupos, porém nem todos cursam com repercussões no crescimento. As mais frequentes e que levam a baixa estatura são a acondroplasia, seguida da hipocondroplasia.[39]

■ *Acondroplasia e hipocondroplasia*

A acondroplasia tem herança autossômica dominante e incidência estimada de 1:25000 a 1/30000. Resulta de mutação em heterozigose no domínio transmembrana do gene do receptor FGF (*FGF-R3*), localizado no braço curto do cromossomo 4 (4 p. 16.3). Mais de 95% dos casos carreiam a mesma mutação (G380R).[39,40]

As características principais da acondroplasia são extremidades curtas (rizomelia), mão em tridente, cabeça relativamente grande, fronte proeminente e ponte nasal achatada, lordose lombar (tardiamente) etc. (Figura 18.6). Diminuição da VC está presente desde os primeiros anos, embora a baixa estatura possa não ser evidente até os 2 anos de idade. A altura adulta média é de 130 cm para homens e 120 cm para mulheres.[40]

A hipocondroplasia pode se manifestar por baixa estatura com membros curtos ou desenvolvimento aparentemente normal até a puberdade, com estirão puberal ausente ou limitado, o que vai resultar em baixa estatura na idade adulta. Os aspectos faciais da acondroplasia encontram-se ausentes, e a baixa estatura e a rizomelia são menos pronunciadas. A altura

adulta habitual se situa entre 120 e 150 cm. Em casos eventuais, a baixa estatura desproporcional somente se torna aparente na idade adulta. Em 50 a 75% dos casos, encontra-se a mutação Asn540 Lys no gene *FGF-R3*.[41,42]

I

J

K

Figura 18.4 Na síndrome de Noonan, além da baixa estatura, são observadas as manifestações a seguir. **A** e **B.** Orelhas com implantação baixa (mais evidente em **A** e menos marcante em **B**). **C.** Linha anterior dos cabelos com implantação alta, cabelos finos. **D.** Todavia, o cabelo também pode ser volumoso e encaracolado. **E** e **F.** Nariz bulboso com base alargada, lábio superior com sulco profundo. **G.** Hipertelorismo ocular, ptose palpebral, prega epicântica. **H.** Olhos proeminentes, hipertelorismo ocular, fenda palpebral oblíqua. **I** a **K.** Pescoço alado, deformidade torácica, pectus *escavatum* e *carinatum*.

■ *Discondrosteose de Léri-Weill*

A discondrosteose de Léri-Weill tem frequência entre 1:2.000 e 1:4.000, com herança autossômica dominante, e se caracteriza por: baixa estatura desproporcional, encurtamento mesomélico dos membros, limitação da movimentação das articulações do cotovelo e punho, e está frequentemente associada à deformidade de Madelung (luxação dorsal da porção distal da ulna).[43] As alterações radiológicas observadas na deformidade de Madelung são: triangularização da epífise distal do rádio com fusão precoce da sua porção ulnar, piramidalização do carpo e transparência da borda ulnar do rádio.[43]

Estima-se que 66 a 100% dos pacientes com discondrosteose de Léri-Weill apresentem mutações de ponto ou deleções no gene *SHOX*, permitindo a confirmação da suspeita clínica.[43,44]

■ *Osteogênese imperfeita*

A osteogênese imperfeita é uma doença hereditária do tecido conjuntivo, resultante da deficiência do colágeno tipo 1. Sua característica principal é a fragilidade óssea, evidenciada pelas fraturas recorrentes ao mínimo esforço ou traumatismo, resultando em deformidades ósseas (Figura 18.7). Outras manifestações associadas à osteogênese imperfeita são: baixa estatura, macrocefalia, escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, perda auditiva e complicações neurológicas e pulmonares. Existem nove tipos principais de osteogênese imperfeita, cujo aspecto clínico varia de uma forma letal no período neonatal a formas mais brandas, eventualmente diagnosticadas apenas na idade adulta.[45]

Quadro 18.4 Critérios de van der Burgt para o diagnóstico da síndrome de Noonan.

Características	Critérios	
	Maiores	Menores
Faciais	Típica (face triangular, fenda palpebral oblíqua com o ângulo esterno voltado para baixo, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, pavilhão auricular malformado e de implantação baixa, micrognatia, pescoço alado)	Sugestiva
Cardíacas	Estenose valvar pulmonar e/ou miocardiopatia hipertrófica	Outras
Altura	< 3º percentil	< 10º percentil
Torácicas	*Pectus carinatum* e/ou *pectus excavatum*	Alargado
História familiar	Parente de primeiro grau com diagnóstico de síndrome de Noonan	Parente de primeiro grau sugestivo de síndrome de Noonan
Outros	Retardo mental, criptorquidia e displasia linfática (todos os três)	Retardo mental, criptorquidia ou displasia linfática (qualquer dos três)

Diagnóstico de síndrome de Noonan: face típica + um outro critério maior ou dois menores; face sugestiva + dois outros critérios maiores ou três menores. Adaptado de van der Burgt et al., 1994.[32]

Doenças sistêmicas crônicas (não endócrinas)

Diversas enfermidades sistêmicas, com destaque especial para a desnutrição, podem afetar o desenvolvimento somatopuberal da criança, em graus variados. Os principais mecanismos que levam ao crescimento inadequado e à baixa estatura nas doenças crônicas são: desnutrição secundária à doença crônica específica, secreção de citocinas pró-inflamatórias, uso de corticosteroides, atraso de desenvolvimento puberal, hipoxia, distúrbios metabólicos e resistência parcial ao GH.[9,13]

■ *Desnutrição*

A desnutrição é uma causa importante de falha no crescimento em todo o mundo, podendo causar danos graves e irreversíveis. Mundialmente, cerca de 149 milhões de crianças abaixo de 5 anos de idade apresentam déficit de crescimento secundário à desnutrição. De acordo com dados do UNICEF, existiam 4,9 milhões de crianças nessa situação na América do Sul em 2000, passando para 2,3 milhões em 2018.[46]

Nem toda desnutrição resulta de falta de alimentos ou de falha na sua distribuição. Pode também resultar de dietas restritivas, transtornos alimentares (p. ex., anorexia nervosa), anorexia de doenças crônicas e má absorção (doença celíaca, parasitoses crônicas, doença inflamatória intestinal, fibrose cística etc.).[9,10,13]

Deficiências nutricionais específicas podem ter efeitos particulares sobre o crescimento. Deficiência grave de ferro pode causar magreza e retardo do crescimento; diminuição do crescimento e retardo puberal, geralmente na doença sistêmica ou na infecção crônica. Na avaliação antropométrica, observa-se baixo peso para estatura e a idade peso encontra-se mais baixa que a idade estatural.[13]

■ *Doenças respiratórias crônicas*

O exemplo clássico é a asma brônquica, mas o retardo de crescimento e da puberdade pode também acontecer em outras condições que cursam com hipoxia crônica, além de infecções recorrentes, má absorção de nutrientes e uso crônico de glicocorticoides (p. ex., fibrose cística, bronquiectasia, imunodeficiências etc.), bem como em pacientes com rinite alérgica.[47]

Figura 18.5 Síndrome de Silver-Russell. Observar a face pequena, triangular, assimétrica e comissuras labiais voltadas para baixo (**A**) e clinodactilia do quinto dedo (**B**).

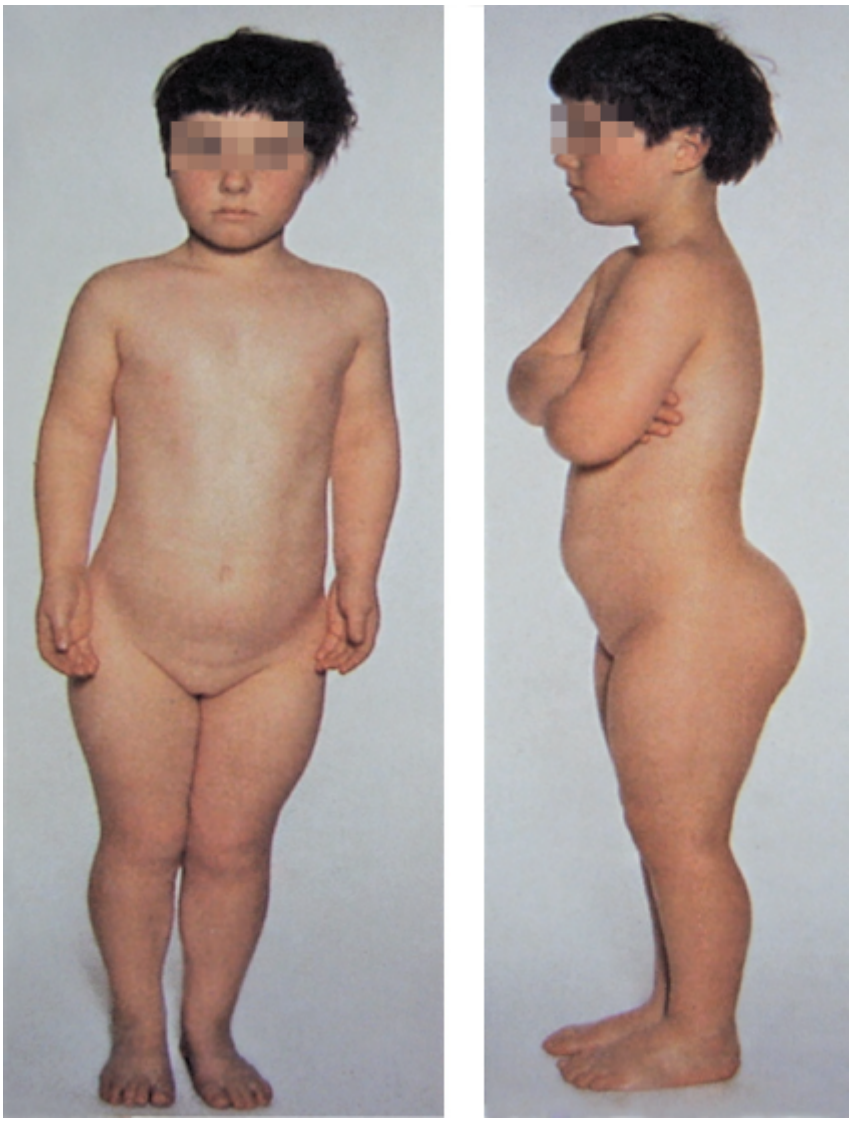


Figura 18.6 Menina de 7 anos de idade com acondroplasia. Notar os membros curtos e a cabeça relativamente grande.

■ *Doenças gastrintestinais*

As doenças gastrintestinais tendem a se apresentar com maior déficit de peso do que de estatura. A doença celíaca pode ter como apresentação inicial crescimento inadequado que, em cerca de 20% dos casos, antecede os sintomas gastrintestinais. O diagnóstico precoce pode ser feito pela dosagem dos anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio. Títulos falsamente baixos da fração IgA desses anticorpos podem acontecer na presença de deficiência de IgA, que deve, portanto, sempre ser solicitada em conjunto com os referidos anticorpos.[48]Com a instituição da dieta sem glúten, os pacientes apresentam recuperação do crescimento, que é maior no primeiro ano de tratamento, mas que ainda continua durante vários anos. Pode haver prejuízo na estatura final, dependendo do período de tempo sem tratamento.[49]

Outras doenças que cursam com má absorção e doença inflamatória intestinal (doença de Crohn, fibrose cística etc.) podem, também, levar à baixa estatura.[50]

■ *Nefropatias crônicas*

Tanto doenças glomerulares quanto tubulares podem cursar com crescimento deficiente e prejuízo da estatura final, como na uremia, acidose tubular renal e síndrome de Fanconi.[24] A falha do crescimento na doença renal crônica é multifatorial e pode resultar da necessidade de dietas hipoproteicas, perda de proteína na urina, anemia, desnutrição, acidose metabólica crônica, raquitismo e uso de glicocorticoides. Além disso, pode haver resistência ao GH, devido ao excesso de proteína de ligação para o IGF-1.[9,13,51]

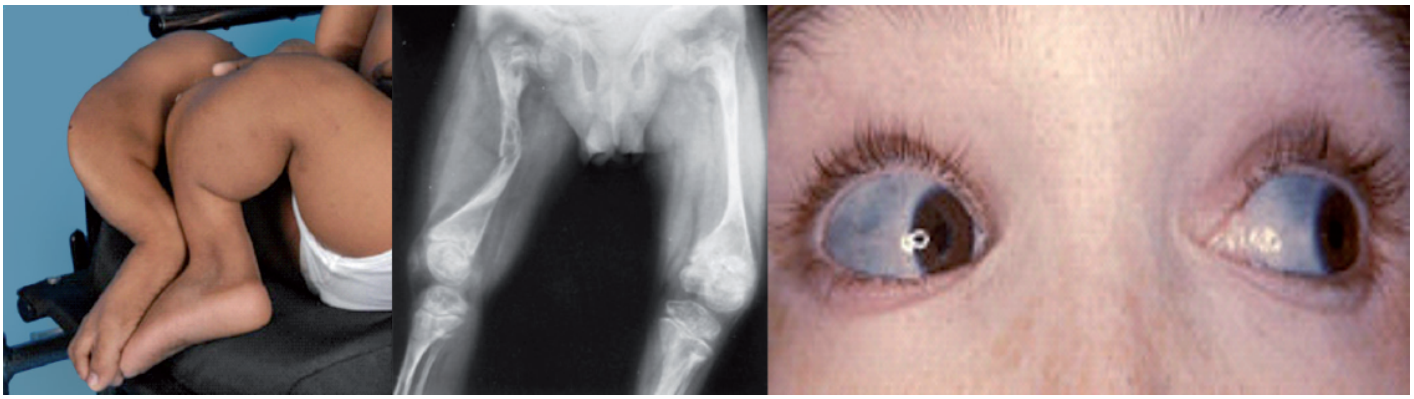


Figura 18.7 Osteogênese imperfeita. Notar as deformidades ósseas com fraturas e esclerótica azul.

■ *Cardiopatias*

Na presença de cardiopatias, congênitas ou adquiridas, a redução da VC é causada por hipoxia, acidose e subnutrição. O comprometimento da estatura é maior nas cardiopatias cianóticas e pode ser minimizado ou prevenido pela correção cirúrgica precoce.[52]

■ *Hepatopatias crônicas*

O comprometimento estatural é comum em crianças com atresia das vias biliares e obstrução portal. Tal fato resulta de menor aporte hepático de substratos (sobretudo gorduras) e menor geração de IGF-1 pelo fígado.[53]

■ *Doenças hematológicas*

O retardo do desenvolvimento somatopuberal é frequente em distúrbios hematológicos crônicos, como anemia falciforme e talassemia. Há evidências recentes de que anormalidades no eixo GH–IGF-1 e na IGFBP-3 podem ter um papel na baixa estatura vista nessas doenças. Algumas das crianças com anemia falciforme se beneficiam do tratamento com GH recombinante humano.[54]

■ *Doenças reumáticas*

As doenças reumáticas crônicas, como a artrite idiopática juvenil, são frequentemente associadas com alteração no crescimento, devido ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e pelo uso de corticoterapia em altas doses.[55]

■ *Outras*

Crescimento deficiente é um achado comum em crianças com acidemias orgânicas. Outras causas são os erros inatos do metabolismo, imunodeficiências e infecções crônicas como parasitoses intestinal ou sistêmica (p. ex., esquistossomose mansônica).[13,56]

Baixa estatura psicossocial

Neste grupo, enquadram-se casos decorrentes de transtornos emocionais, resultantes, em geral, de problemas familiares (p. ex., dificuldade de relacionamento com os pais, sentimento de rejeição, castigos ou punições excessivos, separação dos pais etc.), que geralmente vêm combinados com alimentação inadequada da criança. A baixa estatura psicossocial, ou nanismo psicossocial, é comum em famílias com grande número de filhos e costuma afetar apenas um deles. As crianças com baixa estatura psicossocial apresentam deficiência transitória de GH (inclusive com baixa resposta do GH aos testes de estímulos), devido à incapacidade do hipotálamo em estimular a hipófise para produzir o GH, e voltam a crescer normalmente uma vez solucionado(s) o(s) problema(s), ou quando deixam o ambiente que lhes era hostil.[57]

Doenças endócrinas

As causas endócrinas mais importantes de falha do crescimento são o hipotireoidismo primário (congênito ou adquirido), a DGH e o excesso de glicocorticoides. A seguir, comentaremos alguns aspectos dos distúrbios endócrinos que se associam à baixa estatura, com maior ênfase para a DGH e a síndrome de IGH primária.

■ *Deficiência de hormônio do crescimento e suas variantes*

A DGH pode ser congênita ou adquirida, isolada ou combinada a outras deficiências hipofisárias. Pode resultar da falência na produção ou ação do GHRH, de distúrbios congênitos ou genéticos no desenvolvimento hipofisário ou ser secundária a disfunções do sistema nervoso central (SNC), como tumores, cirurgia, trauma, radiação ou infiltração por doenças inflamatórias.[58] Apesar de todos os avanços diagnósticos nos exames de imagem e na genética, grande parte das DGH ainda permanece como idiopática.

DGH congênita isolada

A incidência de DGH congênita isolada (DGHCI) varia entre 1 em 4.000 a 10.000 nascidos vivos e, apesar de ser mais comumente esporádica, entre 3 e 30% dos casos são familiares. Mutações em genes conhecidos são identificadas em aproximadamente 11% dos casos, mais comumente em casos familiares do que em esporádicos.[59] Os genes mais comumente implicados na etiologia genética são aqueles que codificam o GH (GH1) e o receptor do GHRH (GHRH-R), mas pode ser a única ou primeira apresentação de mutações nos genes que codificam fatores de transcrição hipofisários.

Quatro tipos de DGHCI que divergem de acordo com a intensidade da deficiência hormonal e o modo de herança já estão bem estabelecidos.[3,59]

Tipo IA. É a forma mais grave, tem herança autossômica recessiva e se caracteriza por ausência do GH endógeno. Ocorre em virtude principalmente de grandes deleções no gene do GH (GH1), localizado no cromossomo 17q23. Como o GH nunca foi produzido, mesmo na vida fetal, eles são imunologicamente intolerantes a esse hormônio e, em geral, desenvolvem anticorpos anti-GH (GHAb) após o início de GH recombinante humano (rhGH). A parada do crescimento ocorre dentro de poucos meses após o início do tratamento. Com as novas preparações de GH sintético, o desenvolvimento de anticorpos parece ser menos frequente.[60]

Tipo IB. Forma mais frequente, tem herança autossômica recessiva e cursa com níveis de GH intensamente diminuídos. Resulta de mutações no GH1 e no gene do GHRH-R, localizado no cromossomo 7 p14. Os pacientes não desenvolvem GHAb e respondem bem à terapia com rhGH.[3,61]

Tipo II. Tem herança autossômica dominante e se apresenta com níveis séricos de GH muito diminuídos. A maioria resulta de mutações que levam à perda do éxon 3 do GH1. Não há desenvolvimento de GHAb e a resposta ao rhGH é satisfatória.[62] Recentemente, foi mostrado que alguns pacientes podem desenvolver posteriormente deficiência de outros hormônios hipofisários.[63]

Tipo III. Trata-se da forma mais rara, com herança ligada ao X e achados clínicos complexos. Em algumas famílias, está associada à agamaglobulinemia.[64]

Mutação do receptor do GHRH-R, causando nanismo familiar, foi relatada em 1998, no interior de Sergipe (Itabaianinha). Os "anões de Itabaianinha" são homozigotos para uma mutação tipo *splicing* no início do íntron 1 do gene do GHRH-R, com uma substituição de guanina por adenina.[65] Essa mutação impede a formação do RNA mensageiro do GHRH-R, abolindo completamente sua expressão.[65]

DGH congênita combinada

A DGH congênita combinada (DGHCC) é caracterizada pela alteração da função de dois ou mais hormônios hipofisários. Os defeitos genéticos mais comumente envolvidos na DGHCC incluem mutações no *PROP1*, *POU1F1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *GLI2* e *SOX3*. Mutações do *POU1F1* e *PROP1*, que são fatores de transcrição tardios na organogênese hipofisária, são responsáveis por um fenótipo específico, caracterizado por deficiências hormonais múltiplas sem achados extra-hipofisários relevantes; enquanto o fenótipo de pessoas com mutações nos fatores de transcrição precoces, como HESX1 e GLIC2, pode apresentar manifestações extra-hipofisárias, incluindo pan-hipopituitarismo com defeitos craniofaciais, como a displasia septo-óptica, ou holoprosencefalia.[64]

A displasia septo-óptica é uma condição muito heterogênea que envolve um fenótipo variável de hipoplasia do nervo óptico, anormalidades da linha média do cérebro e hipoplasia hipofisária. A DGH pode ocorrer de maneira isolada ou em combinação com deficiência de gonadotrofinas, hormônio tireoestimulante (TSH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O diagnóstico de displasia septo-óptica deve ser considerado em crianças com crescimento deficiente associado à nistagmo ou comprometimento visual.[66,67] A maioria dos casos é esporádica; mutações nos genes *HESX1*, *SOX1* e *SOX2* são descritas nas formas familiares.[3]

Muito raramente, DGH e hipopituitarismo resultam da ausência congênita da hipófise, que ocorre com padrão autossômico recessivo. A sela túrcica é rasa ou se encontra ausente.[3]Também são raras as mutações no gene do GH que resultam na síntese de moléculas anômalas de GH (antagonistas ou bioinativas).[68] No estudo KIGS, as malformações

congênitas mais associadas à DGH foram a sela túrcica vazia (37%) e a displasia septo-óptica (24%).[69] A RM nos pacientes com DGH isolada ou combinada mostram achados variáveis como hipoplasia isolada da hipófise, neuro-hipófise ectópica, interrupção da haste hipofisária ou até mesmo hipófise normal.[70]

Novas causas de DCHH

Mutações no *PROKR2* têm sido identificadas em pacientes com DGHCC, incluindo displasia septo-óptica, sugerindo um papel da via PROK2 no desenvolvimento hipofisário. Foram também identificadas mutações no gene *ARNT2,* que codifica o translocador nuclear 2 do receptor aril-hidrocarboneto com quadro de DGHCC, microcefalia, perda visual e outras anomalias congênitas.[64,71] No Quadro 18.5 está descrita a maioria dos genes associados à DGH isolada ou combinada identificados até o momento, as características clínicas, o modo de herança, as deficiências hormonais encontradas e o aspecto da hipófise anterior e posterior na RM.

DGH adquirida

A DGH pode ser secundária a lesões do SNC que incluem tumores, infecções, processos infiltrativos, radioterapia e trauma. Entre os tumores, o craniofaringioma é a neoplasia mais comum na área hipotálamo-hipofisária em crianças. Raramente, DGH também pode ser de origem autoimune (p. ex., hipofisite linfocítica).[58] No estudo KIGS, 76% das crianças com DGH tinham causa adquirida. As principais etiologias foram: craniofaringioma (24%), outros tumores do SNC (30%), leucemia (16%), histiocitose (3,5%), traumatismo (3%) e infecções do SNC (1%).[69]

Manifestações clínicas da DGH

O quadro clínico depende de idade de início, etiologia e gravidade da deficiência hormonal. Nos casos de DGH congênita, o peso e a estatura se apresentam normais no nascimento. A VC diminui, geralmente, a partir dos primeiros anos de vida, levando à baixa estatura proporcional, com retardo da idade óssea, que costuma ser equivalente ao atraso da idade estatural. A VC situa-se, em média, na metade da taxa normal.[6,67,72-75]

Os achados físicos mais característicos dos casos de DGH congênita grave são: fronte proeminente, base nasal achatada e mandíbula pequena, que proporcionam aparência imatura e arredondada à face (fácies de anjo querubim ou de boneca) (Figura 18.8). Podem também estar presentes implantação anômala dos dentes permanentes e voz fina e aguda, além de peso excessivo, com aumento da gordura no tronco (ver Figura 18.8). A microfalia (pênis com comprimento < 2 DP para a idade) pode ocorre na DGH isolada ou associada à deficiência de gonadotrofinas. A puberdade geralmente é atrasada mesmo sem deficiência de gonadotrofinas. No entanto, esses dados clínicos podem não estar presentes em muitos pacientes. Deve-se cogitar DGH congênita em todo recém-nascido ou lactente jovem que se apresente com nistagmo congênito, hipoglicemia e/ou icterícia prolongada por acúmulo de bilirrubina direta. A hipoglicemia tende a ser mais acentuada se houver deficiência de ACTH associada.[13,58,67,75]

Quando investigar a DGH

A avaliação para DGH em uma criança com baixa estatura só deve ser iniciada após a exclusão de outras potenciais causas de crescimento deficiente, como hipotireoidismo, desnutrição e outras doenças sistêmicas crônicas. Condições predisponentes podem ser irradiação craniana, traumatismo craniano, infecção do SNC, consanguinidade e/ou um membro com DGH na família. Dados indicativos são VC subnormal, declínio progressivo no percentil da altura e retardo na idade óssea, além dos sinais clínicos anteriormente descritos.[3,75]

As recomendações do consenso da Growth Hormone Research Society (GRS) para iniciar investigação imediata de DGH, após exclusão de outras potenciais causas de baixa estatura, estão resumidas no Quadro 18.6.[76]

Como diagnosticar a DGH

A maneira adequada para firmar o diagnóstico de DGH permanece controversa. Em geral, baseia em cuidadosa avaliação auxológica e na avaliação adequada do sistema GH-IGF-1.

Dosagem sérica de IGF-1 e IGFBP-3

IGF-1 e IGFBP-3 podem ser utilizados como triagem inicial da DGH, mas é importante saber interpretá-los de forma adequada, pois seus níveis séricos podem estar baixos ou dentro do limite da normalidade e níveis normais não excluem DGH. Na suspeita clínica de DGH quando a concentração de IGF-1 e/ou IGFBP-3 estiverem abaixo de –1 DP do esperado

para a idade, testes de estímulo para o GH devem ser realizados. Contudo, é muito importante que sejam descartadas outras doenças que levam à redução dos níveis de IGF-1, como hipotireoidismo, desnutrição, DM descompensado e doença hepática crônica.[67,75,76] Em contrapartida, se os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 estiverem > 1 DP do esperado para a idade, é pouco provável que DGH esteja presente.[67,75] Metanálise recente mostrou que ambos, IGF-1 e IGFBP-3, têm baixa sensibilidade (66 e 49%, respectivamente) e alta especificidade (69 e 79%, respectivamente) no diagnóstico de DGH.[77]

Dosagem sérica do GH

Avaliação da produção hipofisária de GH é problemática, devido ao seu padrão pulsátil fisiológico. Amostras de GH obtidas ao acaso não são úteis, exceto quando os níveis do hormônio estão elevados, o que pode ocorrer como resultado do estresse decorrente da venopunção. Portanto, utiliza-se a dosagem do GH após a estimulação provocativa com estímulos fisiológicos (exercício, jejum ou sono) ou agentes farmacológicos (insulina, clonidina, arginina, L-DOPA e glucagon etc.). Esses vários estímulos provocam liberação de GHRH, suprimem a somatostatina ou agem dos dois modos, simultaneamente (Quadro 18.7).[3,75,76] Os testes de estímulo são classicamente divididos em testes de triagem (exercício, jejum, levodopa e clonidina) – caracterizados por fácil administração, baixa toxicidade e baixo risco – e testes definitivos (arginina, insulina e glucagon). A dosagem do GH após atividade física (p. ex., subir escadas, ergometria) está praticamente abolida devido à sua baixa sensibilidade.[3,68] Para o diagnóstico da DGH, recomenda-se a realização de dois testes: um teste inicial de triagem e um teste mais potente. Em pacientes com doenças do SNC definida, múltiplas deficiências hormonais, história de irradiação ou defeito genético, geralmente um teste é suficiente.[67]

Para confirmar a DGH, os pacientes precisam ter resposta inadequada em pelo menos dois testes, ou resposta inadequada em um teste se houver alteração em exame de imagem. O teste de tolerância à insulina (ITT) é considerado o padrão-ouro.[3,68] No nosso serviço, utilizamos o teste da clonidina como triagem inicial. Caso a resposta do GH seja considerada normal e a suspeita de DGH permaneça, realizamos o ITT. Se a resposta do GH for baixa no teste da clonidina, realizamos a RM de sela túrcica, seguida do ITT, caso haja suspeita de múltiplas deficiências hormonais. Em crianças próximas ao início da puberdade ou no estágio inicial da puberdade, costuma-se administrar esteroides sexuais antes desses testes (estrógenos conjugados, 2 mg VO nas duas noites anteriores ao teste em ambos os sexos) ou testosterona depot IM (100 mg IM, 1 semana antes do teste, em meninos), com o objetivo de aumentar a sensibilidade do teste e, assim, diminuir as falsas respostas subnormais, frequentes no período peripuberal.[75,78] Os testes de estímulo devem ser monitorados cuidadosamente por uma equipe experiente. Convulsão por hipoglicemia é o principal risco do ITT; hipotensão e sonolência podem surgir após a administração da clonidina.[13]

Quadro 18.5 Genes associados à deficiência congênita isolada ou combinada de hormônio do crescimento (GH) e suas características clínicas.

Gene	Herança	Deficiências hormonais	Hipófise anterior	Hipófise posterior	Outras características
GH1	Recessiva	DGHCI 1A	↓ ou NL	Tópica	Baixa estatura grave GH sérico indetectável Anticorpos anti-GH
	Recessiva	DGHCI 1B	↓ ou NL	Tópica	Baixa estatura leve a moderada Níveis séricos baixos de GH
	Dominante	DGHCI II	↓ ou NL	Tópica	Baixa estatura leve a moderada Níveis séricos baixos de GH
GHRHR	Recessiva	DGHCI 1B	↓ ou NL	Tópica	Baixa estatura leve a moderada Níveis séricos baixos de GH
POU1F1		DGHCC	↓ ou NL	Tópica	Nenhum

	Dominante ou recessiva				
PROP1	Recessiva	DGHCC	↑ (transitório), ↓ ou NL	Tópica	Nenhum
HESX1	Dominante ou recessiva	DGHCI ou DGHCC	↓	Ectópica	Displasia septo-óptica Níveis séricos baixos de GH
LHX3	Recessiva	DGHCC	↑ (transitório), ↓ ou NL	Tópica	Perda auditiva neurossensorial, rotação cervical limitada, coluna cervical curta
LHX4	Dominante ou recessiva	DGHCC	↓	Tópica	Anormalidades cerebelares, insuficiência cardíaca
SOX3	Ligada ao X	DGHCI ou DGHCC	↓	Ectópica	Déficit intelectual Níveis séricos baixos de GH Agamaglobulinemia
OTX2	Dominante	DGHCC	↓	Ectópica	Anoftalmia, microftalmia, retardo no desenvolvimento, anormalidades cerebelares, Wolff-Parkinson-White
GLI2	Dominante	DGHCI ou DGHCC	↓	Ectópica/NV	Polidactilia, HPE, malformações craniofaciais
FGF8	Recessiva	HH, DGHCI ou DGHCC	↑ ou NL	Tópica	DSO, HPE, SK, síndrome de Moebius
FGFR1	Dominante	HH ou DGHCC	NL ou ↓	Ectópica ou tópica	DSO, malformações craniofaciais de linha média, anormalidades do corpo caloso
PAX6	Dominante	DGHCI ou DGHCC	↓	Tópica	Malformações craniofaciais de linha média, anormalidades oftalmológicas
GLI3	Dominante	DGHCI ou DGHCC	A ou ↓	Tópica	Síndrome de Pallister-Hall
ARNT2	Recessiva	DGHCC	↓	Tópica	Anormalidades cerebrais, oculares, renais e do trato urinário, anormalidades do corpo caloso
CDON	Dominante	DGHCC	A	Tópica ou ectópica	HPE, exposição maternal ao etanol piora o fenótipo
GPR161	Recessiva	DGHCI ou DGHCC	↓	Ectópica	–

IGSF1	Ligada ao X	DGHCC	NL	Tópica	Macrorquidismo, prolactina indetectável
PROKR2	Dominante ou recessiva	HH, DGHCI ou DGHCC	NL ou ↓	Tópica ou ectópica	DSO, doença de Hirschsprung
TGIF1	Dominante	DGHCC	↓	Ectópica	HPE, malformações craniofaciais de linha média
PROK2	Dominante	DGHCC	NL	Ectópica	Digênico, hipogonadismo hipogonadotrófico
TCF7L1	Dominante	DGHCI	↓	NV	DSO
RNPC3	Recessiva	DGHCI	↓	Tópica	BE grave GH sérico indetectável

DGHCI: deficiência de GH congênita isolada; DGHCC: deficiência de GH congênita combinada; HH: hipogonadismo hipogonadotrófico; DSO: displasia septo-óptica; HPE: holoprosencefalia; SK: síndrome de Kallmann; NV: não visualizado; NL: normal. Adaptado de Vasques et al., 2019.[72]

Os valores de referência para esses testes podem variar, e devem ser feitos acordo com o ensaio utilizado e com a faixa etária do paciente. Picos de GH < 5 ng/mℓ (quimioluminescência, imunoensaio fluorimétrico), < 7 ng/mℓ (ensaio imunorradiométrico [IRMA]) < 10 ng/mℓ (radioimunoensaio [RIA]), em crianças com características clínicas de DGH, são considerados uma resposta indicativa de DGH. Em adultos, picos < 3 ng/mℓ durante o ITT são indicativos de DGH grave.[75,76,79]

Pacientes com baixa estatura e baixa VC, alteração anatômica da região hipotálamo-hipofisária e deficiência de algum outro hormônio hipofisário podem ter o diagnóstico de DGH sem a necessidade de teste provocativo. Grimberg et al.[78] sugerem que o hipopituitarismo congênito pode ser diagnosticado sem testes provocativos em um recém-nascido que, na vigência de hipoglicemia, não atinja a concentração de GH acima de 5 µg/ℓ e tenha deficiência de pelo menos mais um hormônio hipofisário ou alteração na imagem da região hipotálamo-hipofisária.

Os testes de estímulo para o GH têm inconvenientes e limitações entre eles:[3,68,75,76]

- Não são fisiológicos. Nenhum dos testes mimetiza a secreção normal do GH
- A definição de resposta normal é arbitrária
- Pelo menos dois testes provocativos, em dias separados, são necessários para confirmação ou exclusão do diagnóstico da DGH, pois 10% ou mais das crianças sadias não têm pico de GH adequado apenas com um teste de estímulo
- Resposta deficiente do GH ao estímulo pode ocorrer na ausência de doença endócrina, por exemplo, durante a fase de crescimento lento da pré-puberdade
- A reprodutibilidade dos testes é baixa, mesmo quando a concentração do GH é determinada com o mesmo ensaio. Ademais, existe uma grande variabilidade interindividual na resposta de um dia para o outro
- Há uma fraca correlação entre as respostas aos testes e o crescimento, ou seja, crianças com dois testes normais de GH podem ter crescimento inadequado durante o seguimento, ao passo que aquelas com dois testes alterados podem, em casos eventuais, crescer adequadamente
- Existe grande variabilidade nos ensaios. A característica do método laboratorial (calibradores, diluentes, anticorpos monoclonais ou policlonais) e a heterogeneidade molecular do GH no sangue periférico são fatores adicionais que contribuem para que os níveis de GH de uma mesma amostra de sangue mostrem-se com valores bastante diversos, quando dosados em diferentes laboratórios
- São caros, desconfortáveis e com riscos de efeitos colaterais importantes.

A

B

Figura 18.8 Manifestações da deficiência de hormônio do crescimento (DGH) congênita. **A.** Fronte proeminente, rosto triangular, base nasal achatada. **B.** Face triangular e fronte proeminente. **C.** Na DGH congênita ou adquirida, gordura acumulada em tronco.

Quadro 18.6 Critérios para investigação imediata de deficiência de hormônio do crescimento (DGH).

- Baixa estatura grave, definida como altura > 3 DP abaixo da média
- Altura > 2 DP abaixo da média da altura dos pais
- Altura > 2 DP abaixo da média, associado à VC abaixo do percentil 10 para sexo e idade cronológica durante 1 ano
- Decréscimo no DP da altura de mais de 0,5 durante 1 ano, em crianças cuja idade seja > 2 anos
- Na ausência de baixa estatura, VC abaixo do percentil 10 para sexo e idade cronológica durante 1 ano ou abaixo do percentil 25 por 2 anos
- Evidências de lesão intracraniana
- Sinais de deficiência múltipla de hormônios hipofisários.
- Sintomas neonatais de DGH

DP: desvio padrão; VC: velocidade de crescimento. Adaptado de Growth Hormone Research Society, 2000.[76]

Portanto, o melhor parâmetro na avaliação da criança com crescimento inadequado é a história clínica detalhada, análise cuidadosa da altura e VC ao longo do tempo e a avaliação do prognóstico de altura final. Os testes de GH, embora continuem sendo importantes na abordagem laboratorial, não devem ser vistos como o único fator decisivo para tratar ou não uma criança com rhGH.[75,76]

Exames de imagem

Exames de imagem do crânio e da sela túrcica estão sempre indicados quando os testes de estímulo para GH forem alterados ou mesmo quando considerados normais, mas permanece forte suspeita clínica da DGH. A RM é o método radiológico padrão-ouro para avaliação da região hipotálamo-hipofisária (Figura 18.9).[58,80]

Pacientes com DGH congênita, geneticamente determinada ou idiopática, podem apresentar-se com hipófise normal ou hipoplásica sem anormalidades anatômicas do hipotálamo ou da haste hipofisária, distopia hipofisária (falha de conectividade entre os lobos anterior e posterior da hipófise com hipoplasia da adeno-hipófise, ectopia da neuro-hipófise e afilamento da haste), agenesia da hipófise ou adeno-hipófise aumentada. A DGHCI é mais comumente observada na primeira categoria, enquanto DGHCC ocorre nas três últimas. A sela vazia primária é relatada em 10% dos pacientes com DGHCI.[58,81]

As alterações hipofisárias podem estar também associadas a outras malformações do SNC, como displasia septo-óptica, disgenesia do corpo caloso, holoprosencefalia e malformação de Chiari. Alargamento da adeno-hipófise pode ocorrer em pacientes com mutações do PROP1.[58]

Longui et al.[82] desenvolveram um protocolo de RM chamado FAST-RM, no qual não é utilizado contraste ou sedação, dura em torno de 3,5 minutos e consegue identificar o sinal de neuro-hipófise ectópica em pacientes com DGH. Propõem mudança na sequência de exames para investigação da DGH, iniciando por FAST-RM. Se alterada, realiza-se apenas um teste de estímulo para confirmação diagnóstica; se normal, prossegue-se com a investigação conforme descrito anteriormente neste capítulo.

■ *Insensibilidade ao GH*

A síndrome da IGH primária é um grupo de distúrbios hereditários, em que há ausência ou diminuição dos efeitos biológicos do GH, apesar de produção e secreção normais por anormalidades no GHR. Caracteriza-se por crescimento deficiente e níveis circulantes normais ou aumentados de GH. O modelo clássico ocorre nos pacientes com a síndrome de Laron, causada por mutações no gene do GHR.[83,84] A IGH pode ocorrer também por mutações na via pós-receptor de GH.[85] IGH secundária é uma condição adquirida e, em sua etiologia, estão incluídos desnutrição, doença renal crônica, DM1 descompensado, anticorpos contra o GH, entre outros.[86]

Epidemiologia

A antropologia genética da IGH primária é bastante curiosa, e sua localização étnica/geográfica permanece inexplicada. Entre os pacientes, 90% são oriundos do Oriente Médio, região mediterrânea ou península índica. De 230 pacientes com origem étnica relatada, 65% são de origem semítica, inclusive árabes e judeus orientais, além de convertidos (judeus espanhóis que se converteram ao catolicismo durante a Inquisição). A maior coorte de pacientes com IGH causada por deficiência do GHR provém do Equador (71 pacientes, de 52 famílias), todos de origem judaica (judeus orientais ou convertidos).[83] No Brasil, até o momento, há 21 casos descritos na literatura.[87]

Quadro 18.7 Principais testes de estímulo de secreção do hormônio do crescimento (GH).

Estímulo	Ação	Procedimento	Tempo de coleta	Comentários
Clonidina	Receptores alfa-adrenérgicos	0,1 a 0,15 mg/m^2 de área corporal VO	0, 30, 60 e 90 min	Sonolência, astenia e hipotensão postural habitualmente fugaz
Arginina	Receptores alfa-adrenérgicos (liberação de GHRH)	0,5 g/kg (máximo: 30 g) infusão IV de arginina a 10% em solução salina isotônica, durante 30 min	0, 30, 45, 60, 90 e 120 min	Realizar com cautela em pacientes com doenças renais ou hepáticas graves
Insulina	Supressão da somatostatina – Receptores alfa-adrenérgicos	0,05 a 0,1 unidade/kg de insulina regular IV (na de pan-hipopituitarismo, usar 0,05 U/kg)	0, 15, 30, 45, 60 e 90 min	Risco de hipoglicemia grave; inadequado em pacientes com epilepsia, doença cardíaca

				Para interpretação do teste, é necessário que ocorra glicemia ≤ 40 mg% ou < 50% do valor basal
Glucagon	Receptores alfa-adrenérgicos	0,03 mg/kg IM (máx. de 1 mg)	0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 min	Podem ocorrer náuseas e, eventualmente, vômitos
L-DOPA	Receptores alfa-adrenérgicos	10 mg/kg VO (máx. de 500 mg)	0, 30, 60, 90 e 120 min	Baixa sensibilidade; melhor em combinação com outros estímulos Podem ocorrer náuseas, vômitos e cefaleia

VO: via oral; IV: via intravenosa; IM: via intramuscular. Adaptado de Growth Hormone Research Society, 2000;[76] Backeljauw et al., 2014.[13]

Manifestações clínicas

Nos casos de IGH por mutação no GHR, além da baixa estatura importante (4 a 10 DP abaixo da altura média normal), os pacientes apresentam anormalidades faciais características, tais como face pequena, triangular ou arredondada, fronte proeminente e base nasal achatada (Figura 18.10), micropênis na infância e retardo puberal, mas a função reprodutiva é normal (Quadro 18.8).[83]

Alterações laboratoriais

A combinação de níveis baixos de IGF-1 e IGFBP-3 com aumento das concentrações séricas de GH é altamente sugestiva do diagnóstico de IGH. Para a confirmação diagnóstica, realiza-se o teste de geração de IGF-1, que demonstra resposta inadequada do IGF-1 à administração do rhGH.[88]

■ *Insensibilidade ao IGF-1*

Pacientes podem apresentar ainda resistência ao IGF-1 como causa de baixa estatura devido a mutações heterozigotas no gene do receptor do IGF-1 (IGF-1R). Diferentemente dos pacientes com DGH, apresentam marcante restrição de crescimento intrauterino (RCIU), nascem PIG e frequentemente apresentam microcefalia. A insensibilidade ao IGF-1 devido a mutações nulas homozigotas do gene do receptor do IGF-1 (IGF-1R), IGF-1R é letal em camundongos e, provavelmente, em humanos. Já mutações homozigotas com diminuição da sinalização de receptores podem ser compatíveis com a vida em humanos. Por outro lado, indivíduos com mutações heterozigotas do gene do IGF-1R geralmente apresentam baixa estatura leve a moderada, proporcionada, microcefalia e graus variáveis de falha de crescimento intrauterino e pós-natal, com níveis de IGF-1 e IGFBP-3 na faixa normal superior ou francamente elevados.[90]

■ *Hipotireoidismo*

Nenhuma outra deficiência endócrina tem efeito tão profundo no crescimento quanto o hipotireoidismo. Quando grave, pode cessar completamente o crescimento pós-natal.[91] Com frequência, pode haver também retardo puberal, raramente ocorre puberdade precoce incompleta, e retardo na idade óssea é um achado marcante.[92]

Hipotireoidismo representa uma importante causa de baixa resposta do GH aos testes de estímulos. Por isso, deve ser sempre pesquisado e, se presente, tratado antes da realização do teste.[13,91]

■ *Hipercortisolismo*

A síndrome de Cushing deve ser suspeitada em toda criança com ganho de peso excessivo e crescimento deficiente (Figuras 18.11 e 18.12). O excesso de glicocorticoides em crianças, seja por síndrome de Cushing endógena ou por terapia

crônica com glicocorticoide (GC), causa redução na VC secundária à diminuição na secreção e função do GH e também por efeito direto na placa de crescimento.[93]

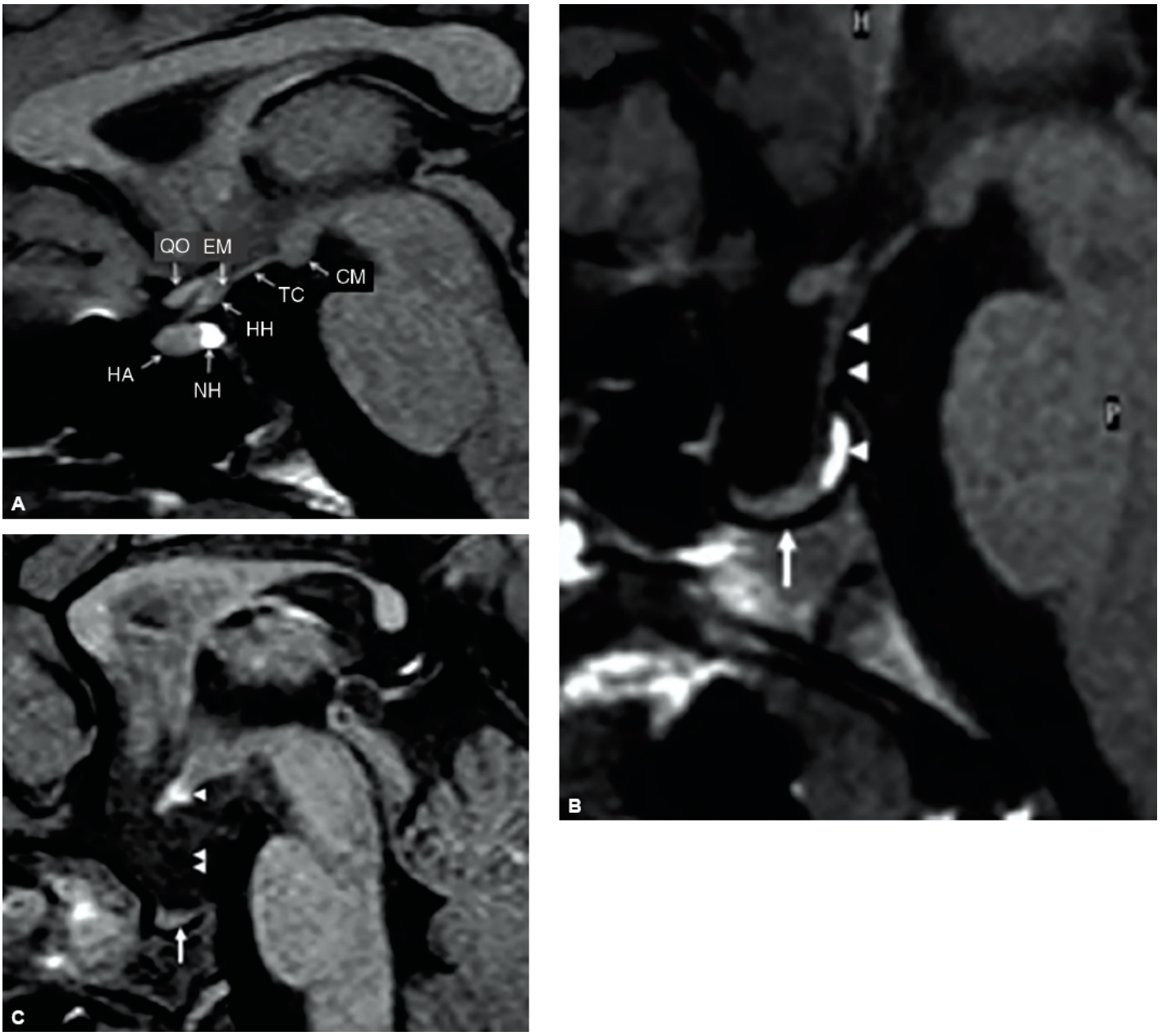


Figura 18.9 A. Imagem normal da região hipotálamo-hipofisária. QO: quiasma óptico; EM: eminência média; CM: corpos mamilares; TC: tubérculo *cinerium*; HH: haste hipofisária; NH: neuro-hipófise; HA: hipófise anterior. **B.** Hipoplasia da adeno-hipófise (*seta*), com neuro-hipófise normal (*ponta de seta*) e haste hipofisária normal (*ponta de seta dupla*). **C.** Hipoplasia da adeno-hipófise (*seta*), neuro-hipófise ectópica localizada ao nível da eminência média (*ponta de seta*); haste hipofisária não visualizada (*ponta de seta dupla*). (Adaptada de Maghnie et al., 2013.)[81]

No caso de crianças que necessitem de terapia crônica com GC, algumas medidas podem ser úteis para minimizar seu efeito sobre o crescimento: usar o GC durante o menor tempo possível; usar fármacos de ação curta (p. ex., prednisona, em vez de dexametasona), se possível, em dias alternados; dar preferência a glicocorticoides administrados por via inalatória, que têm menor efeito sistêmico.[94]

■ *Diabetes melito*

Tem sido demonstrado que o controle metabólico e a duração do DM1 podem influenciar no padrão de crescimento linear das crianças e a estatura final.[95] Pacientes com DM1 apresentam alterações no eixo GH–IGF-1 caracterizadas por redução de IGF-1 e IGFBP-3, hipersecreção de GH pela falta do *feedback* negativo do IGF-1 e aumento nos níveis de IGFBP-1, que inibe a bioatividade do IGF-1.[95,96]

Estudos mostram menores níveis de IGF-1 em crianças com níveis maiores de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e aumento dos níveis circulantes de IGF-1 após a melhora do controle glicêmico.[97]

■ *Diabetes insípido*

Diminuição da VC, baixo peso e baixa estatura podem resultar da preferência da criança por água, limitando a ingestão de alimentos líquidos ou sólidos mais calóricos ou por DGH associada.[98]

■ *Pseudo-hipoparatireoidismo*

O pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) é uma síndrome rara caracterizada por defeitos moleculares que diminuem a atividade da subunidade alfa da proteína Gs, causando resistência ao paratormônio (PTH) e, em alguns casos, a outros hormônios. Laboratorialmente, manifesta-se por hipocalcemia, hiperfosfatemia e níveis elevados de PTH. Os tipos 1A e 1C são também caracterizados por osteodistrofia hereditária de Albright (AHO), que inclui ossos metacarpianos curtos, face arredondada, fechamento precoce da placa de crescimento, baixa estatura e ossificações ectópicas. Em alguns pacientes, as características físicas da AHO podem estar na ausência de resistência hormonal (pseudopseudo-hipoparatireoidismo).[99]

Quadro 18.8 Aspectos clínicos da insensibilidade ao hormônio do crescimento (IGH) primária.

Crescimento e puberdade
• Peso normal ao nascimento; comprimento normal ou baixo ao nascimento
• Falência de crescimento grave desde o nascimento, com VC em torno de 50% abaixo do normal
• Idade óssea atrasada, mas avançada para a idade altura
• Mãos ou pés pequenos
• Micropênis
• Relação dos segmentos corporais normal para a idade óssea em crianças; anormal nos adultos (diminuição da relação do segmento superior/inferior e da envergadura)
• Atraso puberal, reprodução normal
Características craniofaciais
• Face hipoplásica
• Cabelos finos e esparsos com retração frontotemporal da linha de implantação
• Fronte proeminente
• Cabeça mais normal do que a estatura, dando a impressão de aumento do perímetro cefálico
• Ponte nasal hipoplásica; órbitas rasas
• Sinal do pôr do sol em crianças com idade < 10 anos
• Escleras azuis
• Prolongada retenção da dentição primária; dentes permanentes comprimidos; ausência dos terceiros molares
• Ptose unilateral; assimetria facial
Composição corporal e musculoesquelética
• Voz fina (com alta tonalidade) em todas as crianças e maioria dos adultos

- Pele fina, prematuramente envelhecida
- Limitada extensibilidade do cotovelo
- Crianças com baixo peso para a altura; peso excessivo para a altura na maioria dos adultos; diminuição importante da relação massa magra/massa gorda, em todas as idades
- Densidade mineral óssea baixa

VC: velocidade de crescimento. Adaptado de Rosenbloom, 2000.[89]

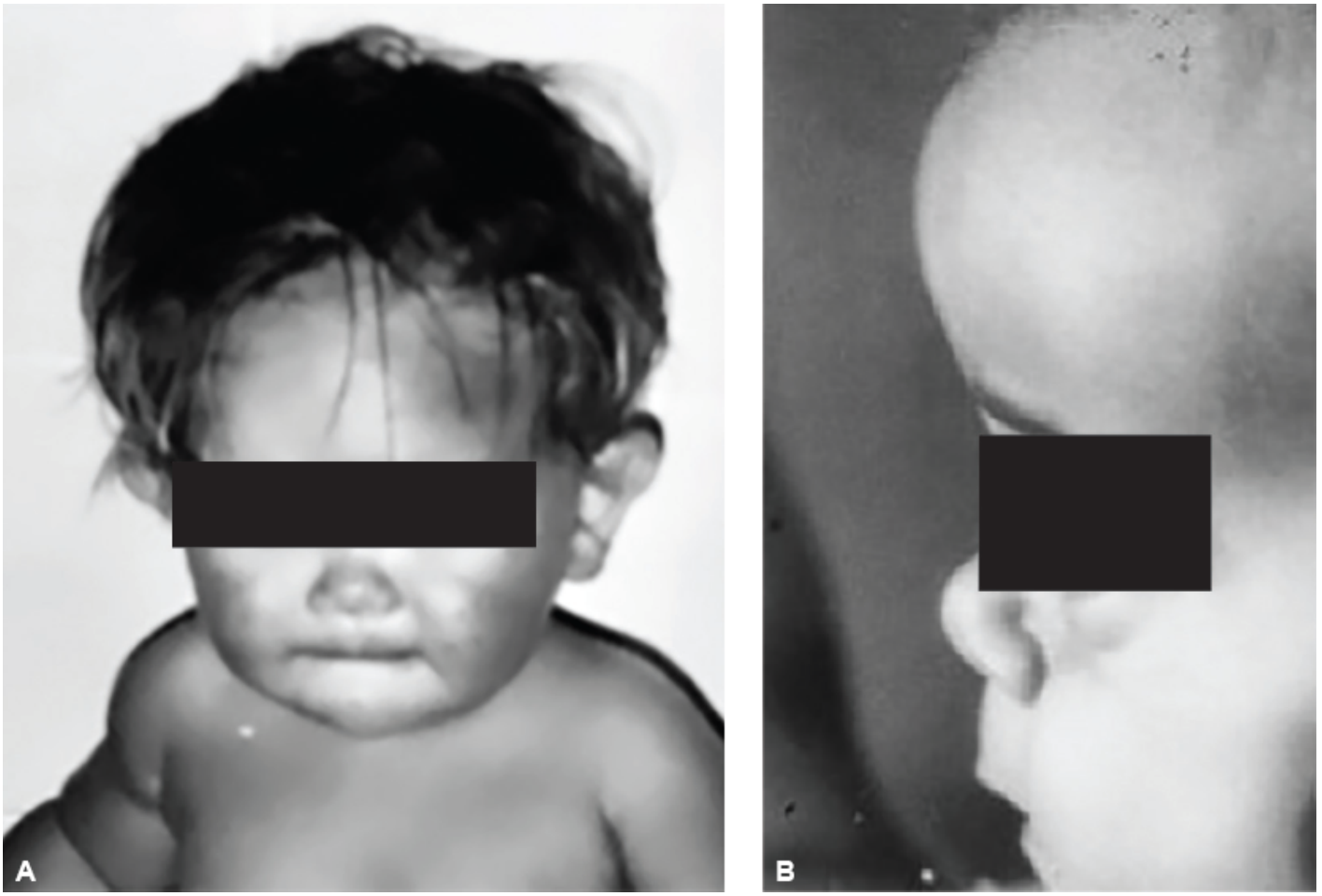


Figura 18.10 Aspectos característicos da síndrome de Laron. **A.** Face pequena, arredondada, fronte proeminente, cabelos finos e rarefeitos e acúmulo de gordura em tronco. **B.** Fronte proeminente e base nasal achatada.

Figura 18.11 Criança de 1 ano e 4 meses de idade, com síndrome de Cushing devido a uso de corticosteroide tópico potente a cada troca de fraldas, em substituição a pomadas de prevenção de assaduras. Além de ganho excessivo de peso e queda nos percentis da curva de crescimento desde os 2 meses de idade, apresentava fácies típica de síndrome de Cushing, com pletora facial, hipertricose e hipertensão arterial.

■ *Distúrbios do metabolismo da vitamina D*

Baixa estatura e crescimento deficiente são características marcantes do raquitismo – distúrbio caracterizado por alteração na mineralização da matriz óssea. Várias causas de raquitismo já foram identificadas e incluem: deficiência ou resistência à vitamina D, disfunção tubular renal, raquitismo hipofosfatêmico relacionado com FGF23, depleção de fósforo, entre outros. Suas principais características clínicas são baixa estatura e deformidades ósseas como geno varo ou geno valgo, rosário raquítico, deformidades na coluna, craniotabes e abertura de fontanelas.[100]

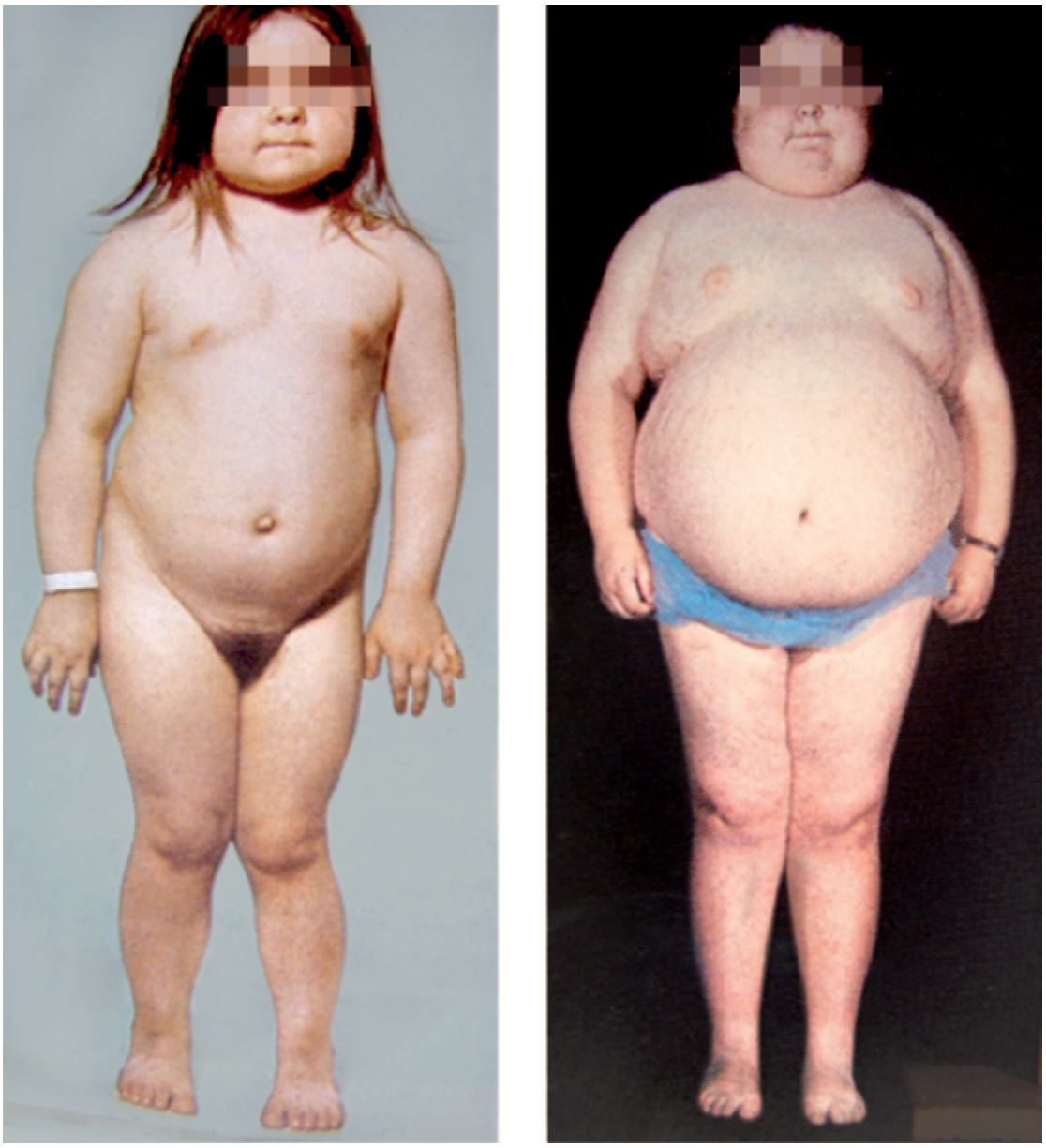


Figura 18.12 A síndrome de Cushing deve ser suspeitada em toda criança com história de ganho ponderal e atraso no crescimento.

Resumo

Baixa estatura é um dos motivos mais frequentes para encaminhamento de uma criança ao endocrinologista. Estima-se que acometa 3 a 5% na população pediátrica, e estão envolvidos diversos fatores (genéticos, familiares, psicossociais, nutricionais e hormonais). Entre as doenças endócrinas, destacam-se a deficiência de hormônio do crescimento (GH), o hipotireoidismo, o hipercortisolismo e a insensibilidade ao GH. No entanto, na prática clínica diária, a baixa estatura de causa endócrina é pouco frequente, e a maioria das crianças avaliadas apresenta baixa estatura idiopática (que vem gradativamente sendo elucidada) ou uma variante do normal. Entre as causas genéticas de baixa estatura em meninas, a mais importante é a síndrome de Turner, a qual deve sempre ser suspeitada, mesmo na ausência de suas alterações fenotípicas características. Na avaliação da criança com baixa estatura, o parâmetro mais importante é a velocidade de crescimento (VC). Entre 3 e 12 anos de idade, ou até o início da puberdade, o crescimento estatural é, em média, de 5 a 6 cm por ano. A investigação de baixa estatura está recomendada para: crianças com estatura < percentil 3; crianças com estatura ≤ 2 DP do potencial familiar; ou aquelas com VC baixa para idade e sexo, independentemente do percentil da estatura. Os testes de estímulo para o GH estão indicados apenas diante da suspeita de deficiência de GH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Argente J. Challenges in the management of short stature. Horm Res Paediatr. 2016; 85:2-10.
2. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res. 2008; 18:89-110.
3. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P et al. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. Endocr Rev. 2014; 35:376-432.
4. Molina PE. Adeno-hipófise. In: Molina PE. Fisiologia endócrina. 4. ed. New York: AMGH; 2014. pp. 49-72.
5. Motta G, Allasia S, Ghigo E et al. Ghrelin actions on somatotropic and gonadotropic function in humans. Prog Mol Biol Transl Sci. 2016; 138:3-25.
6. Yakar S, Liu JL, Stannard B et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96:7324-9.
7. Waters MJ, Kaye PL. The role of growth hormone in fetal development. GH and IGF Res. 2002; 12:137-46.
8. Chard T. Insulin-like growth factors and their binding proteins in normal and abnormal human fetal growth. Growth Regul. 1994; 4:91-100.
9. Donaldson MDC, Gregory JW, Van Vliet G et al. Short stature. In: Practical endocrinology and diabetes in children. 4. ed. London: Wiley-Blackwell; 2019. pp. 71-104.
10. Davies JH, Cheetham T. Investigation and management of short stature. Arch Dis Child. 2014; 0:1-5.
11. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A et al. Pubertal growth of 1,453 healthy children according to age at pubertal growth spurt onset. The Barcelona longitudinal growth study. An Pediatr (Barc). 2018; 89:144-52.
12. Wright CM, CheethamTD. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height. Arch Dis Child. 1999; 81:257-60.
13. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P et al. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling M. Pediatric endocrinology. 4. ed. Philadelphia: Saunders; 2014. pp. 292-404.
14. Marshall WA. Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year. Arch Dis Child. 1971; 46:414-20.
15. Poyrazoğlu S, Günöz H, Darendeliler F et al. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18:171-9.
16. Saenger P, Czernichow P, Hughes I et al. Small for gestational age: short stature and beyond. Endocr Rev. 2007; 28:219-51.
17. Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W et al. Towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for growth failure to the general paediatrician. Horm Res Paediatr. 2019; 91:223-40.
18. Jorge AA, Nishi MY, Funari MF et al. Short stature caused by SHOX gene haploinsufficiency: from diagnosis to treatment. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:765-73.
19. Fredriks AM, van Buuren S, van Heel WJ et al. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. Arch Dis Child. 2005; 90:807-12.
20. Perola M. Genetics of human stature: lessons from genome-wide association studies. Horm Res Paediatr. 2011; 76(Suppl 3):10-1.
21. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. Arch Dis Child. 1970; 45:755-62.
22. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D et al. growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediat. 1994; 125:29-35.
23. De Luca F, Argente J, Cavallo L et al. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001; 14(Suppl 2):953-7.
24. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:804-10.
25. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. BMC Pediatr. 2011; 11:66.
26. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2007; 76:405-10.
27. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017; 177:1-70.
28. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S et al. Turner syndrome: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15:601-14
29. Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25:67-7.
30. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. Am J Med Genet A. 2012; 158A:2700-6.
31. Yamamoto GL, Aguena M, Gos M et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. J Med Genet 2015; 52:413-21.
32. Van der Burgt I, Berends E, Lommen E et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994; 53:187-91.
33. Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. Arch Dis Child. 2011; 96:1156-61.
34. Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. J Assist Reprod Genet. 2009; 26:477-86.
35. Binder G, Seidel AK, Martin DD et al. The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1402-7.
36. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G et al. Prader- Willi syndrome: an uptodate on endocrine and metabolic complications. Rev Endocr Metab Dis. 2019; 20:239-50.
37. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015; 38:1249-63.

38. Griggs JL, Sinnayah P, Mathai ML. Prader-Willi syndrome: from genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments. Neurosci Biobehav Rev. 2015; 59:155-72.
39. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A. 2019; 179:2393-419.
40. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:1.
41. Ramaswami U, Rumsby G, Hindmarsh PC et al. Genotype and phenotype in hypochondroplasia. J Pediatr. 1998; 133:99-102.
42. Ramos Mejía R, Aza-Carmona M, Del Pino M et al. Clinical and radiologic evaluation of an individual with hypochondroplasia and a novel FGFR3 mutation. J Pediatr Genet. 2020; 9:48-52.
43. Jorge AA, Souza SC, Nishi MY et al. SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66:130-5.
44. Belin V, Cusin V, Viot G et al. SHOX mutations in dyschondrosteosis (Leri–Weill syndrome). Nature Genetics. 2018; 19:67-9.
45. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2016; 387:1657-71.
46. M. United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2019 Edition of the Joint Child Malnutrition Estimates. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/nutgrowthdb/jme-2019-key-findings.pdf?ua=1.
47. Baum WF, Schneyer U, Lantzsch AM et al. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002; 110:53-9.
48. Van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. Arch Dis Child. 2004; 89:882-3.
49. Troncone R, Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51(Suppl 3):S137-8.
50. Rinawi F, Assa A, Almagor T et al. Prevalence and predictors of growth impairment and short stature in pediatric-onset inflammatory bowel disease. Digestion. 2019; 13:1-9.
51. Paglialonga F, Felice Civitillo C, Groppali E et al. Assessment of nutritional status in children with chronic kidney disease. Minerva Pediatr. 2010; 62(3):295-306.
52. Costello CL, Gellatly M, Daniel J et al. Growth restriction in infants and young children with congenital heart disease. Congenit Heart Dis. 2015; 10:447-56.
53. El Koofy N, Moawad EMI, Fahmy M et al. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition among Egyptian children with chronic liver diseases: a single institutional cross-sectional study. BMC Gastroenterol. 2019; 19:223.
54. Dhouib NG, Ben Khaled M, Ouederni M et al. Growth and endocrine function in tunisian thalassemia major patients. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2018; 10:e2018031.
55. Bechtold S, Roth J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. Horm Res. 2009; 72(Suppl 1):13-9.
56. Goudouris ES, Segundo GRS, Poli C. Repercussions of inborn errors of immunity on growth. J Pediatr (Rio J). 2019; 95(Suppl 1):49-58.
57. Saitoh H, Kamoda T, Fukushima T. The status of the GH-IGF-1 axis in a child with psychosocial short stature. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003; 16:439-41.
58. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30:705-36.
59. Kyriaki S. Alatzoglou, Emma Alice Webb et al. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: Recent Adv Endocr Rev. 2014; 35:376-432.
60. Cogan JD, Phillips JA 3rd. GH1 gene deletions and IGHD type 1A. Pediatric. Endocrinol Rev. 2006; 3(Suppl 3):480-8.
61. Alba M, Salvatori R. Familial growth hormone deficiency and mutations in the GHRH receptor gene. Vitam Horm. 2004; 69:209-20.
62. Carakushanski M, Whatmore AJ, Clayton PE et al. A new missense mutation in the growth hormone releasing hormone receptor gene in familial isolated GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2003; 148:25-30.
63. Miletta MC, Petkovic V, Eblé A et al. Rescue of isolated GH deficiency Type II (IGHD II) via pharmacologic modulation of GH-1 splicing. Endocrinology. 2016; 157:3972-82.
64. Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30:679-91.
65. Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, de A Barretto ES et al. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:4118-26.
66. Kelberman D, Dattani MT. Septo-optic dysplasia – novel insights into the aetiology. Horm Res. 2008; 69:257-65.
67. Murray PG, Clayton PE. Disorders of growth hormone in childhood. In: De Groot L J et al. (Eds.) Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; updated in Nov 2016.
68. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. Pituitary. 2008; 11:115-20.
69. Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. In: Ranke MB, Wilton P (Eds.). Growth hormone therapy in KIGS: 10 years' experience. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999. pp. 11-20.
70. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J et al. Brain magnetic resonance imaging as first-line investigation for Growth hormone deficiency diagnosis in early childhood. Horm Res Paediatr. 2015; 84:323-30.
71. Webb EA, Al Mutair A, Kelberman D et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natalmicrocephaly, visual and renal anomalies. Brain 2013; 136: 3096-105.
72. Vasques GA, Andrade NLM, Correa FA et al. Update on new GH-IGF axis genetic defects. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:608-17
73. Alatzoglou KS, Turton JP, Kelberman D et al. Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: Genetic screening in a large cohort of patients with congenital isolated growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:3191-9.

74. Birla S, Khadgawat R, Jyotsna VP et al. Identification of novel PROP1 and POU1F1 mutations in patients with combined pituitary hormone deficiency. Horm Metab Res. 2016; 48:822-7.
75. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF et al. Diagnosis, Genetics, and therapy of short stature in children: A Growth Hormone Research Society international perspective. Horm Res Paediatr. 2019; 92:1-14
76. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3990-3.
77. Shen Y, Zhang J, Zhao Y et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. Eur J Pediatr. 2015; 174:419-27.
78. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-i treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-i deficiency. Horm Res Paediatr. 2016; 86:361-97.
79. Felício JS, Janaú LC, Moraes MA et al. Diagnosis of idiopathic GHD in children based on response to rhGH treatment: The importance of GH provocative tests and IGF-1. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:638.
80. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016; 30:737-47.
81. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Häggström M et al. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). Eur J Endocrinol. 2013; 168:211-7.
82. Longui CA, Rocha AJ, Menezes DM et al. Fast acquisition sagittal T1 magnetic resonance imaging (FAST1-MRI): a new imaging approach for the diagnosis of growth hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17:1111-4.
83. Rosenbloom AL. A half-century of studies of growth hormone insensitivity/Laron syndrome: A historical perspective. Growth Horm IGF Res. 2016; 28:46-50.
84. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1031-44.
85. Domené HM, Fierro-Carrión G. Genetic disorders of GH action pathway. Growth Horm IGF Res. 2018; 38:19-23.
86. Storr HL, Chatterjee S, Metherell LA et al. Nonclassical GH insensitivity: characterization of mild abnormalities of GH action. Endocr Rev. 2019; 1(40):476-505.
87. Villela TR, Freire BL, Braga NTP et al. Growth hormone insensitivity (Laron syndrome): report of a new family and review of Brazilian patients. Genet Mol Biol. 2020 [Epub ahead of print].
88. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1031-44.
89. Rosenbloom AL. Physiology and disorders of the growth hormone receptor (GHR) and GH-GHR signal transduction. Endocrine. 2000; 12:107-19.
90. Gkourogianni A, Andrade AC, Jonsson BA et al. Pre- and postnatal growth failure with microcephaly due to two novel heterozygous IGF1R mutations and response to growth hormone treatment. Acta Paediatr. 2020; Feb 9. [Epub ahead of print].
91. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. Arch Dis Child. 2009; 94:33-7.
92. Baranowski E, Högler W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the van Wyk-Grumbach syndrome. Eur J Endocrinol. 2012; 166:537-42.
93. Tack LJ, Tatsi C, Stratakis CA et al. Effects of glucocorticoids on bone: what we can learn from pediatric endogenous Cushing's syndrome. Horm Metab Res. 2016; 48:764-70.
94. Savage MO, Scommegna S, Carroll PV. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. Horm Res. 2002; 58(Suppl 1):39-43.
95. Santi E, Tascini G, Toni G et al. Linear growth in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16:3677.
96. Muñoz MT, Barrios V, Pozo J et al. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. J Pediatr Res. 1996; 39:992-8.
97. Tapanainen P, Käär ML, Leppäluoto J et al. Normal stimulated growth hormone secretion but low peripheral levels of insulin-like growth factor I in prepubertal children with insulin-dependent diabetes mellitus. Acta Paediatr. 1995; 84:646-50.
98. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30:317-28.
99. Mantovani G, Bastepe M, Monk D et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:476-500.
100. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia – proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. Endocr J. 2015; 62: 665-71.

19

Terapia de Reposição de Hormônio do Crescimento na Baixa Estatura | Quando, Como e Por Quanto Tempo?

Margaret Cristina da Silva Boguszewski

INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento humano (GH, do inglês *growth hormone*) é produzido em escala industrial desde meados da década de 1980. Inicialmente liberado para o tratamento da baixa estatura decorrente da deficiência clássica de GH, gradualmente foi sendo aprovado para o tratamento da baixa estatura (BE) de diferentes etiologias,[1,2] como será comentado neste capítulo.

CARACTERÍSTICAS DO GH

O GH representa uma mistura heterogênea de moléculas, sendo a forma predominante a que contém 191 aminoácidos e peso molecular de 22 kDa. É o peptídeo produzido em maior quantidade pela hipófise anterior, e sua secreção é pulsátil; os picos de maior amplitude são observados nas fases 3 e 4 do sono profundo. A secreção hipofisária é controlada por um mecanismo hipotalâmico complexo, representado principalmente pelo hormônio liberador do GH (GHRH, do inglês *growth hormone-releasing hormone*), que estimula a secreção de GH, e a somatostatina, que a inibe.[3,4]

Parte do GH encontra-se ligada com alta afinidade a uma proteína de ligação (GHBP, do inglês *growth hormone-binding protein*), idêntica ao domínio extracelular do receptor do GH. A ação celular do GH desencadeia uma cascata de eventos intracelulares que envolvem proteínas das famílias JAK e STAT. A ação do GH se faz tanto de maneira direta, por ligação aos seus receptores na placa de crescimento, quanto de maneira indireta, por estímulo à produção hepática e tecidual do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). O IGF-1, por sua vez, circula ligado a várias proteínas transportadoras, as IGFBP (do inglês *insulin-like growth factor binding proteins*), e por seus efeitos biológicos por meio de ligação a receptores teciduais específicos. O GH exerce muitas outras funções no organismo além do crescimento ósseo longitudinal, destacando-se sua ação lipolítica e influência sobre composição corporal, e seus múltiplos efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos.[3,4]

ATRASO DO CRESCIMENTO E BAIXA ESTATURA | QUANDO TRATAR?

O crescimento infantil é um processo dinâmico e contínuo que reflete as condições de saúde, nutrição, bem-estar físico e emocional às quais as crianças estão submetidas. Por ser dinâmico e de intensidade variada, está sujeito a interferências mais ou menos intensas. O comprometimento do crescimento pode se manifestar como BE quando a estatura está 2 desvios padrões (DP) ou mais abaixo da média esperada para idade e sexo. É considerada grave se abaixo de –3 DP. Por definição, aproximadamente 3% das crianças saudáveis apresentam BE. Além da estatura, a velocidade de crescimento (VC) em cm/ano mostra a trajetória do crescimento em um período de tempo. Pode indicar patologia se persistir abaixo do 25ºpercentil ou se ocorrer uma desaceleração importante em determinado intervalo de tempo.[5,6]

Diversas doenças podem cursar com diminuição do crescimento e BE (Quadro 19.1).[5,6] O tratamento específico e efetivo da doença de base, na maioria das vezes, leva a uma recuperação do crescimento. Contudo, em algumas situações, a reposição do GH mostra-se benéfica, mesmo quando não há deficiência desse hormônio,[1,2] como comentado a seguir.

Quadro 19.1 Etiologia da baixa estatura.

Idiopática

- Baixa estatura familiar
- Retardo constitucional do crescimento e da puberdade
- Baixa estatura idiopática propriamente dita

Patológica

- Nutricional
  - Desnutrição
  - Doença inflamatória intestinal crônica
  - Doenças disabsortivas
  - Doença celíaca
- Alterações hormonais
  - Hipotireoidismo
  - Deficiência isolada de hormônio do crescimento
  - Pan-hipopituitarismo
  - Excesso de cortisol
  - Puberdade precoce
- Defeitos cromossômicos
  - Síndrome de Turner
  - Síndrome de Down
- Atraso do crescimento intrauterino ou pequeno para a idade gestacional
  - Origem fetal, esporádico
  - Origem materna (tabagismo, hipertensão arterial)
  - Síndromes dismórficas (Russell-Silver, de Lange, Seckel, Dubowitz, Bloom)
- Alterações ósseas
  - Acondroplasia
  - Condrodistrofias
  - Raquitismo
  - Outras
- Alterações metabólicas
  - Mucopolissacaridose
  - Outras doenças de acúmulo
- Doenças crônicas

- Renal
- Hepática
- Cardíaca
- Pulmonar (fibrose cística, asma)
- Hematológica
- Diabetes melito tipo 1 mal controlado
- Infecções crônicas

- Psicossocial
- Induzida por fármacos
  - Glicocorticoides
  - Estrógenos/andrógenos em altas doses
  - Dextroanfetamina

Adaptado de Boguszewski et al., 2011;[2] Boguszewski, 2003.[3]

INDICAÇÕES PARA TERAPIA COM GH

Entre as indicações aprovadas pelas agências reguladoras para a terapia de reposição de GH, incluem-se:

- Deficiência ou insuficiência de GH
- BE em meninas com síndrome de Turner
- Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), sem recuperação espontânea do crescimento pós-natal
- BE idiopática
- Síndrome de Prader-Willi.[2,5]

As características dessas situações patológicas estão mais bem detalhadas no Capítulo 18, *Investigação da Criança com Baixa Estatura*.

Deficiência de GH

A deficiência de GH (DGH) ocorre com uma frequência de 1:3.000 a 1:4.000 nascidos vivos. Além da DGH idiopática, a deficiência pode ter origem congênita (alterações genéticas, deficiência associada a defeitos de linha média e a defeitos estruturais do cérebro) ou adquirida (traumatismo, infecções e tumores do sistema nervoso central, irradiação, entre outras).[7] As manifestações clínicas incluem BE e/ou diminuição da VC, bossa frontal e hipodesenvolvimento dos ossos da face, dentição atrasada e aumento da gordura subcutânea, com diminuição da massa muscular. Quando a DGH está presente desde os primeiros dias de vida, podem ocorrer icterícia, hipoglicemia e micropênis. A idade óssea é atrasada. Em muitos pacientes, a clínica pode não ser tão exuberante, ocorrendo apenas diminuição da VC ou estatura abaixo do alvo familiar.[7,8] Dois testes provocativos com picos de GH < 7 ng/mℓ são habitualmente utilizados para confirmar o diagnóstico, apesar das limitações relacionadas aos testes de GH. A dosagem de IGF-1 e os exames de imagem da região hipotalâmico-hipofisária contribuem para o diagnóstico.[6-8]

Síndrome de Turner

Outra indicação do tratamento com GH, a síndrome de Turner, alteração cromossômica comum nas mulheres (cerca de 50 a cada 100.000 mulheres), acontece como consequência de alterações estruturais ou ausência total do cromossomo X. Além das características dismórficas, a BE e a falência ovariana são as manifestações clínicas mais frequentes na infância e na adolescência.[9,10]

Pequeno para a idade gestacional

A maioria das crianças nascidas PIG, com peso e/ou comprimento ao nascimento 2 DP ou mais abaixo da média esperada para a idade gestacional, apresenta recuperação do crescimento durante os primeiros 2 anos de vida.[11] Entretanto, aproximadamente 10% das crianças nascidas PIG não recuperam o crescimento, apresentando um risco até 7 vezes maior de BE na vida adulta do que aquelas que nasceram com tamanho adequado.[12] A não recuperação do crescimento é considerada multifatorial.[13]

Baixa estatura idiopática

Considera-se baixa estatura idiopática (BEI) quando não se consegue estabelecer uma causa para a diminuição do crescimento. Uma definição amplamente aceita considera: "condição em que a altura do indivíduo está 2 ou mais DP abaixo da altura média para idade, sexo e grupo populacional, sem evidências de doença sistêmica, hormonal, bem como alterações nutricionais ou cromossômicas". O peso ao nascer e o peso atual são adequados e não existe deficiência de GH.[14,15] O retardo constitucional do crescimento e da puberdade (RCCP) e a baixa estatura familiar (BEF) são considerados subcategorias da BEI.[14,15] Na BEF, causa mais comum de déficit de crescimento em nosso meio, a estatura está abaixo de –2 DP, porém é adequada para o potencial genético. A maturação óssea e o desenvolvimento puberal são apropriados para a idade cronológica.[2] É importante o diagnóstico diferencial com as displasias ósseas; além disso, crianças com sinais dismórficos devem ser consideradas para estudos genéticos, incluindo análise dos genes *SHOX* e *ACAN*, entre outros.[2,14,15]

Síndrome de Prader-Willi

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é a forma mais comum de obesidade sindrômica, afetando 1:25.000 nascidos vivos.[16] Na SPW, a obesidade é acompanhada de BE, diminuição da massa magra, hipotonia muscular, déficit cognitivo, alterações comportamentais, características dismórficas e apetite excessivo.[16-18] Genes paternos no braço longo do cromossomo 15 não são expressos, levando às características descritas anteriormente (15q11-q13).[16,18] A baixa estatura é observada em 90% dos pacientes com SPW e provavelmente resulta de deficiência de GH.[16-18]

TERAPIA COM GH | COMO E POR QUANTO TEMPO?

O GH biossintético, produzido com tecnologia de DNA recombinante (rhGH), é amplamente usado no tratamento da BE. Antes do GH biossintético, o tratamento era feito com GH extraído de hipófises humanas. Em 1985, a constatação de que o hormônio extraído de hipófises estava contaminado com material biológico e provocava a doença neurodegenerativa de Creutzfeldt-Jakob interrompeu o seu uso.[4] No mesmo ano, o GH biossintético foi aprovado por autoridades regulatórias de vários países. Desde então, com produção do rhGH em escala industrial, diferentes esquemas terapêuticos para o tratamento da BE resultante das mais variadas causas foram propostos (Quadro 19.2).

Nos EUA, a aprovação do rhGH para o tratamento do nanismo hipofisário foi seguida da aprovação para o tratamento da BE secundária à insuficiência renal crônica em 1993, à síndrome de Turner em 1996, à síndrome de Prader-Willi em 2000, em crianças nascidas PIG em 2001 e da BEI em 2003, além de outras situações. Na Europa, não houve solicitação e aprovação para o tratamento da BEI.[4,19]

Deficiência de GH

A eficácia do tratamento com GH em crianças com DGH está bem estabelecida.[4,5,8] Os objetivos iniciais do tratamento são a normalização do crescimento durante a infância e uma altura adequada na vida adulta. Injeções subcutâneas ao deitar, nas doses de 0,025 a 0,05 mg/kg/dia, podem normalizar o crescimento e corrigir distúrbios metabólicos causados pela falta do hormônio. A dosagem em mg/m^2/dia pode ser considerada para indivíduos com obesidade. O tratamento deve ser iniciado logo que confirmado o diagnóstico, mesmo nos primeiros anos de vida. Alguns fatores contribuem para melhor resposta e para que a altura adulta seja adequada para o potencial genético, entre eles: o início precoce da terapia e o uso regular da medicação; a duração do tratamento; e a altura no início do tratamento e no início da puberdade. Entre os fatores que diminuem a eficácia do tratamento estão: baixo peso ao nascer; diagnóstico tardio; doenças malignas; e irradiação prévia.[5,20,21]

Nas crianças com nanismo hipofisário, é importante avaliar se a deficiência é isolada ou associada a outras deficiências hipofisárias, sendo necessária a reposição adequada dos demais hormônios faltantes. O GH aumenta a conversão do cortisol em cortisona, inativa a conversão de tiroxina (T_4) em tri-iodotironina (T_3), podendo revelar a existência de hipocortisolismo e hipotireoidismo não diagnosticados antes do tratamento. Introdução ou ajustes das doses desses hormônios podem ser necessários.[8]

O monitoramento do tratamento deve ser feito com intervalos de 3 a 6 meses, com ajuste de dose de acordo com ganho de peso e VC. A dosagem de IGF-1 é útil para avaliar a adesão ao tratamento. O monitoramento dos níveis séricos, visando à segurança do tratamento, ainda não está estabelecido.[5,22,23] A ocorrência de efeitos adversos não é frequente, podendo surgir hipertensão intracraniana benigna, ginecomastia pré-puberal, artralgias e edema. Na ocorrência de hipertensão intracraniana, o tratamento deve ser interrompido e posteriormente reiniciado com doses menores e aumento progressivo até atingir a dose adequada ao peso.[5,23]

Além do efeito sobre o crescimento longitudinal, o uso do rhGH em crianças deficientes melhora a composição corporal, com diminuição da massa gorda e aumento da massa magra,[24]além de favorecer a aquisição da massa óssea.[25] Para normalização da composição corporal e do pico de massa óssea de crianças e adolescentes com DGH, é necessário que o tratamento com GH seja mantido mesmo depois que a altura final seja alcançada.[7,26]

Ao atingir a altura adulta, a secreção de GH deve ser reavaliada 1 a 3 meses após a interrupção do tratamento. A dosagem de IGF-1 e um teste provocativo da secreção de GH são recomendados na reavaliação diagnóstica.[27,28] Na presença de deficiência combinada de hormônios hipofisários, a persistência de IGF-1 baixo após a interrupção do tratamento teve sensibilidade de 97,3% e especificidade de 91,6% para detecção de DGH na fase de transição, podendo substituir o teste de tolerância à insulina na confirmação da DGH.[28]

Síndrome de Turner

O tratamento com rhGH na síndrome de Turner é aprovado em vários países, com melhora da altura adulta.[9,10,29] O tratamento deve ser iniciado assim que a velocidade de crescimento diminua ou a altura fique abaixo do 5º percentil para a população. Quanto mais cedo o tratamento, melhor a resposta. A dose recomendada varia de 0,05 a 0,07 mg/kg/dia.[9,10,30] O tratamento iniciado precocemente permite que a puberdade seja induzida em idade habitual. Embora estudos tenham demonstrado ganhos de até 15 cm na altura adulta com o tratamento, uma metanálise recente demonstrou ganhos mais modestos, de até 7 cm. A resposta menos intensa está ligada a fatores como início tardio do tratamento, entre outros.[9,10]

Quadro 19.2 Tratamento com hormônio do crescimento (GH) na baixa estatura: quando, como e por quanto tempo tratar?

Condição	Quando?	Como? (Dose diária)	Por quanto tempo?
Deficiência de GH	Ao diagnóstico	0,025 a 0,05 mg/kg	Altura final Reteste na fase de transição à vida adulta
Síndrome de Turner	Diminuição da VC e/ou estatura < 5º P	0,05 a 0,07 mg/kg	Altura final
Pequeno para a idade gestacional	Idade > 2 anos Estatura < –2 DP VC < 50º P	0,045 mg/kg (0,06 mg/kg se altura ≤ 3 DP sem ajuste por peso, até atingir 0,045 mg/kg)	Altura final
Baixa estatura idiopática	Estatura < –2 DP VC < 50º P	0,045 mg/kg ou mais, com ajuste pelo IGF-1	Altura final
Síndrome de Prader-Willi	Antes da obesidade ou no diagnóstico	0,5 a 1,0 mg/m^2	Altura final Vida adulta (?)

VC: velocidade de crescimento (cm/ano); P: percentil; DP: desvio padrão; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.

Crianças PIG

O tratamento com GH está indicado para crianças nascidas PIG com BE após os 2 anos de idade, uma vez que a recuperação espontânea do crescimento comumente ocorre até essa idade.[13,31] Na Europa, o tratamento é autorizado para crianças com mais de 4 anos de idade. As doses recomendadas são de 0,48 mg/kg/semana (cerca de 0,06 mg/kg/dia) nos EUA, e 0,24 (cerca de 0,03 mg/kg/dia) a 0,48 mg/kg/semana na Europa. No consenso latino-americano, a dose recomendada é de 0,33 mg/kg/semana (cerca de 0,045 mg/kg/dia), com ajuste da dose pelo ganho de peso. A dose de 0,48 mg/kg/semana deve ser reservada para crianças com estatura abaixo de –3 DP. Nesse caso, não é feito o ajuste da dose pelo ganho de peso até que a dose atinja 0,33 mg/kg/semana. A partir daí, passa a ser feito o ajuste pelo peso. A resposta ao tratamento é dose-dependente.[32]

Poucos estudos fornecem informações sobre estatura final, e o efeito dose-dependente diminui durante o tratamento.[33,34] A terapia não depende da secreção de GH e pode ser mantida até a altura final ou quando houver satisfação com a altura alcançada. Cuidado especial deve ser dado a esse grupo de pacientes, bastante heterogêneo, uma vez que o nascimento PIG pode ser manifestação de alguma síndrome em que o tratamento seja contraindicado (p. ex., na síndrome de Bloom, caracterizada por quebras cromossômicas).[35]

Baixa estatura idiopática

O uso do rhGH para tratamento da BEI foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para crianças com altura abaixo de – 2,25 DP para idade e sexo, sem deficiência de GH, e VC que não possibilite recuperação espontânea da altura.[14] A dose recomendada, em diferentes estudos, varia de 0,3 a 0,7 mg/kg/semana, com ajustes pela resposta clínica e concentrações séricas de IGF-1. Recomenda-se reduzir a dose de GH se os níveis de IGF-1 estiverem acima de +2 DP.[5,14,15] Em uma metanálise, Finkelstein et al.[36] analisaram os resultados obtidos em 53 publicações sobre o uso de GH na BEI. As publicações faziam referência a dez estudos clínicos com grupos-controle e a 28 estudos sem grupo-controle, em um total de 1.089 crianças avaliadas. Observaram aumento da VC durante o primeiro e o segundo ano de tratamento, melhora no DP da estatura durante o período de uso do GH e melhora na altura adulta. Nos estudos que relataram a altura adulta, após um tempo médio de 5,3 anos de tratamento, os jovens tratados ficaram, em média, 5 a 6 cm mais altos que os não tratados. A altura média alcançada foi de 166,3 cm para os homens e 153,3 cm para as mulheres, semelhante a outra revisão sistemática.[37,38]

Síndrome de Prader-Willi

O tratamento com rhGH na síndrome de Prader-Willi não é indicado apenas pela deficiência de GH e BE, mas também pelos efeitos metabólicos e sobre o desenvolvimento geral. O tratamento tem efeitos benéficos sobre a composição corporal, com aumento da massa magra e diminuição da massa gorda, melhora do desempenho motor, favorecendo a realização de atividade física, e melhora da capacidade cognitiva e da fala.[16-18]

O início do tratamento é recomendado a partir dos primeiros anos de vida, antes mesmo do surgimento da obesidade. Havendo obesidade, a dose deve ser calculada pela superfície corporal, iniciando com 0,5 mg/m^2/dia com ajustes a cada 3 a 6 meses até atingir 1,0 mg/m^2/dia. O tratamento deve ser continuado até alcançar a altura final.[16-18] O tratamento é bem tolerado.

SEGURANÇA DO TRATAMENTO

O tratamento com rhGH é considerado seguro. Entretanto, é preciso haver vigilância constante e acompanhamento mesmo após a interrupção do tratamento.[5,6,38]

Resumo

A principal indicação para o tratamento com rhGH é a deficiência de hormônio do crescimento. Resultados favoráveis foram observados em meninas com baixa estatura por síndrome de Turner, em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional sem recuperação espontânea do crescimento, em pacientes com baixa estatura idiopática e na síndrome de Prader-Willi. O tratamento é bem tolerado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. J Pediatr. 2014; 164(Suppl 5):S1-14.

2. Boguszewski MCS, Schmitt-Lobe MC, Kohara SK. Baixa estatura. In: Graf H, Clapauch R, Lyra R (Eds.). Proendócrino, Ciclo 2, Módulo 3. Porto Alegre: Artmed – Panamericana; 2011. pp. 61-93.
3. Boguszewski CL. Molecular heterogeneity of human GH: from basic research to clinical implications. J Endocrinol Invest. 2003; 26:274-88.
4. Murray PG, Higham CE, Clayton PE. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-GH axis: the past 60 years. J Endocrinol. 2015; 226:T123-40.
5. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society International perspective. Horm Res Paediatr. 2019; 92:1-14.
6. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. Growth Horm IGF Res. 2019; 44:20-32.
7. Boguszewski MCS, Sandrini F. In: Salgado LR, Boguszewski CL, Czepielewski MA (Eds.). Hipófise. Glândula fundamental em endocrinologia. São Paulo: Atheneu, 2013. pp. 289-301.
8. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3990-3.
9. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S et al. Turner syndrome: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15:601-14.
10. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner Syndrome: proceedings From the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017; 177:G1-70.
11. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY et al. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. Horm Res. 1997; 48:17-24.
12. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. Pediatr Res. 1995; 38:733-9.
13. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. BMC Pediatr. 2011; 11:66.
14. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. Horm Res Paediatr. 2019; 1-13.
15. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. Curr Opin Pediatr. 2017; 29:466-71.
16. Deal CL, Tony M, Höybye C et al. 2011 Growth hormone in Prader-Willi syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E1072-87.
17. Grugni G, Sartorio A, Crinò A. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: challenges and solutions. Ther Clin Risk Manag. 2016; 12:873-81.
18. Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi syndrome: clinical genetics and diagnostic aspects with treatment approaches. Curr Pediatr Rev. 2015; 12:136-66.
19. Morrison M. Growth hormone, enhancement and the pharmaceuticalisation of short stature. Soc Sci Med. 2015; 131:305-12.
20. Wikland KA, Kriström B, Rosberg S et al. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. Pediatr Res. 2000; 48:475-84.
21. Underwood LE, Attie KM, Baptista J et al. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5273-80.
22. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P et al. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. Endocr Rev. 2014; 35:376-432.
23. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. Eur J Endocrinol. 2015; 174:P1-9.
24. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30:749-55.
25. Mukherjee A, Murray RD, Shalet SM. Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton. Horm Res. 2004; 62(Suppl 3):35-41.
26. Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:4857-62.
27. Secco A, diIorgi N, Napoli F et al. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:4195-204.
28. Boguszewski CL, Lacerda CS, Lacerda Filho LD et al. Reappraisal of serum insulin-like growth factor-I (IGF-1) measurement in the detection of isolated and combined growth hormone deficiency (GHD) during the transition period. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:709-16.
29. Fonteles AV, Dondoni RS, Boguszewski MC et al. Final height in Turner syndrome: experience of 76 cases followed at the Pediatric Endocrinology Unit, Hospital de Clinicas, Federal University of Paraná. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:318-25.
30. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E994-1003.
31. Boguszewski MC, Lindberg A, Wollmann HA. Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age-data from KIGS. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:2683-8.
32. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:804e10.
33. Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age out-comes in the era of growth hormone therapy. Growth Horm IGF Res. 2018; 38:8-13.

34. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. Pediatr Res. 2005; 57:216-22.
35. Renes JS, Willemsen RH, Wagner A et al. Bloom syndrome in short children born small for gestational age: a challenging diagnosis. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3932-8.
36. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T et al. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002; 156:230-40.
37. Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. JAMA. 2014; 311:1787-96.
38. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. Eur J Endocrinol. 2015; 174:P1-9.

20

Retardo Puberal | Avaliação e Tratamento

Elaine Maria Frade Costa • Alessandra Covallero Renck

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL

A puberdade, caracterizada pela maturação sexual e pelo desenvolvimento da capacidade reprodutiva, ocorre geralmente entre os 8 e os 13 anos de idade nas meninas, e entre os 9 e os 14 anos nos meninos.[1]

O eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG), ativado inicialmente no período fetal, se mantém ativo durante o período conhecido como minipuberdade, nos primeiros 3 a 6 meses de vida. Após o longo período de quiescência da infância, o processo que dá início ao período puberal é caracterizado por reativação da atividade neuronal de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), controlado por diversos neurotransmissores, neuropeptídeos e fatores genéticos altamente complexos.[2,3] Estes induzem a redução dos sinais inibitórios dos neurônios do GnRH, bem como a amplificação de seus estímulos excitatórios, aumentando a frequência e a amplitude dos pulsos do GnRH.[2] A secreção pulsátil do GnRH estimula a secreção hipofisária de hormônio luteinizante (LH) e hormônio foliculestimulante (FSH), gonadotrofinas essenciais para a maturação gonadal, que é evidenciada pela secreção dos esteroides sexuais e pela produção dos gametas maduros (espermatozoide ou oócito). Concentrações elevadas de esteroides sexuais induzem o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a aceleração do crescimento e, por fim, a fertilidade.[1,4]

A puberdade normal é decorrente de dois processos distintos: ativação e maturidade do eixo gonadal e aumento da secreção dos androgênios adrenais (*adrenarca*). Esta última, que é independente do HHG, se manifesta pelo surgimento de acne, pelos corporais (axilares e pubianos) e odor axilar. Ela se inicia, aproximadamente, à idade de 6 a 7 anos em meninas e 7 a 8 anos em meninos, persistindo até os 13 a 15 anos.[1,4]

Nas meninas, o primeiro sinal da puberdade é o aparecimento das mamas (*telarca*), que, em geral, ocorre entre 8 e 13 anos de idade; logo após surgem pelos pubianos (*pubarca*). A aceleração do crescimento linear ocorre no mesmo período do surgimento da telarca e antecede a primeira menstruação. Este fenômeno, conhecido como *menarca*, ocorre cerca de 2 anos após a telarca. Após a menarca, o crescimento das meninas persiste por 1 a 2 anos, porém em velocidade muito baixa. O crescimento adicional em altura das meninas não ultrapassa 2,5 cm na maioria dos casos, uma vez que as cartilagens epifisárias se fecham por volta dos 14 anos de idade óssea (IO).[5] Nos meninos, a primeira manifestação clínica da puberdade é o aumento do volume testicular. Em geral, o comprimento longitudinal do testículo ≥ 2,5 cm (o que equivale ao volume de 3 mℓ) indica início da puberdade. A pubarca ocorre posteriormente e depende dos androgênios testiculares. O pico de velocidade de crescimento em meninos, denominado "estirão", costuma ocorrer 2 anos após o início da puberdade, o que geralmente corresponde a uma idade óssea de 13 a 15 anos. Após 1 a 2 anos do estirão, as cartilagens epifisárias se fecham, ou seja, o crescimento é interrompido aproximadamente aos 16 anos de IO.[1,4]

RETARDO PUBERAL

Definição e etiopatogenia

A ausência dos sinais do início da puberdade (aumento testicular em meninos ou desenvolvimento mamário em meninas) em idade cronológica superior a 2 ou 2,5 desvios padrões (DP) da média populacional é definida como retardo puberal (RP).[6-9]Tradicionalmente, este DP corresponde a 13 anos em meninas e 14 anos em meninos. Entretanto, o atraso puberal

também pode ser caracterizado por menarca ausente aos 15 anos de idade em meninas ou estirão de crescimento ausente em meninos aos 16 anos.[10] O RP afeta cerca de 2% dos adolescentes.[8,9]

Apesar da forte evidência de hereditariedade e de avanços dos estudos nesta área, a fisiopatologia neuroendócrina e sua regulação genética permanecem incertas na maioria dos pacientes com RP.[11] Até o momento, a patogênese da puberdade tardia parece estar associada a defeitos de migração e desenvolvimento dos neurônios do GnRH, anormalidades no receptor de GnRH e regulação transcricional do eixo HHG.[12] Entre os principais genes associados ao RP já descritos, encontram-se genes relacionados à sinalização ou função de GnRH, como *GNRH1*, *GnRHR*,[13] *FGFR1*, *HS6ST1*,[14] *TAC3*, *TACR3*,[13] *IGSF10*;[15] genes envolvidos no desenvolvimento hipofisário, como *POU1F1*, *TENM2*, *LGR4*; e genes associados a homeostase energética, incluindo *FTO*.[16] Estes achados sugerem que a fisiopatologia do RP seja compartilhada com outras formas de hipogonadismo, incluindo hipogonadismo congênito e hipogonadismo funcional, como a amenorreia hipotalâmica.[9,17]

A kisspeptina é um neuropeptídeo que desempenha papel crítico na função do HHG e participa da sinalização para a o início da puberdade.[18] Ela é produzida por duas populações principais de neurônios localizados no hipotálamo, a região periventricular rostral do terceiro ventrículo (RP3V) e o núcleo arqueado (ARC). Esses neurônios se projetam e, por meio do receptor de kisspeptina (KISS1R), ativam os neurônios do GnRH no hipotálamo e estimulam a secreção de GnRH (Figura 20.1). Acredita-se que os neurônios da kisspeptina do ARC possam agir como o gerador de pulsos do GnRH.[18,19] Mutações inativadoras no gene da kisspeptina (*KISS1*) ou no gene de seu receptor (*KISS1R*) têm sido envolvidas no desenvolvimento de retardo puberal ou hipogonadismo hipogonadotrófico congênito. Mutações ativadoras desses genes podem levar à puberdade precoce.[18,19]

Recentemente, o papel complexo da rede de fatores de transcrição que atuam como repressores e ativadores do sistema kisspeptina e GnRH, bem como seu controle por diversos mecanismos epigenéticos, têm despertado grande interesse.[12] Uma nova mutação de fator de transcrição EAP1 foi identificada em duas famílias com RP,[20] demonstrando a importância de regulação transcricional do GnRH, a qual pode ser independente da expressão do gene da kisspeptina (*Kiss1*).[12,20]

Uma grande variedade de fatores epigenéticos e ambientais também pode afetar o eixo HHG em diferentes momentos da vida, incluindo os períodos fetal, pós-natal e puberal.[21] Entre os fatores ambientais, distúrbios homeostáticos metabólicos e energéticos são implicados na patogênese do RP. Variáveis como aumento da adiposidade, resistência à insulina, hábitos alimentares, atividade física e fatores psicológicos foram descritas como possíveis mediadoras da mudança observada no tempo puberal.[21-24]

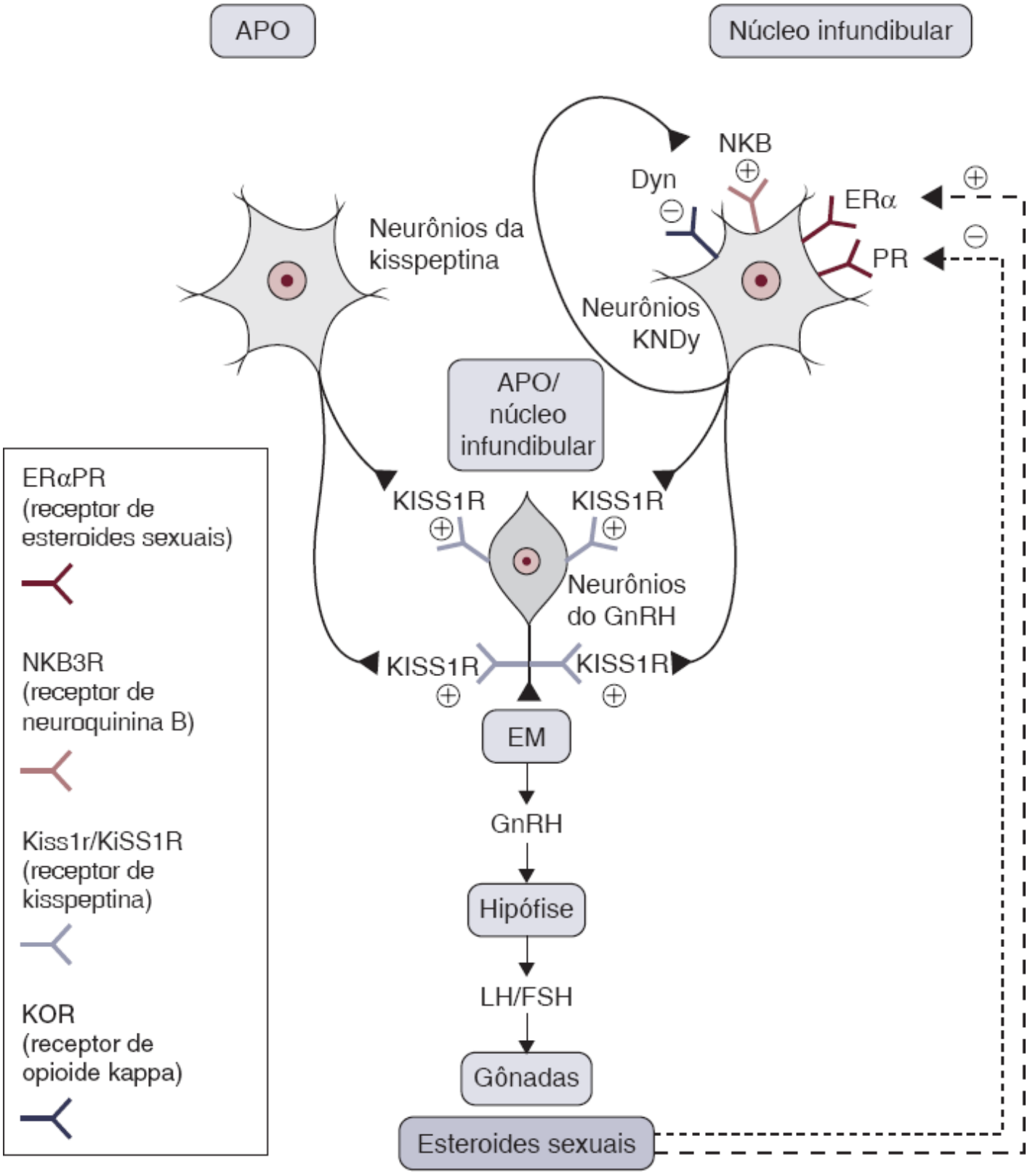


Figura 20.1 A kisspeptina é um potente estimulador da secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e desempenha importante função na sinalização para o início da puberdade. Ela atua por meio de seu receptor KISS1R, presente nos neurônios do GnRH. Ela é produzida por neurônios hipotalâmicos localizados na região periventricular rostral do terceiro ventrículo (RP3V) e no núcleo arqueado (ARC). Esses neurônios se projetam e ativam os neurônios do GnRH no hipotálamo e estimulam a secreção de GnRH. Os esteroides sexuais gonadais estimulam os neurônios da kisspeptina no RP3V, mas inibem os neurônios da kisspeptina no ARC, que é o mecanismo subjacente ao *feedback* positivo e negativo, respectivamente. Acredita-se que os neurônios da kisspeptina do ARC ajam como o gerador de pulsos do GnRH. APO: área pré-óptica; EM: eminência mediana; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculestimulante. (Adaptada de Skorupskaite et al., 2014;[18] Uenoyama et al., 2016.)[19]

O excesso de peso é fortemente associado à antecipação da puberdade em meninas.[21] Por outro lado, estados de subnutrição e baixo peso devido a doenças crônicas ou anorexia nervosa podem resultar em retardo puberal.[25,26] Em

meninos, o efeito do excesso de peso sobre o início da puberdade parece ser mais complexo e ainda não é totalmente estabelecido.[27] Entretanto, dados recentes de uma grande e diversificada amostra de meninos norte-americanos demonstram que a obesidade masculina pode estar associada ao atraso do início da puberdade.[28] Embora os mecanismos não sejam totalmente compreendidos, os autores deste estudo sugerem que o excesso de tecido adiposo poderia inibir o eixo gonadotrófico mediante o aumento da conversão periférica de testosterona em estradiol pela atividade exacerbada da enzima aromatase.[28]

Outro potencial efeito deletério sobre o desenvolvimento puberal e sexual se atribui à exposição a substâncias químicas, conhecidas como desreguladores endócrinos.[29] Diversas substâncias, como bisfenol, atrazina e ftalatos, são relatadas como possíveis mediadoras de alterações da biologia puberal.[29] Interessantemente, além dos possíveis efeitos deletérios causados em período próximo à puberdade, a exposição a estes contaminantes parece interferir em diferentes níveis do eixo HHG, principalmente por exposição intraútero no período fetal e logo após o nascimento.[30] Em um estudo recente em humanos, a exposição de fetos masculinos a desreguladores endócrinos, como os ftalatos, foi associada a defeitos de desenvolvimento de formação de genitália masculina, os quais incluíam distância anogenital reduzida e descenso testicular incompleto.[31]

Diferenciação diagnóstica

Etiologicamente, o retardo puberal pode ser classificado em quatro categorias: hipogonadismo hipergonadotrófico, hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (HHF), hipogonadismo hipogonadotrófico permanente (HHP) e retardo constitucional de crescimento e puberdade (RCCP).[6,8,12,32]

Embora a causa mais comum de RP seja o RCCP, uma condição benigna e limitada, este é um diagnóstico de exclusão e só pode ser definido após serem descartadas causas orgânicas, genéticas, nutricionais ou psicológicas (Quadro 20.1).[7,8,17,32,33]

Didaticamente, com base nos níveis de gonadotrofinas, as categorias descritas anteriormente são divididas em dois grandes grupos: RP com gonadotrofinas elevadas e RP com gonadotrofinas baixas ou inapropriadamente normais. O Quadro 20.2 apresenta a frequência detalhada de RP dos quatro grupos.

■ *Retardo puberal com gonadotrofinas elevadas*

Hipogonadismo hipergonadotrófico

Caracteriza-se por níveis elevados de gonadotrofinas em decorrência da falta de *feedback* negativo dos esteroides sexuais, que se encontram baixos devido a distúrbios gonadais.[6,8,12,32]Pode ser congênito ou adquirido e corresponde a 4% dos casos de retardo puberal em meninos e 21% em meninas[17,32] A causa mais comum de hipogonadismo hipergonadotrófico em casos de adolescentes de ambos os sexos com RP são alterações cromossômicas, como a *síndrome de Turner* em meninas[34] e a *síndrome de Klinefelter* em meninos.[34,35] Outras etiologias descritas são disgenesias gonadais isoladas, bem como danos gonadais autoimunes, traumáticos ou induzidos por medicamento (ver Quadro 20.1).[36,37]

Quadro 20.1 Etiologias do retardo puberal.

Com gonadotrofinas baixas ou inapropriadamente normais

- Atraso ou retardo constitucional de crescimento e puberdade
- Hipogonadismo hipogonadotrófico
  - Deficiência isolada de gonadotrofinas congênita
    - Síndrome de Kallmann
    - Hipogonadismo hipogonadotrófico normósmico
    - Associado a hipoplasia adrenal congênita
    - Deficiência isolada de LH ou FSH
    - Idiopático

- Pan-hipopituitarismo
  - Lesões do sistema nervoso central: tumores (craniofaringiomas, germinomas, adenomas hipofisários), histiocitose X, malformações congênitas, traumatismos, lesões vasculares, radiação
  - Deficiências congênitas de fatores de transcrição: PROP-1, LHX3, HESX-1
- Síndromes genéticas: Prader-Willi, Laurence-Moon, Bardet-Biedl, Bloom

- Hipogonadismo hipogonadotrófico transitório ou funcional
  - Doenças sistêmicas: fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, artrite reumatoide juvenil, anorexia nervosa/bulimia, anemia falciforme, talassemias, doença renal crônica e AIDS
  - Doenças endócrinas: diabetes melito, hipotireoidismo, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, obesidade
  - Exercícios extenuantes
  - Má nutrição
  - Traumatismo craniano

Com gonadotrofinas elevadas

- Hipogonadismo hipergonadotrófico
  - Síndromes genéticas
    - Síndrome de Turner
    - Síndrome de Noonan
    - Síndrome de Klinefelter
  - Disgenesias gonadais
  - Criptorquidia
  - Ooforite autoimune
  - Radioterapia ou quimioterapia
  - Traumatismos, cirurgias, castrações, infecções
  - Defeitos na esteroidogênese (defeitos na 5α-redutase, 17,20-liase)
  - Síndromes de resistência androgênica

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida.

Quadro 20.2 Frequências de doenças associadas ao retardo puberal.

Doença	Meninos	Meninas
RCCP	242/330 (73%)	61/140 (43%)
HHF	47/330 (16%)	28/140 (20%)
• Distúrbios do SNC	6/57 (13%)	–
• Desnutrição	–	6/28 (21%)

• Anorexia nervosa	–	4/28 (14%)
• Deficiência de GH	5/47 (11%)	–
HHP	27/330 (8%)	21/140 (15%)
• HHCI	14/27 (56%)	8/21 (38%)
• Tumores do SNC	5/27 (19%)	6/21 (29%)
• Síndromes	6/27 (22%)	–
Hipogonadismo hipergonadotrófico	14/330 (4%)	30/140 (21%)
• Síndromes	10/14 (71%)	8/30 (27%)
• Falência ovariana precoce idiopática	–	7/30 (23%)

RCCP: retardo constitucional de crescimento e puberdade; HHF: hipogonadismo hipogonadotrófico funcional; HHP: hipogonadismo hipogonadotrófico permanente; HHCI: hipogonadismo hipogonadotrófico congênito idiopático; SNC: sistema nervoso central; GH: hormônio do crescimento. Adaptado de Ravio et al., 2019.[33]

■ *Retardo puberal com níveis baixos ou inapropriadamente normais de gonadotrofinas*

Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional

Corresponde a cerca de 20% dos casos de atraso puberal em ambos sexos.[17,32] É caracterizado por baixos níveis de esteroides sexuais e gonadotrofinas causados por retardo na maturação do eixo HHG, podendo ser transitório. Os principais fatores associados ao HHF são: doenças crônicas sistêmicas, má nutrição, exercícios físicos intensos e transtornos psicológicos (ver Quadro 20.1).[24,38]

Hipogonadismo hipogonadotrófico permanente

Caracteriza-se por níveis baixos de esteroides sexuais em associação com níveis baixos ou inapropriadamente normais de gonadotrofinas, devido a distúrbios hipofisários ou hipotalâmicos.[5,39] Corresponde a 8% dos casos de atraso puberal em meninos e 15% dos casos em meninas.[17,32] O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) pode ser classificado em isolado ou associado a outras deficiências hormonais hipofisárias (*pan-hipopituitarismo*), de origem genética ou adquirida (ver Quadro 20.1).[39]

Hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido. Neste caso, o hipogonadismo pode ser isolado ou associado a outras deficiências de hormônios hipofisários (*hipopituitarismo*).[5,40]Pode ocorrer devido a traumatismos, lesões hipofisárias tumorais ou infiltrativas, e radioterapia da região selar.[5,41]

Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito. É causado por alterações na migração ou na diferenciação neuronal de GnRH, na secreção de GnRH ou por defeitos no seu receptor. Caracteriza-se por deficiência isolada de gonadotrofinas, sem outras deficiências hormonais hipofisárias e sem lesão estrutural da hipófise.[5,42] Clinicamente, manifesta-se com ausência de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários após os 18 anos de idade, podendo ser parcial ou completo.[43] Quando associado a alterações olfatórias (anosmia ou hiposmia), é conhecido como *síndrome de Kallmann*. Na ausência de alterações olfatórias, é chamado de hipogonadismo hipogonadotrófico isolado, idiopático ou normósmico,[43] sendo este o principal diagnóstico diferencial do RCCP.[33] Evidências atuais demonstram que o hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI) pode reverter espontaneamente em 10 a 20% dos casos em indivíduos do sexo masculino.[44-46] O mecanismo da reversibilidade ainda não é bem estabelecido, porém se acredita que os esteroides sexuais promovam neuroplasticidade dos neurônios do GnRH, ativando a produção endógena de gonadotrofinas. Embora pareça haver uma sobreposição clínica entre a reversão do HHI congênito e o RCCP em espectro de deficiência de GnRH, a base genética das duas entidades parece ser distinta.[17,47]

Retardo constitucional de crescimento e puberdade

Parece ser uma variação da normalidade na qual indivíduos saudáveis crescem mais lentamente que seus pares, iniciando a puberdade espontânea tardiamente (após os 13 anos em meninas e os 14 anos em meninos).[4] Embora seja mais frequente no sexo masculino, o RCCP é a causa mais comum de RP em ambos os sexos.[6,7,48] A prevalência estimada é de 73% em meninos e 43% em meninas.[17,32]

O RCCP resulta do atraso na reativação do pulso gerador de GnRH, determinando uma deficiência funcional da secreção de GnRH e de gonadotrofinas em relação à idade cronológica (Figura 20.2).[1,49] Nestes casos, o atraso puberal está de acordo com o estágio do desenvolvimento fisiológico compatível com a IO.[9,22] A apresentação típica do RCCP é um menino de 14 ou 15 anos com baixa estatura em relação à idade cronológica, associada a velocidade de crescimento (VC) e idade estatural compatíveis com IO atrasada.[7,17] A VC reduzida é causada pela diminuição transitória e funcional da secreção de hormônio do crescimento (GH) e de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1).[50] Em geral, quando a IO atinge 12 a 14 anos nos meninos e 11 a 13 anos nas meninas, os primeiros caracteres sexuais secundários tornam-se evidentes.[8]

A adrenarca também ocorre tardiamente em casos de RCCP evidenciada pelas concentrações baixas de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) para a idade cronológica.[8]Os níveis circulantes dos esteroides gonadais, estradiol (E2) e testosterona, e das gonadotrofinas estão igualmente baixos para a idade cronológica. Contudo, com o avançar da maturação óssea, a secreção pulsátil de LH/FSH e os valores de E2 e testosterona se elevam, refletindo a maturação do eixo HHG.[9]

A etiologia do RCCP ainda é desconhecida na grande maioria dos casos. Embora a base genética não seja totalmente compreendida,[9,52] observa-se importante hereditariedade, uma vez que aproximadamente 50 a 75% dos pacientes com RCCP têm história familiar de RP.[52]Essa herança frequentemente é consistente com um padrão autossômico dominante, com ou sem penetrância completa.[12] O RCCP e o HHI parecem fazer parte de um espectro clínico comum. Cerca de 10% dos familiares de pacientes diagnosticados com HHI relatam história de puberdade tardia, prevalência 4 a 5 vezes maior do que na população geral.[13] Em um recente estudo brasileiro, 25% dos pacientes com RCCP familiar ou esporádico apresentavam raras variantes em heterozigose, de genes implicados na migração dos neurônios do GnRH e no metabolismo, sugerindo heterogeneidade genética dessa condição.[53] Variantes alélicas no gene da superfamília 10 da imunoglobulina (IGSF10) foram identificadas em 6 famílias finlandesas com RCCP.[15] No entanto, o papel dessas variantes ainda não foi estabelecido, e a relação IGSF10 com RCCP permanece incerta.[33,47] Embora haja grande semelhança clínica entre os dois diagnósticos, mutações dos genes que causam HHI são raramente identificadas em paciente com RCCP,[47,54] sugerindo que esta condição tenha mecanismo molecular distinto do HHI.[47,55]

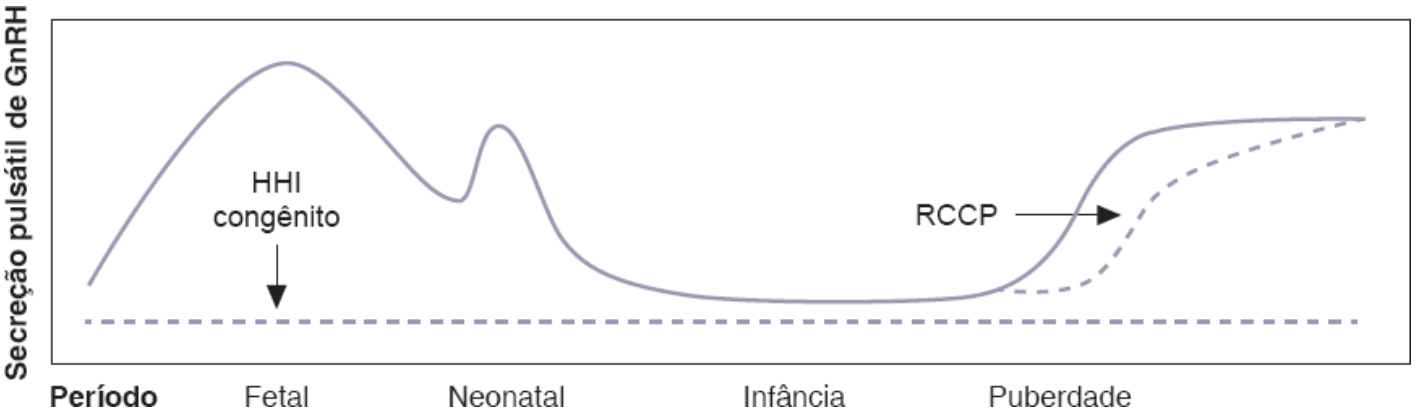


Figura 20.2 Representação da atividade do eixo gonadotrófico em diferentes fases da vida. GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; HHI: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado; RCCP: retardo constitucional de crescimento e puberdade. (Adaptada de Palmert e Boepple, 2001.)[51]

Atualmente, o RCCP não é considerado uma condição totalmente benigna e pode estar associado a resultados adversos para a saúde, incluindo baixa estatura, baixa densidade mineral óssea em mulheres, resultados psicológicos negativos e possível aumento do risco de doença cardiovascular.[56,57] Por outro lado, o atraso puberal parece estar associado a proteção de risco de cânceres de mama e próstata, independentemente do índice de massa corporal.[58]

Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação diagnóstica de um paciente com RP se inicia já na história clínica, com ênfase para os "sinais de alerta". Este novo conceito baseado em extensa experiência clínica, recentemente sugerido por Raivio e Miettinen,[33] é uma ferramenta útil para a exclusão de diagnósticos distintos ao RCCP, como HHF, HHP e hipogonadismo hipergonadotrófico.[17,33,49]Esses sinais de alerta estão descritos no Quadro 20.3.

O exame físico deve incluir medidas precisas de altura, peso, envergadura e relação púbis-chão/púbis-vértice; avaliação de caracteres sexuais secundários; medidas de pênis e testículos; classificação de estágios do desenvolvimento segundo os critérios de Tanner; avaliação de presença ou não de ginecomastia, criptorquidismo ou micropênis (definido como tamanho peniano menor que 2,5 DP em relação à média de pessoas com a mesma idade); pesquisa de estigmas físicos que indiquem alguma síndrome genética; detecção de anormalidades visuais, olfatórias, alterações de linha média (fenda palatina e lábio leporino).

Quadro 20.3 Sinais de alerta para diferenciação diagnóstica entre as causas de retardo puberal.

Sinais de alerta	Possíveis etiologias
Dor abdominal, constipação intestinal, diarreia ou hematoquezia	Doença intestinal inflamatória, doença celíaca
Ganho de peso, intolerância ao frio, fadiga	Hipotireoidismo
Perda de peso, intolerância ao calor, insônia	Hipertireoidismo
Restrição alimentar, atividade física intensa	Anorexia nervosa
História de traumatismo testicular, irradiação ou quimioterapia	Hipogonadismo hipergonadotrófico adquirido
Criptorquidismo, micropênis	Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito
Alteração de olfato	Síndrome de Kallmann
Cefaleias, convulsões, alterações visuais	Tumor do sistema nervoso central
Malformações	HHI sindrômico (síndrome de CHARGE)
História familiar de atraso puberal	RCCP
História familiar de doenças crônicas	Avaliar individualmente

HHI: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado; RCCP: retardo constitucional de crescimento e puberdade. Adaptado de Raivio e Miettinen, 2019.[33]

O estadiamento da puberdade é realizado de acordo com os critérios universalmente utilizados descritos por Marshall e Tanner, que incluem a avaliação do desenvolvimento de mamas, testículos e pelos pubianos, como descrito a seguir (Quadros 20.4 e 20.5; Figuras 20.3 a 20.5).

Quando não se encontram sinais de alerta, a história familiar positiva para atraso puberal torna o diagnóstico de RCCP muito provável, sendo desnecessária, nestes casos, uma avaliação laboratorial muito extensa (Figura 20.6).[33]

Realiza-se avaliação laboratorial mais extensa quando se suspeita de etiologia de RP diferente de RCCP, sendo necessário descartar outras patologias e/ou causas potencialmente reversíveis de HHF como, por exemplo, hiperprolactinemia e hipotireoidismo.[33,60]

A seguir estão descritos os principais exames laboratoriais a serem realizados e sua implicação clínica.

Gerais. Hemograma, exames bioquímicos, testosterona (em meninos) e estradiol (em meninas).[49]

Quadro 20.4 Desenvolvimento puberal em meninas, segundo os estágios de Tanner.

Mamas	Pelos

Estágio	Características	Estágio	Características
M-1	Mamas pré-púberes; apenas elevação do mamilo	P-1	Sem pelos
M-2	Brotos mamários; elevação da mama e do mamilo; aumento do diâmetro da aréola	P-2	Pelos longos, esparsos, principalmente nos grandes lábios
M-3	Maior aumento da aréola, sem distinção de seus contornos	P-3	Pelos mais grossos e escuros, cobrindo o monte pubiano
M-4	Projeção da aréola e do mamilo, formando um segundo monte	P-4	Pelos adultos que ainda não chegam até as coxas
M-5	Mamas adultas, apenas com projeção do mamilo	P-5	Pelos adultos, que chegam até a face medial das coxas

Quadro 20.5 Desenvolvimento puberal em meninos, segundo os estágios de Tanner.

Genitália		Pelos	
Estágio	**Características**	**Estágio**	**Características**
G-1	Pré-púberes, testículos < 2,5 cm	P-1	Sem pelos
G-2	Testículos maiores e saco escrotal mais espesso e algo pigmentado	P-2	Pelos esparsos, pouco curvos, na base do pênis
G-3	Pênis maior e mais largo com saco escrotal mais escuro	P-3	Pelos mais espessos e curvos, alcançando o monte pubiano
G-4	Pênis ainda maior, assim como testículos, e maior pigmentação	P-4	Pelos adultos, sem chegar às coxas
G-5	Genitália adulta em tamanho e forma	P-5	Pelos adultos, que chegam até as coxas

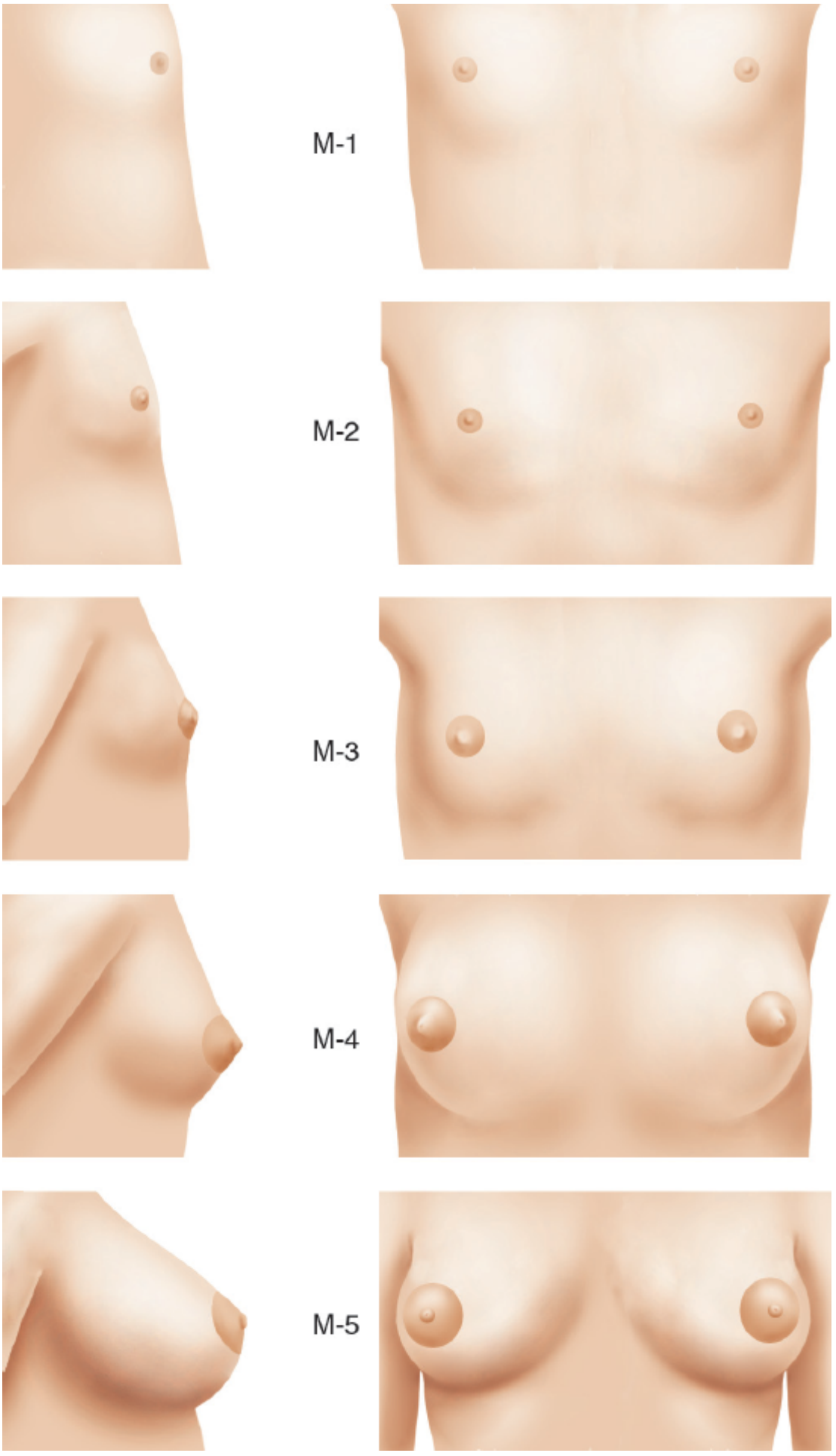


Figura 20.3 Desenvolvimento das mamas em meninas, segundo os estágios de Tanner.

LH. Níveis elevados indicam hipogonadismo hipergonadotrófico (apesar de o FSH ser um parâmetro melhor para falência gonadal primária). Valores > 0,6 UI/ℓ por ensaios imunofluorométricos (IFMA) são específicos, mas não sensíveis para o início da puberdade central.[49,61]

FSH. Na puberdade atrasada, valores acima do limite superior da normalidade são marcadores de falência gonadal primária com altas especificidade e sensibilidade. É importante notar que as dosagens basais das gonadotrofinas (LH e FSH) trazem pouca informação diagnóstica adicional na diferenciação entre HH e RCCP.[49,61]

Prolactina. Níveis elevados de prolactina inibem a liberação de gonadotrofinas, levando ao HH. Hiperprolactinemia pode ser indicativo de tumores hipofisários e, nesses casos, outras deficiências hormonais hipofisárias podem estar presentes.[62]

Radiografia de mãos e punhos para determinação da idade óssea. Embora não seja específico desta condição, o atraso na IO é um achado muito frequente no RCCP.[60]

TSH e tiroxina (T_4) livre. Úteis para o rastreamento do hipotireoidismo, que, com frequência, pode causar retardo puberal.[49]

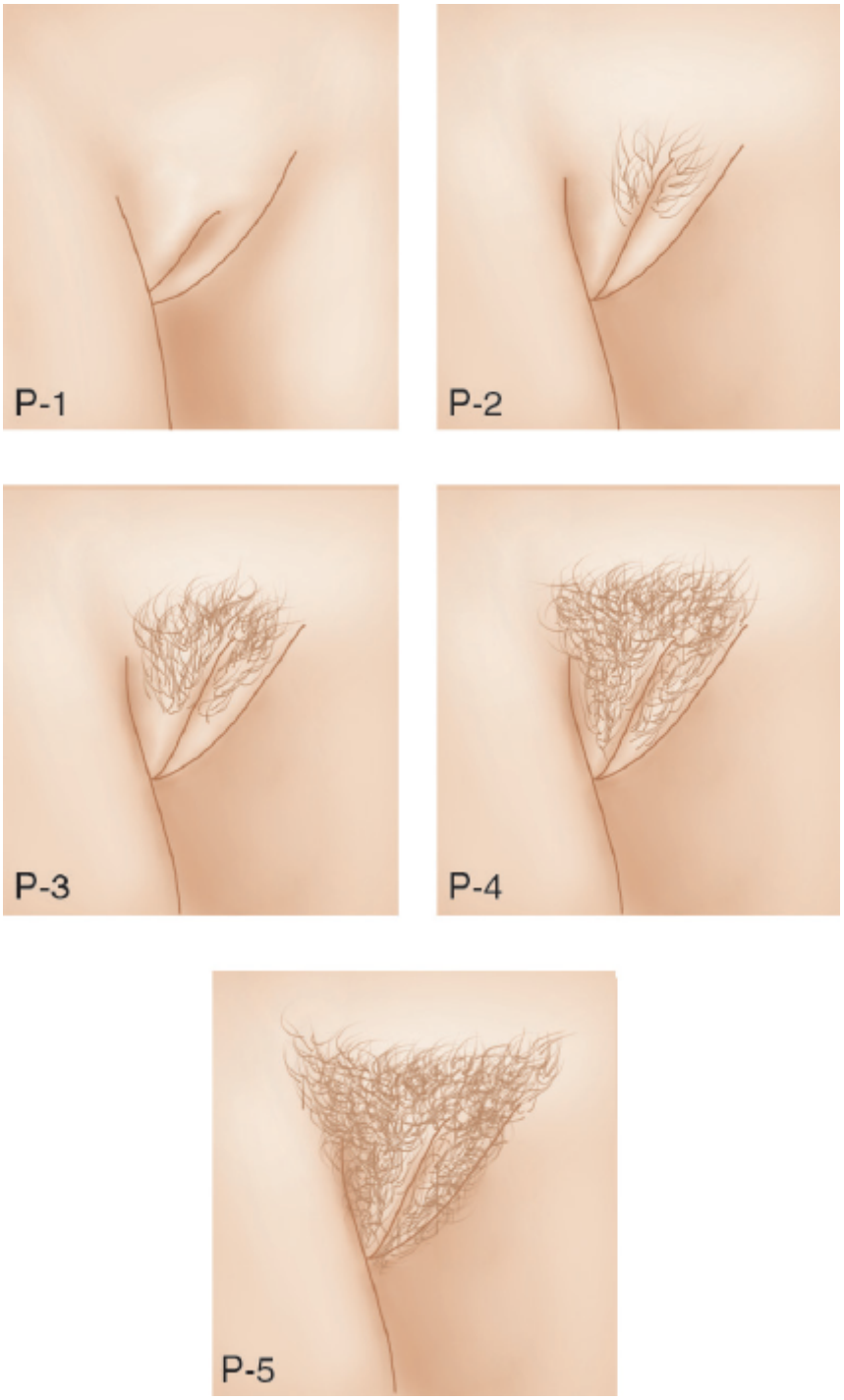


Figura 20.4 Desenvolvimento dos pelos pubianos em meninas, segundo os estágios de Tanner.

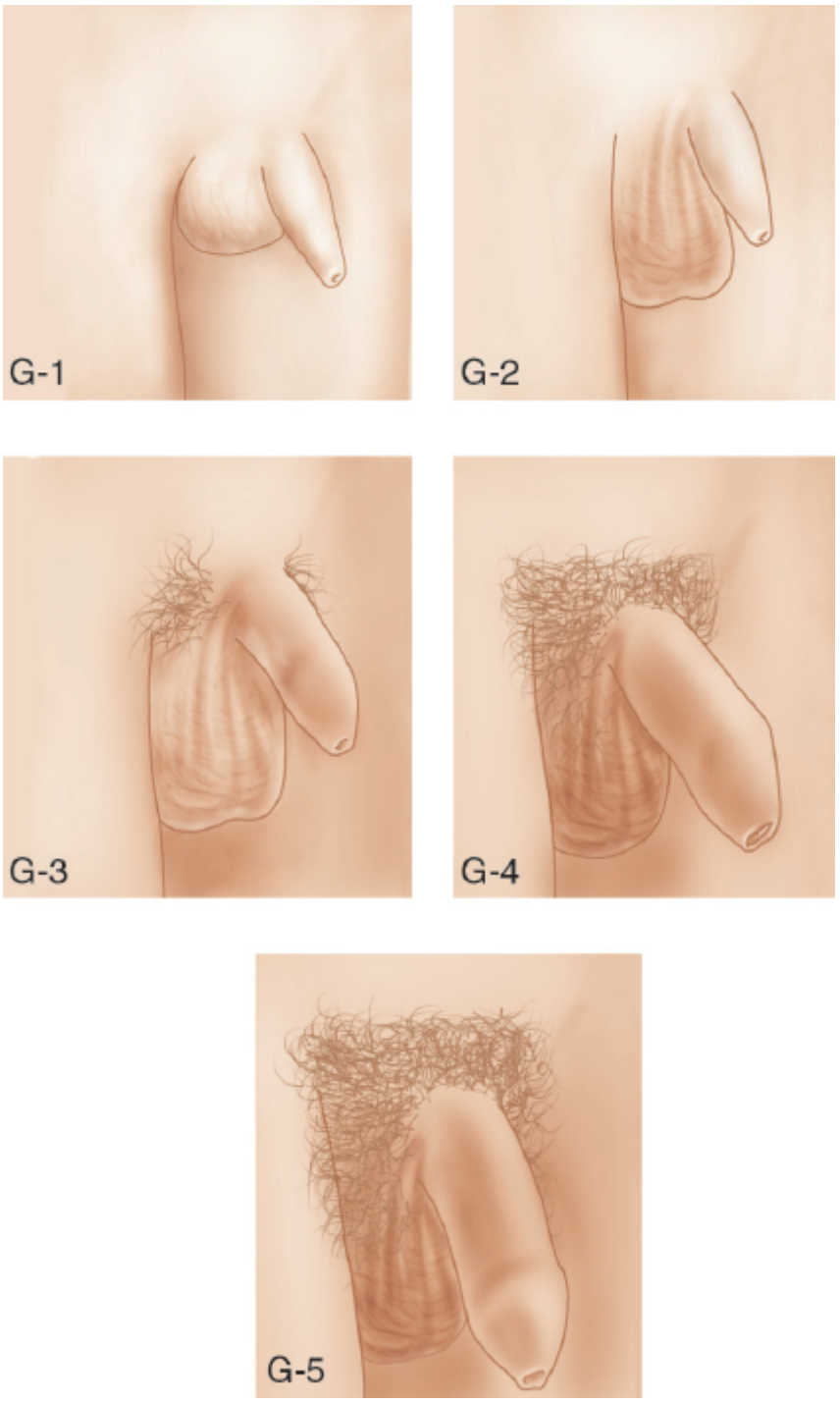


Figura 20.5 Desenvolvimento da genitália em meninos, segundo os estágios de Tanner.

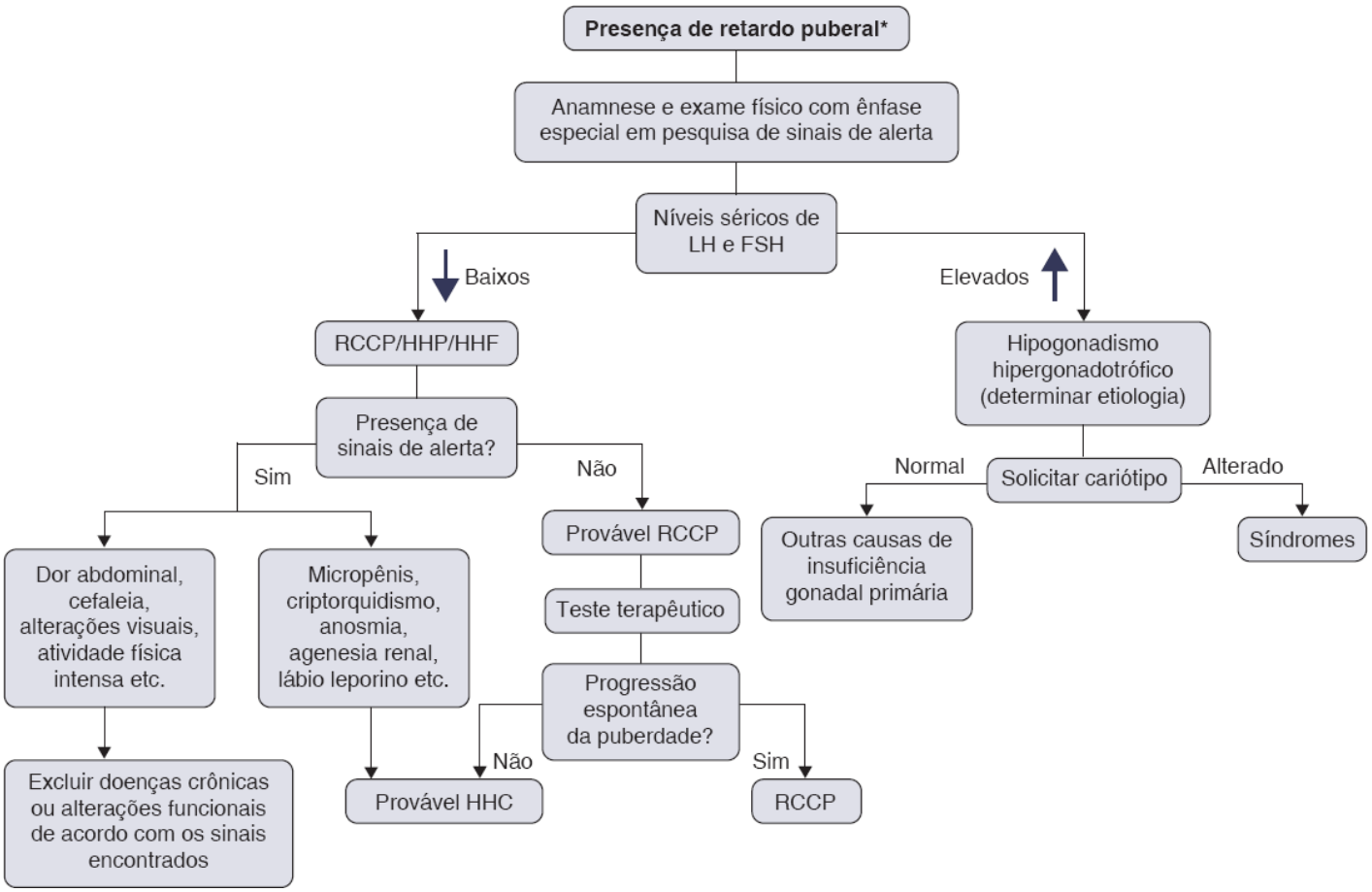


Figura 20.6 Fluxograma de avaliação do retardo puberal (RP). A avaliação clínica inicial inclui a pesquisa de sinais de alerta (descritos no Quadro 20.3) e a dosagem laboratorial de gonadotrofinas (hormônio luteinizante [LH] e hormônio foliculestimulante [FSH]). Gonadotrofinas elevadas apontam para hipogonadismo hipergonadotrófico, indicando realização de cariótipo em ambos os sexos. Gonadotrofinas baixas ou inapropriadamente normais apontam para as outras três categorias: hipogonadismo hipogonadotrófico permanente (HHP), hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (HHF) e retardo constitucional de crescimento e puberdade (RCCP). A presença de sinais de alerta aponta para diagnósticos distintos ao RCCP, e, nestes casos, investigação laboratorial mais extensa é indicada, em busca de patologias associadas aos principais sinais encontrados. História familiar de RP e ausência de sinais de alerta sugerem fortemente o diagnóstico de RCCP. Nestes casos, indica-se o teste terapêutico com baixas doses de testosterona em meninos e estrogênio em meninas. Quando se observa evolução espontânea de puberdade após 3 a 6 meses do teste terapêutico, define-se o diagnóstico de RCCP. *Ausência de desenvolvimento de mamas até os 13 anos em meninas e ausência de aumento do volume testicular até os 14 anos em meninos. HHC: hipogonadismo hipogonadotrófico congênito. (Adaptada de Raivio e Miettinen, 2019;[33] Young et al., 2019.)[59]

IGF-1. Deficiência de GH deve ser pesquisada nas seguintes situações: (1) a altura do paciente é < 2 DP abaixo da média e sua velocidade de crescimento é 1 DP abaixo da média há pelo menos 1 ano; ou (2) o paciente tem estatura normal, mas sua velocidade de crescimento é de 2 DP abaixo da média por 1 ano ou 1,5 DP abaixo da média por 2 anos.[13]

Imagens do sistema nervoso central. São úteis nos pacientes com HH, principalmente quando associado a outras deficiências hormonais hipofisárias. Também são indicadas quando houver diabetes insípido ou sinais de aumento da pressão intracraniana (p. ex., cefaleia, papiledema etc.) ou anormalidades visuais resultantes de compressão quiasmática (p. ex., hemianopsia bitemporal etc.). Em pacientes com síndrome de Kallmann, evidencia-se hipoplasia/aplasia de sulcos e bulbos olfatórios, o que pode ajudar no diagnóstico diferencial com outras causas de HH (Figura 20.7).[6,7,49]

Cariótipo. Deve ser solicitado nos casos de hipogonadismo hipergonadotrófico para meninas com baixa estatura associada, na investigação da síndrome de Turner, bem como para meninos na investigação da síndrome de Klinefelter.[42,49]

Estudos moleculares. Pacientes com hipogonadismo, com o cariótipo normal e outras características clínicas que sugiram HH congênito (como criptorquidismo, anosmia, história familiar positiva) são candidatos a análise genética de mutações em genes conhecidamente associados a essa condição.[33]

Principal desafio da prática clínica | RCCP *versus* HHI

O diagnóstico diferencial entre estas duas condições é desafiador, porém necessário, uma vez que a conduta médica frente às duas entidades é distinta. Nenhum achado clínico ou laboratorial é capaz de diferenciar completamente estas duas condições clínicas. O diagnóstico definitivo somente é possível quando ocorre a puberdade efetiva e completa de forma espontânea antes dos 18 anos de idade, quando, então, seria possível excluir o diagnóstico de HHI.[6,33,55]

O Quadro 20.6 descreve alguns importantes achados clínicos e laboratoriais que podem auxiliar na diferenciação diagnóstica.

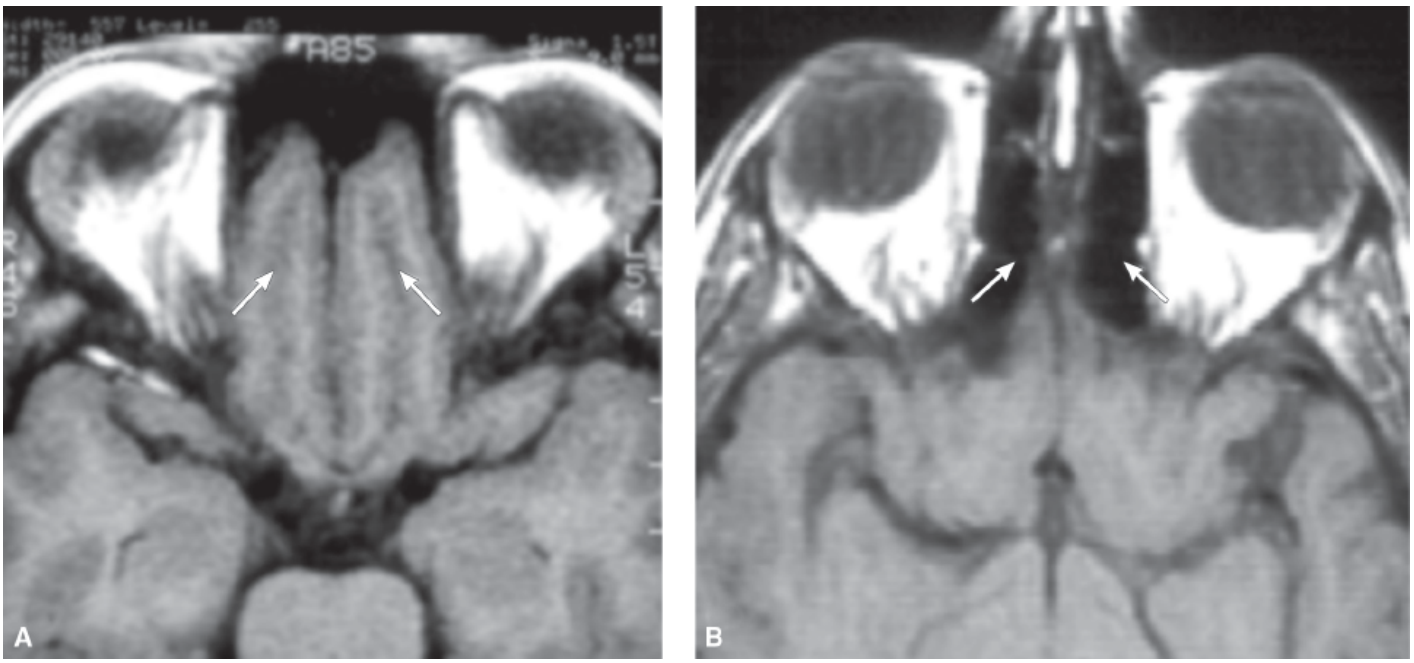


Figura 20.7 Ressonância magnética do rinencéfalo; cortes sagitais em T1. Em **A**, as *setas* indicam sulcos olfatórios normais; em **B**, as *setas* indicam ausência de sulcos olfatórios em um paciente com síndrome de Kallmann.

Quadro 20.6 Diagnóstico diferencial entre hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI) e retardo constitucional de crescimento e puberdade (RCCP).

Atraso puberal	HHI	RCCP
Frequência	Raro (1:10.000)	Comum
Crescimento	Normal	Baixa estatura
Idade óssea	Normal	Atrasada
Volume testicular	< 1,1 mℓ	> 2 mℓ
Adrenarca	Em idade normal (parcial)	Atrasada
Duração	Permanente*	Recuperação completa e espontânea
Idade	Ausência de puberdade após 16 anos (♀) e 18 anos (♂)	Desenvolvimento após 13 anos (♀) e 14 anos (♂)
Massa óssea	Diminuída	Normal
Progressão espontânea da puberdade após 1 a 2 ciclos de esteroides sexuais em baixas doses (teste terapêutico)	Não	Sim

*Pode ser reversível em 10 a 20% dos casos. ♀: sexo feminino; ♂: sexo masculino.

Velocidade de crescimento. A análise da VC é muito importante na avaliação do RCCP. Na grande maioria dos casos, ocorre atraso durante a infância, e estes indivíduos costumam ter estatura inferior aos outros indivíduos de mesma faixa etária. Embora não seja a regra, é comum que estes pacientes não alcancem seu potencial alvo genético, resultando em estatura inferior à de seus familiares, quando não tratados.[63] Por outro lado, pacientes com HHI mais comumente têm VC normal durante a infância, apresentando diferença estatural entre outros indivíduos de mesma faixa etária apenas pelo atraso do estirão puberal.[33]

Idade óssea. No RCCP, a IO está normalmente abaixo da idade cronológica. Estes pacientes normalmente apresentam início da puberdade atrasada, bem como atraso em todas as fases do desenvolvimento puberal, equivalente ao desenvolvimento e à maturação óssea. Os pacientes com HHI costumam ter IO compatível com a cronológica.[60]

Volume testicular. Testículos pequenos e de volume reduzido (1 a 2 mℓ) podem sugerir o diagnóstico de HHI.[64] Volume testicular inferior a 1,1 mℓ tem sensibilidade de 100% e especificidade de 91% para HHI.[17]

Criptorquidismo. A presença de criptorquidismo está associada ao diagnóstico de HHI em 5 a 40% dos casos, sugerindo defeito de maturação sexual ao final da vida intrauterina e no início da vida pós-natal.[64] No entanto, a prevalência de criptorquidismo em casos de HHI parcial é semelhante à da população geral, variando de 3 a 5% ao nascimento.[6,7,22]

Idade. Em meninos que não iniciam desenvolvimento puberal até os 15 anos de idade, o diagnóstico de HHI é aproximadamente 7 vezes mais frequente do que o de RCCP.[60] História familiar de padrão de desenvolvimento puberal similar corrobora o diagnóstico.

Estudos moleculares. Recente estudo comparou a frequência de mutações relacionadas à disfunção do GnRH, que se mostrou significativamente superior em pacientes com HHI (51% com HHI *vs.* 7% com RCCP), sugerindo que os perfis genéticos dessas condições sejam distintos na maioria das vezes.[47]

LH e FSH. Os níveis basais de LH e FSH são geralmente mais baixos no HHI do que no RCCP, mas há grande superposição de valores.[6,61]

Inibina B sérica. Embora o ponto de corte ideal ainda não tenha sido identificado,[20] dados recentes indicam que dosagem sérica de inibina B pode auxiliar na diferenciação entre as duas situações, já que valores mais altos de inibina B são encontrados no RCCP.[65] Um estudo demonstrou que níveis de LH basal < 0,3 UI/ℓ e inibina B < 110 pg/mℓ tiveram especificidade de 88% e 92%, respectivamente, para o HHI. O achado combinado de LH basal < 0,3 UI/ℓ e inibina B < 110 pg/mℓ propiciou maior especificidade (98,1%).[66] Recentemente, Varimo et al.[17] demonstraram que, quando avaliados em conjunto, o volume testicular muito reduzido (< 1 mℓ) e os níveis baixos de inibina B (10 a 49 ng/ℓ) sugerem HHI (sensibilidade de até 90%). Em contrapartida, a presença de volume testicular entre 1,1 e 2 mℓ, acompanhada de níveis séricos de inibina entre 111 e 212 ng/ℓ, praticamente exclui HHI.[17]

Hormônio antimülleriano. Os níveis de hormônio antimülleriano (AMH) pré-púberes são um reflexo da integridade das células de Sertoli, e tanto a inibina B quanto o AMH são produzidos por essas células sob estímulo do FSH. Em pré-púberes, concentrações de AMH são menores no HH que no RCCP, demonstrando menor quantidade de células de Sertoli. Valores de AMH > 110 pmol/ℓ são mais frequentes em pacientes com RCCP do que com HHI; no entanto, o AMH apresenta baixo desempenho na diferenciação entre HHI e RCCP.[65]

Teste de estímulo com GnRH. Respostas pré-puberais são obtidas em alguns pacientes com RCCP, bem como naqueles com HH, mas valores de LH pós-GnRH < 0,8 UI/ℓ (IFMA) são mais indicativos de HH em meninos.[6,32] Melhor distinção entre RCCP e HH parece ser obtida com o estímulo com potentes agonistas do GnRH, como a triptorrelina. Em estudo recente, entre meninos com retardo puberal, um valor de LH < 5,3 UI/ℓ 4 horas após a injeção de triptorrelina (0,1 mg) teve 100% de especificidade para HHI.[66] Entretanto, quando se compararam as dosagens basais combinadas de inibina B e LH basal com as dosagem de LH e inibina B após estímulo com análogo do GnRH, concluiu-se que a dosagem dos níveis basais é tão eficaz quanto o teste com análogo do GnRH na diferenciação entre HH e RCCP, tendo a vantagem de ser menos invasiva, menos onerosa e mais prática.[33,60]

Teste terapêutico. Este teste visa estimular a eclosão do processo puberal, usando 1 a 3 ciclos terapêuticos com esteroides sexuais em baixas doses. A falta de progressão espontânea da puberdade após a indução terapêutica torna o diagnóstico de RCCP menos provável e reforça a possibilidade diagnóstica de HHI.[5]

Tratamento

O manejo de adolescentes com distúrbios pubertários depende da causa subjacente. A observação expectante é apropriada em variantes benignas da puberdade e naquelas com formas mais brandas de puberdade tardia, sem previsão de resultados

negativos. Entretanto, quando se percebe que o atraso puberal causa desconforto psicossocial ao adolescente, como ansiedade e/ou depressão, intervenções medicamentosas e aconselhamento psicológico são considerados.

■ *Indução puberal no RCCP*

As opções convencionais de tratamento para pacientes com RCCP são baixas doses de esteroides sexuais (testosterona em meninos e estrogênios em meninas),[10] já que não há indicação de uso de gonadotrofinas no RCCP.[6] Evidências atuais indicam que indução puberal com esteroides sexuais em doses baixas e gradativas aumenta a velocidade de crescimento e a maturação sexual, levando a melhora do bem-estar psicossocial, sem prejuízo na altura final e sem aceleração excessiva da idade óssea.[5,7]

Em meninos, a terapêutica hormonal para indução da puberdade consiste na administração intramuscular (IM) de 50 a 100 mg de ésteres de testosterona (sendo o cipionato de testosterona o mais utilizado), a cada 30 dias, por 3 a 6 meses.[10,67] A progressão espontânea da puberdade, com aumento testicular e elevação dos níveis plasmáticos da testosterona endógena, deve ser observada durante o tratamento ou após 3 a 6 meses do início da indução. A progressão espontânea da puberdade pode ser avaliada pelo aumento de volume testicular, bem como pela dosagem de gonadotrofinas, esteroides sexuais e inibina B, coletados no período da manhã. Quando a progressão da puberdade ou adequada virilização não ocorre após o período de 3 a 6 meses do esquema inicial, deve-se realizar uma investigação mais rigorosa em busca dos sinais de alerta.[6] Entretanto, o esquema terapêutico pode ser repetido, aumentando a dose de testosterona em 25 a 50 mg. É importante que a dose mensal de testosterona não exceda 100 mg para não induzir avanço excessivo de idade óssea.[5,6,68] Estudo recente comparou o uso de um inibidor de aromatase (IA), letrozol, com o uso de baixas doses de testosterona IM. Observou-se que a dose de 2,5 mg/dia de letrozol por via oral (VO) pelo período de 6 meses foi capaz de induzir a ativação do eixo gonadotrófico e o aumento do volume testicular de forma mais rápida e efetiva. Ambos os tratamentos foram bem tolerados e aceleraram a velocidade de crescimento, porém a testosterona acelerou um pouco mais que o letrozol.[69] Esses resultados sugerem que o inibidor de aromatase VO é capaz de ativar o eixo HHG e pode ser usado como uma nova modalidade de tratamento para meninos com RCCP.[69]

Por inibirem a conversão periférica de testosterona em estradiol, o uso de IA também vem sendo estudado como opção terapêutica em meninos com RCCP e baixa estatura com o objetivo de reduzir o avanço da idade óssea e, portanto, prolongar o período de crescimento e aumentar a estatura final. Entretanto, embora pareça um tratamento seguro, um recente estudo não observou ganho na estatura final de meninos submetidos à intervenção com letrozol por período de 2 anos.[70] Por outro lado, a associação de IA com GH por período de 24 a 36 meses parece aumentar o potencial de crescimento de meninos, quando comparada a intervenções com GH ou IA isolados.[71]

Nas meninas, as opções para indução puberal são a forma oral ou transdérmica de 17β-estradiol ou estrógenos conjugados pelo período de 3 meses. O estrogênio conjugado, considerado anteriormente como a primeira opção terapêutica para indução puberal (0,15 mg/dia VO), teve sua disponibilidade limitada nos últimos anos, e é possível que sua comercialização seja interrompida definitivamente em breve. Entretanto, embora poucos estudos estejam disponíveis nesta faixa etária, os resultados para o uso de 17β-estradiol por via transdérmica são mais favoráveis por ser uma opção eficaz e segura,[67] sendo utilizado como primeira opção nestes casos. No Brasil, a apresentação em gel do 17β-estradiol não permite o ajuste para baixas doses, o que impossibilita seu uso para estas pacientes. Utiliza-se, portanto, a apresentação em adesivo transdérmico disponível de 25 mg, sendo cortado em 4 partes iguais para equivaler à dose de 6,25 mg contínuos, com substituição dos adesivos 2 vezes/semana pelo período de 3 meses.[67]

A progressão espontânea da puberdade pode ser avaliada pelo aumento de mamas, bem como pela dosagem sérica de gonadotrofinas, esteroides sexuais e inibina B. Caso não haja progressão da puberdade com o esquema inicial após período de 3 a 6 meses, o esquema pode ser repetido até 3 vezes.[6]

A falta de progressão espontânea da puberdade após a indução terapêutica com esteroides sexuais, em ambos os sexos, torna o diagnóstico de RCCP menos provável e aponta para o diagnóstico de HHI.[33] Nesse caso, faz-se necessária a manutenção da terapêutica hormonal.[5,42]

■ *Indução puberal no HHP*

A terapia do hipogonadismo hipogonadotrófico permanente consiste na reposição dos esteroides sexuais e das outras deficiências hormonais, quando associado ao pan-hipopituitarismo.[6,7]

Quadro 20.7 Apresentações de testosteronas disponíveis para indução puberal e terapia hormonal masculina.

Tipo de testosterona	Via de administração	Dose de indução puberal	Dose de manutenção (adulto com HHI)
Ésteres de testosterona	Intramuscular	–	250 mg a cada 2 semanas
Cipionato de testosterona	Intramuscular	50 a 100 mg a cada 30 dias por 3 a 6 meses	200 mg a cada 2 semanas
Undecanoato de testosterona	Intramuscular	–	1.000 mg a cada 10 a 12 semanas
Testosterona gel	Transdérmica	–	5 g/dia (50 mg)
Alternativa à testosterona para indução puberal em RCCP			
Letrozol	Oral	2,5 mg/dia por 6 meses	–
Alternativa à testosterona para indução puberal em HHI			
hCG	Subcutânea ou intramuscular	250 a 500 UI 2 vezes/semana ou 5.000 UI/semana	5.000 UI/semana

HHI: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado; RCCP: retardo constitucional de crescimento e puberdade; hCG: gonadotrofina coriônica humana.

Em *meninos*, caso seja possível estabelecer o diagnóstico de HHP precocemente, o ideal é que o início da reposição androgênica seja entre os 12 e 13 anos de idade cronológica e antes dos 14 anos de idade óssea, visando evitar desproporções corporais e característica eunucoide. O início da terapia hormonal (TH) é similar ao da indução puberal do RCCP, descrito anteriormente. Após o início da indução puberal, a dose de testosterona é aumentada gradativamente até a dose plena, que equivale a 200 mg IM de cipionato de testosterona a cada 2 semanas.[5,72] Outras apresentações de testosterona disponíveis e eficazes para a TH em homens não foram testadas ou aprovadas para indução puberal ou uso em indivíduos do sexo masculino com idade inferior a 16 anos (Quadro 20.7).

A TH é efetiva para o desenvolvimento adequado de caracteres sexuais secundários, porém não é esperado que estimule o desenvolvimento testicular e espermatogênese. Como alternativa à TH, o tratamento com gonadotrofina coriônica humana (hCG) também pode ser utilizado para a indução puberal em meninos com HHI, com a vantagem adicional de estimular o crescimento testicular.[59] Diversos protocolos foram descritos, incluindo uso isolado de hCG ou hCG associada ao FSH recombinante.[59] O efeito de virilização com uso de hCG 5.000 UI/semana é semelhante ao obtido pela indução puberal com testosterona.[73] Doses baixas de hCG também demonstram resultados similares, iniciando com 250 a 500 UI 2 vezes/semana, aumentando a dose em 500 UI a cada 6 meses.[74]

Em *meninas* com HHI, o período ideal para iniciar a reposição estrogênica é aos 11 ou 12 anos de idade cronológica e antes dos 13 anos de idade óssea.[10] O início do tratamento é semelhante ao das meninas com RCCP, com aumento progressivo da dose de estrogênio ao longo de 12 a 24 meses. Após desenvolvimento completo das mamas e/ou presença de sangramento vaginal, associa-se a reposição cíclica de progesterona. As principais opções de progestógenos são o acetato de medroxiprogesterona, na dose de 5 a 10 mg/dia, ou preferencialmente a progesterona natural micronizada na dose de 200 mg/dia, do 1º ao 12º dia do mês.[5,10,75] Este tratamento é capaz de induzir desenvolvimento de caracteres sexuais femininos e volume uterino, contribuindo para o bem-estar e a atividade sexual feminina. Entretanto, a terapia de reposição hormonal não é capaz de restaurar a ovulação, devendo ser reavaliada quando houver desejo de fertilidade.

Quadro 20.8 Estrógenos disponíveis para indução puberal e terapia de reposição hormonal.

Tipo de estrógeno	Via de administração	Dose de indução puberal	Dose de reposição
17β-estradiol	Adesivo transdérmico	6,25 mg/dia (2 vezes/semana)	100 a 200 mg/dia
	Gel transdérmico	0,1 mg	1,5 a 2 mg/dia
Estrógenos conjugados	Oral	0,07 a 0,3 mg/dia	0,625 a 1,25 mg/dia
Valerato de estradiol	Oral	–	2 a 3 mg/dia
Etinilestradiol	Oral	–	20 mg/dia

Embora ainda não esteja disponível em nosso meio, o GnRH pulsátil, aplicado por bombas de infusão, pode ser utilizado para maturação gonadal e indução de fertilidade no hipogonadismo hipogonadotrófico em ambos os sexos.[68]

No Quadro 20.8 encontram-se as opções de estrógenos disponíveis para reposição hormonal.

Perspectivas

Muito recentemente, foi relatado o uso de kisspeptina em uma única dose em 11 meninos e 4 meninas com RP, com resposta variada entre os casos avaliados. Considerando que a kisspeptina não induz a secreção de LH em pacientes adultos com HHI, é possível que a administração de kisspeptina em pacientes pediátricos ajude a diferenciar pacientes com RCCP daqueles com formas parciais de hipogonadismo hipogonadotrófico.[76]

Resumo

O retardo puberal é definido como a ausência dos sinais do início da puberdade (aumento testicular em meninos ou desenvolvimento mamário em meninas) em idade cronológica superior a 2 ou 2,5 desvios padrões da média populacional (tradicionalmente, 14 anos em meninos e 13 anos em meninas). Na sua gênese estão envolvidos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, incluindo fatores nutricionais e exposição a disruptores endócrinos. A causa mais comum de retardo puberal é normalmente autolimitada, conhecida como retardo constitucional de crescimento e puberdade (RCCP). Entretanto, este é um diagnóstico de exclusão e só pode ser definido após ampla avaliação para excluir outras patologias. Características importantes do RCCP são forte história familiar e estatura baixa, porém compatível com o atraso de idade óssea frequentemente encontrado nestes pacientes. Seu principal diagnóstico diferencial é com o hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI), e até o momento não há nenhum teste com acurácia plena para a exata distinção entre as duas condições. O desenvolvimento puberal progressivo endógeno antes dos 18 anos de idade ainda é o padrão-ouro para diferenciar o RCCP do HHI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cartault A, Edouard T, Pienkowski C et al. Normal puberty. Rev Prat. 2008; 58:1311-6.
2. Marques P, Skorupskaite K, George JT et al. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. Endotext. South Dartmouth (MA); 2000.
3. Zhu J, Kusa TO, Chan YM. Genetics of pubertal timing. Curr Opin Pediatr. 2018; 30:532-40.
4. Wolf RM, Long D. Pubertal development. Pediatr Rev. 2016; 37:292-300.
5. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1781-8.
6. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. N Engl J Med. 2012; 366:443-53.
7. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. Pediatr Ann. 2018; 47:e16-22.
8. Reiter EO, Lee PA. Delayed puberty. Adolesc Med. 2002; 13:101-18.
9. Howard SR, Dunkel L. Delayed puberty-phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries. Endocr Rev. 2019; 40:1285-317.
10. Dwyer AA, Phan-Hug F, Hauschild M et al. Transition in endocrinology: hypogonadism in adolescence. Eur J Endocrinol. 2015; 173:R15-24.
11. Howard SR. Genes underlying delayed puberty. Mol Cell Endocrinol. 2018; 476:119-28.
12. Howard SR. The genetic basis of delayed puberty. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:423.

13. Zhu J, Choa RE, Guo MH et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E646-54.
14. Howard SR, Oleari R, Poliandri A et al. HS6ST1 insufficiency causes self-limited delayed puberty in contrast with other GnRH deficiency genes. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:3420-9.
15. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. EMBO Mol Med. 2016; 8:626-42.
16. Howard SR, Guasti L, Poliandri A et al. Contributions of function-altering variants in genes implicated in pubertal timing and body mass for self-limited delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:649-59.
17. Varimo T, Miettinen PJ, Kansakoski J et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. Hum Reprod. 2017; 32:147-53.
18. Skorupskaite K, George JT, Richard A Anderson RAA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. Hum Reprod Update. 2014; 20:485-500.
19. Uenoyama Y, Pheng V, Tsukamura H et al. The roles of kisspeptin revisited: inside and outside the hypothalamus. J Reprod Dev. 2016; 62:537-45.
20. Mancini A, Howard SR, Cabrera CP et al. EAP1 regulation of GnRH promoter activity is important for human pubertal timing. Hum Mol Genet. 2019; 28:1357-68.
21. Morrison KE, Rodgers AB, Morgan CP et al. Epigenetic mechanisms in pubertal brain maturation. Neuroscience. 2014; 264:17-24.
22. Aksglaede L, Juul A, Olsen LW et al. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. PLoS One. 2009; 4:e8450.
23. Sorensen K, Aksglaede L, Petersen JH et al. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:263-70.
24. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med. 2010; 363:365-71.
25. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. Science. 1974; 185:949-51.
26. Yeo SH, Colledge WH. The role of Kiss1 neurons as integrators of endocrine, metabolic, and environmental factors in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:188.
27. Li W, Liu Q, Deng X et al. Association between obesity and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2017; 14:1266.
28. Lee JM, Wasserman R, Kaciroti N et al. Timing of puberty in overweight versus obese boys. Pediatrics. 2016; 137:e20150164.
29. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. Int J Androl. 2010;33:346-59.
30. Parent AS, Franssen D, Fudvoye J et al. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: revision of human observations and mechanistic insight from rodents. Front Neuroendocrinol. 2015; 38:12-36.
31. Swan SH, Main KM, Liu F et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect. 2005; 113:1056-61.
32. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:1613-20.
33. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: genetics, management and updates. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:101316.
34. Kingery SE, Wintergerst KA. Turner syndrome and Klinefelter syndrome. Adolesc Med State Art Rev. 2015; 26:411-27.
35. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW et al. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. Recent Prog Horm Res.1968; 24:321-63.
36. Macedo DB, Abreu AP, Reis AC et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:E1097-103.
37. Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 2006; 85:706-13.
38. Munoz MT, Argente J. New concepts in anorexia nervosa. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17(Suppl 3):473-80.
39. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36:283-96.
40. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH et al. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. J Endocrinol Invest. 2015; 38:1-12.
41. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. Pituitary. 2005; 8:203-11.
42. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11:547-64.
43. Ghervan C, Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome in males. Presse Med. 2014; 43:152-61.
44. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Management of endocrine disease: reversible hypogonadotropic hypogonadism. Eur J Endocrinol. 2016; 174:R267-74.
45. Laitinen EM, Tommiska J, Sane T et al. Reversible congenital hypogonadotropic hypogonadism in patients with CHD7, FGFR1 or GNRHR mutations. PLoS One. 2012; 7:e39450.
46. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med. 2007; 357:863-73.
47. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. Eur J Endocrinol. 2018; 178:377-88.

48. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG et al. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1376-85.
49. Abitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? Arch Dis Child. 2016; 101:767-71.
50. Martha PM Jr, Reiter EO. Pubertal growth and growth hormone secretion. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991; 20:165-82.
51. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:2364-8.
52. Howard SR, Dunkel L. The genetic basis of delayed puberty. Neuroendocrinology. 2018; 106:283-91.
53. Barroso PS, Jorge AAL, Lerario AM et al. Clinical and genetic characterization of a constitutional delay of growth and puberty cohort. Neuroendocrinology. 2019. [Epub ahead of print]
54. Beneduzzi D, Trarbach EB, Min L et al. Role of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in patients with a wide spectrum of pubertal delay. Fertil Steril. 2014; 102:838-46.
55. Harrington J, Palmert MR. Clinical review – Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3056-67.
56. Zhu J, Chan YM. Adult consequences of self-limited delayed puberty. Pediatrics. 2017; 139:e20163177.
57. Day FR, Elks CE, Murray A et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. Sci Rep. 2015; 5:11208.
58. Day FR, Thompson DJ, Helgason H et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. Nat Genet. 2017; 49:834-41.
59. Young J, Xu C, Papadakis GE et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Rev. 2019; 40:669-710.
60. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C et al. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2018; 23:57-61.
61. Resende EA, Lara BH, Reis JD et al. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1424-9.
62. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. Curr Opin Urol. 2011; 21:527-34.
63. Rohani F, Alai MR, Moradi S et al. Evaluation of near final height in boys with constitutional delay in growth and puberty. Endocr Connect. 2018; 7:456-9.
64. Dwyer AA, Jayasena CN, Quinton R. Congenital hypogonadotropic hypogonadism: implications of absent mini-puberty. Minerva Endocrinol. 2016; 41:188-95.
65. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C et al. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:5225-32.
66. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G et al. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82(1):100-5.
67. Matthews D, Bath L, Hogler W et al. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. Arch Dis Child. 2017; 102:975-80.
68. Howard S, Dunkel L. Sex steroid and gonadotropin treatment in male delayed puberty. Endocr Dev. 2016; 29:185-97.
69. Varimo T, Huopio H, Kariola L et al. Letrozole versus testosterone for promotion of endogenous puberty in boys with constitutional delay of growth and puberty: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2019; 3:109-20.
70. Varimo T, Toiviainen-Salo S, Raivio T et al. Letrozole monotherapy in pre- and early-pubertal boys does not increase adult height. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:201.
71. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone, or combination in pubertal boys with idiopathic, short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:4984-93.
72. Dwyer AA, Pitteloud N. Transition of care from childhood to adulthood: congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Dev. 2018; 33:82-98.
73. Bistritzer T, Lunenfeld B, Passwell JH et al. Hormonal therapy and pubertal development in boys with selective hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril.1989; 52:302-6.
74. Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? A multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 86:75-87.
75. Zacharin M. Pubertal induction in hypogonadism: current approaches including use of gonadotrophins. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015; 29:367-83.
76. Chan YM, Lippincott MF, Kusa TO et al. Divergent responses to kisspeptin in children with delayed puberty. JCI Insight. 2018; 3(8). pii: 99109.

21

Manejo da Puberdade Precoce

Vinicius Nahime Brito • Ana Pinheiro Machado Canton • Ana Claudia Latronico

INTRODUÇÃO

A puberdade compreende o período de transição entre a infância e a vida adulta, marcado por aparecimento dos caracteres sexuais secundários, aceleração do crescimento linear e maturação gonadal (ovários no sexo feminino e testículos no sexo masculino), resultando na aquisição da função reprodutiva e em modificações psicológicas em ambos os sexos.[1,2]

O desenvolvimento puberal é constituído por dois eventos fisiológicos independentes: a adrenarca, definida como o aumento de andrógenos adrenais e de seus precursores, principalmente deidroepiandrosterona (DHEA) e sua forma sulfatada (DHEA-S), e a gonadarca, caracterizada pela reativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (eixo gonadotrófico). O evento hormonal que determina a gonadarca é o incremento de amplitude e frequência dos pulsos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) na circulação porto-hipofisária. O GnRH, por sua vez, atua na hipófise anterior, na qual se liga a seu receptor específico no gonadotrofo, estimulando a síntese e a secreção das gonadotrofinas, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculestimulante (FSH).[1]

A secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é coordenada por uma rede neuronal complexa, constituída de neurônios secretores de fatores estimulatórios (kisspeptina, glutamato, glicina, norepinefrina, dopamina, serotonina) e/ou inibitórios (opioides endógenos, ácido gama-aminobutírico, neuropeptídeo Y, peptídeo intestinal vasoativo, hormônio liberador de corticotrofina [CRH], melatonina) e pela ativação recíproca de mecanismos de comunicação glia-neurônio.[3,4]

O padrão de atividade do eixo gonadotrófico é variável durante as fases do desenvolvimento. No período neonatal, a secreção de LH e FSH encontra-se elevada devido à imaturidade dos mecanismos hipotalâmicos regulatórios da secreção de gonadotrofinas, o que resulta em síntese e secreção de testosterona no sexo masculino, e de estradiol no sexo feminino, porém sem manifestação clínica de puberdade.[4] A secreção de FSH é maior no sexo feminino durante os 2 primeiros anos de vida, ao passo que a secreção de LH predomina no neonato do sexo masculino nos primeiros 6 meses de vida. Esse período denominado "minipuberdade" é seguido por um período de quiescência hormonal, durante o qual o eixo gonadotrófico apresenta baixa atividade, devido aos mecanismos inibitórios hipotalâmicos dependentes e independentes dos esteroides sexuais.[4] Na puberdade, a redução dessa atividade inibitória, concomitantemente ao predomínio dos fatores estimulatórios da secreção de GnRH, culmina na reativação da secreção pulsátil de GnRH.[1,3,4]

No sexo feminino, o LH é o principal regulador da biossíntese de esteroides nos ovários, nos quais estimula a conversão do colesterol em pregnenolona e a síntese de andrógenos nas células da teca e intersticiais. Por sua vez, o FSH regula o processo final de conversão dos andrógenos a estrógenos, estimulando o processo de aromatização nas células da granulosa. Na vida adulta, as ações coordenadas do LH e do FSH no ovário regulam o crescimento folicular, a ovulação e a manutenção do corpo lúteo. No sexo masculino, o LH estimula a síntese e a secreção da testosterona pelas células de Leydig, ao passo que o FSH atua principalmente nas células de Sertoli, com ação primordial nas fases iniciais da espermatogênese.[1]

Além dos fatores hormonais envolvidos no início do processo puberal, fatores metabólicos, nutricionais, socioeconômicos e genéticos também estão implicados, indicando que o mecanismo do início da puberdade humana é complexo e multifatorial.

PUBERDADE PRECOCE

A puberdade é considerada precoce quando o aparecimento dos caracteres sexuais secundários ocorre antes dos 8 anos de idade no sexo feminino, e antes dos 9 anos no sexo masculino.[2] Esse conceito baseia-se em estudos longitudinais europeus da década de 1960.[2] Os limites de idade cronológica que definem puberdade precoce foram objeto de extensa discussão.[5] Em 1999, o Comitê da Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society apontou novos limites para definição de puberdade precoce no sexo feminino, ou seja, idade < 7 anos em meninas brancas e < 6 anos nas afro-americanas.[6] Tais recomendações basearam-se no estudo americano de Herman-Giddens et al.,[7] que incluiu 17 mil meninas com idade entre 3 e 12 anos, examinadas em 65 consultórios pediátricos. Nesse estudo, 15,4% das meninas afro-americanas e 5% das brancas com idade < 7 anos e 37,8% das negras e 10,5% das brancas aos 8 anos de idade já apresentavam desenvolvimento mamário.[7] Em relação aos pelos pubianos, 17,6% das afro-americanas e 2,8% das brancas aos 7 anos de idade, bem como 34,3% das meninas afro-americanas e 7,7% das brancas aos 8 anos já apresentavam pubarca.[7] No entanto, tal estudo apresentou limitações metodológicas importantes; por exemplo, a amostra não era randomizada, e o estadiamento puberal foi baseado em inspeção, e não em palpação das mamas, o que poderia levar à difícil distinção entre lipomastia e telarca.[7] Contudo, resultados semelhantes foram observados em um estudo posterior que envolveu 1.623 meninas com idade entre 8 e 16 anos.[6] Nesse estudo, 11,4% das meninas brancas e 27,8% das afro-americanas tiveram desenvolvimento mamário aos 8 anos.[6] Recentemente, dados de um estudo com 1.239 meninas entre 7 e 8 anos de idade provenientes de três centros americanos distintos (examinadas pela palpação das mamas) demonstraram que, aos 7 anos, 10,4% das meninas brancas e 23,4% das afro-americanas apresentavam desenvolvimento mamário, ao passo que aos 8 anos esse percentual foi de 18,3% para as brancas e 42,9% para as afro-americanas.[8]Dessa maneira, esses estudos em conjunto mostram alta incidência de desenvolvimento precoce de mamas e de pelos pubianos na população americana, principalmente entre afrodescendentes.

Embora haja tendência de a idade cronológica da telarca e da pubarca no sexo feminino ser mais precoce atualmente, a idade da menarca não tem se modificado significativamente. De fato, o intervalo entre a idade da telarca e da menarca aumentou significativamente de 2,3 ± 1,1 anos, relatado por Marshall e Tanner na década de 1960, para uma média de 3,3 anos, com base em um estudo dinamarquês recente.[9] De acordo com esses dados, o conceito de puberdade precoce não foi modificado. Além disso, uma revisão de 223 pacientes com precocidade sexual ocorrendo entre 7 e 8 anos de idade em meninas brancas e 6 e 8 anos em afro-americanas encontrou uma forma não idiopática de precocidade sexual em 12% dos casos, indicando que o desenvolvimento puberal entre 6 e 8 anos de idade não é necessariamente benigno e merece investigação e acompanhamento.[10]

Mais recentemente, a investigação da idade de início da puberdade em meninos americanos revelou antecipação de 6 meses a 2 anos em comparação com estudos anteriores. Semelhantemente aos estudos conduzidos no sexo feminino, a etnia também impactou o início mais precoce do desenvolvimento puberal nos meninos. Meninos afro-americanos apresentaram início de puberdade (volume testicular > 3 mℓ) significativamente mais cedo do que caucasianos (9,71 e 9,95 anos, respectivamente).[11]

Classificação

A puberdade precoce (PP) é classificada como *PP central* (PPC), também chamada de puberdade precoce verdadeira ou dependente de gonadotrofinas, e *PP periférica* (PPP), também conhecida como pseudopuberdade precoce ou PP independente de gonadotrofinas.[2,12]Na PPC, o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários é decorrente da ativação prematura do eixo gonadotrófico.[2] Em contrapartida, a PPP resulta da produção autônoma dos esteroides sexuais, de origem gonadal, adrenal, ou decorrente de exposição a esteroides sexuais exógenos.[2] A PP também é classificada como isossexual, quando os caracteres puberais são concordantes com o sexo, ou heterossexual, quando há discordância entre os caracteres puberais e o sexo do(a) paciente: virilização no sexo feminino e feminização no sexo masculino.[2] A PPC é sempre isossexual, e a PPP pode ser iso ou heterossexual.[2,12]

Quadro 21.1 Classificação da precocidade sexual.

- Variantes do desenvolvimento puberal normal
  - Telarca precoce isolada
  - Pubarca precoce isolada
  - Sangramento vaginal precoce isolado

- Puberdade precoce central (verdadeira ou dependente de gonadotrofinas)
- Puberdade precoce periférica (pseudopuberdade precoce ou independente de gonadotrofinas)

Variantes do desenvolvimento puberal normal, caracterizadas pelo aparecimento isolado e prematuro dos caracteres sexuais secundários (telarca precoce, pubarca precoce e sangramento vaginal precoce) sem reativação prematura do eixo gonadotrófico, são queixas frequentes de consulta ao endocrinologista pediátrico.[2] Apesar de geralmente representarem uma situação benigna e não progressiva, é recomendado o acompanhamento endocrinológico para o diagnóstico diferencial com as formas completas e progressivas de puberdade precoce.[12] A classificação da precocidade sexual está resumida no Quadro 21.1.

■ *Telarca precoce isolada*

A expressão telarca precoce isolada (TPI) representa o aumento unilateral ou bilateral das mamas nas meninas antes dos 8 anos de idade sem outros sinais de maturação sexual.[2] Trata-se de uma condição clínica benigna, que pode regredir espontaneamente ou permanecer até o desenvolvimento puberal na idade normal. O diagnóstico diferencial com lipomastia pode ser difícil nas meninas com sobrepeso ou obesidade. A maior incidência de telarca precoce isolada ocorre antes dos 3 anos, reduzindo após essa idade e novamente se elevando após os 6 anos. A fisiopatologia da TPI não está completamente esclarecida, e alguns mecanismos são propostos, incluindo:

- Ativação transitória do eixo gonadotrófico com secreção excessiva e predominante de FSH
- Aumento da sensibilidade do tecido mamário às pequenas concentrações de estrogênios circulantes
- Secreção transitória de estrogênio por cistos ovarianos
- Ingestão de alimentos com substâncias que atuem como desreguladores endócrinos (bisfenol A, ftalatos).[13]

Laboratorialmente, as pacientes com TPI apresentam valores de gonadotrofinas e esteroides sexuais dentro da faixa pré-puberal normal. A idade óssea, diferentemente das formas completas de precocidade sexual, não se encontra avançada. A ultrassonografia (US) pélvica pode ser útil na distinção entre TPI e estágios iniciais da puberdade precoce.

Um estudo envolvendo 124 meninas com TPI (em 52 delas, identificada ao nascimento; em 53, entre 1 e 24 meses; e em 19, entre 2 e 8 anos de idade) identificou regressão do quadro em 50,8% dos casos, persistência da telarca em 36,3% e progressão em 3,2% das pacientes.[13]Evolução cíclica da telarca foi identificada em 9,7% dos casos. A progressão para puberdade precoce ocorreu em 13% das meninas.[13] O acompanhamento ambulatorial de pacientes com TPI é necessário, uma vez que 13 a 20,5% das meninas com essa condição podem evoluir para um quadro de puberdade precoce completa, de acordo com as diferentes casuísticas estudadas.[14] Não há fatores clínicos ou laboratoriais que possam predizer a evolução da TPI para puberdade precoce. Portanto, o recomendado é que as pacientes sejam monitoradas clinicamente, e os pais sejam alertados sobre a possível progressão para puberdade precoce.

■ *Pubarca precoce isolada*

Consiste no aparecimento isolado dos pelos pubianos antes dos 8 anos de idade nas meninas e dos 9 anos de idade nos meninos, sem outros sinais de virilização ou maturação sexual.[15] A expressão adrenarca precoce é utilizada para definir a elevação precoce dos andrógenos adrenais que, com frequência, se associa à pubarca precoce isolada. Em metade dos casos, as concentrações de andrógenos – androstenediona, DHEA e, sobretudo, DHEA-S – estão elevadas para a idade cronológica, mas compatíveis com os valores do estágio Tanner II de desenvolvimento puberal.[16,17] A etiologia da adrenarca precoce não é conhecida e tem sido atribuída à maturação prematura da zona reticular do córtex adrenal, levando ao aumento dos andrógenos adrenais, o que, por sua vez, leva ao aparecimento prematuro da pubarca.[16,17] O aparecimento de odor e pelos axilares, acne, aumento da velocidade de crescimento e discreto avanço da idade óssea podem ser também observados, porém sem comprometimento da estatura final e da progressão da puberdade.

As crianças com quadro clínico de adrenarca prematura devem ser investigadas para excluir outras condições patológicas, como a forma não clássica da hiperplasia adrenal congênita, tumores gonadais ou adrenais virilizantes, administração exógena de andrógenos, puberdade precoce ou causas raras como a síndrome de Cushing na infância.[17] A contaminação inadvertida de crianças pré-púberes por esteroides sexuais tópicos (cremes e pomadas com testosterona) tem sido observada como causa de pubarca precoce.[18]

A investigação laboratorial inicial inclui as dosagens de DHEA-S, 17-hidroxiprogesterona, androstenediona e testosterona, bem como radiografia de mão e punho não dominante para avaliação da idade óssea. Evidências de exposição androgênica, como clitoromegalia nas meninas e desenvolvimento avançado de pelos pubianos nos meninos, impõem a realização de exames de imagem de glândulas adrenais (US, ressonância magnética [RM]) para excluir processos neoplásicos, além do teste de estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) sintético (Cortrosina, Synacthen®) para excluir hiperplasia adrenal congênita. Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional ou prematuras apresentam maior probabilidade de desenvolver pubarca precoce isolada.[15] Maior incidência de síndrome dos ovários policísticos (SOP) e síndrome metabólica ocorre na vida adulta em crianças que apresentem pubarca precoce isolada. Além disso, sobrepeso, obesidade e resistência insulínica na infância têm sido associados à adrenarca precoce.[15]

■ *Sangramento vaginal isolado precoce*

O sangramento vaginal isolado, acíclico, pode ocorrer na fase pré-puberal, sem outros sinais puberais e sem anormalidades dos genitais. Tais episódios são mais frequentes no inverno. Nos casos não relacionados ao estímulo hormonal, não há avanço de idade óssea nem evidência de reativação do eixo gonadotrófico, estando os valores de gonadotrofinas e estradiol na faixa pré-puberal. Recomenda-se investigação clínica, incluindo história detalhada para afastar possíveis traumatismos ou manipulações, bem como exame da genitália externa. Hemangiomas e verrugas intravaginais, incisões vaginais, vaginites, doença inflamatória pélvica, corpo estranho intravaginal, prolapso e carúncula de uretra, líquen escleroso e abuso sexual também podem ser causa de sangramento vaginal não hormonal em meninas pré-púberes. As causas hormonais incluem ingestão de estrógenos exógenos, puberdade precoce, síndrome de McCune-Albright e tumores ovarianos. A US pélvica pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre causas hormonais ou não hormonais.[16,19]

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

Epidemiologia

A frequência de PPC varia de acordo com os registros populacionais.[19] Registros dos anos 1980 mostraram uma incidência estimada em meninas americanas de 1:5.000 a 1:10.000. Nas últimas duas décadas, a prevalência estimada variou de 37 por 100.000 em meninas espanholas a 55 por 100.000 em meninas coreanas. Além disso, a incidência anual foi estimada em 2,68 por 10.000 em meninas francesas.[20] Independentemente da coorte, a PPC é tipicamente mais frequente no sexo feminino, em uma proporção de 3 a 23:1, principalmente a forma idiopática, caracterizada por ausência de lesões orgânicas no sistema nervoso central (SNC). Em caso de lesões congênitas ou adquiridas do SNC, como hamartoma hipotalâmico, cistos aracnoides, hidrocefalia e tumores, a PPC é denominada orgânica. No sexo masculino, a prevalência das anomalias neurológicas varia entre 33 e 90% nos casos de PPC, ao passo que, no sexo feminino, essa frequência é de 8 a 30%.[12,21] O mecanismo da reativação prematura do eixo gonadotrófico decorrente de uma lesão intracraniana ainda é desconhecido, mas especula-se que um fator mecânico poderia alterar a regulação inibitória dos neurônios secretores de GnRH ou alguns tipos de lesão poderiam secretar substâncias que estimulam a secreção do GnRH.[12]

Genética

Os genes que codificam os neuropeptídeos e fatores hipotalâmicos, bem como os seus receptores, implicados na regulação da síntese e da secreção do GnRH, são potenciais candidatos na investigação da base genética dos distúrbios da puberdade, principalmente em pacientes com a forma familiar de PPC.[22] A forma familiar de PPC é caracterizada pela existência de mais de um indivíduo afetado na mesma família (considerando parentes de 1º ou 2º grau), e sua ocorrência reforça a influência de fatores genéticos como moduladores da idade de início da puberdade. Em uma casuística de 156 crianças israelenses (147 meninas e 9 meninos) com PPC idiopática, 43 (42 meninas e 1 menino; 27,5%) apresentavam a forma familiar. O estudo da segregação familiar sugeriu uma forma de herança autossômica dominante com penetrância incompleta, sexo-dependente.[23] Uma análise recente de pacientes acompanhados na Unidade de Desenvolvimento da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) mostrou que, entre 230 pacientes (219 meninas e 11 meninos) acompanhados com PPC não orgânica, 70 (67 meninas e 3 meninos; 30%) eram casos familiares, havendo casos com história na família paterna e casos com história na família materna.

Raros defeitos gênicos na kisspeptina (*KISS1*) e no seu receptor (*KISS1R*) foram inicialmente implicados na patogênese da PPC.[24,25] O estudo do gene *KISS1R* em 67 crianças brasileiras com PPC idiopática identificou uma mutação ativadora no *KISS1R* (p.Arg386Pro) em uma menina adotada, com antecedente de telarca precoce desde o nascimento, que aos 7 anos de idade evoluiu com progressão do quadro de precocidade sexual.[24] Os estudos *in vitro* evidenciaram que essa mutação prolonga a ativação das vias de sinalização intracelular em resposta ao estímulo com kisspeptina.[24] Esse mecanismo pode contribuir no incremento da amplitude de secreção de GnRH, tratando-se de uma mutação ativadora não constitutiva. Na mesma casuística, foi identificada uma mutação ativadora (p.Pro74Ser) no gene *KISS1* em um menino com PPC idiopática desde o primeiro ano de vida.[25] A segregação familiar mostrou que a mãe e a avó materna do menino eram portadoras da mesma mutação, porém sem história de PPC, o que sugeriu penetrância incompleta sexo-dependente.[25] Os estudos *in vitro* da mutação p.Pro47Ser na kisspeptina demonstraram sua maior capacidade de estimular o sinal de transdução intracelular quando comparado com o selvagem, indicando maior estabilidade dessa variante e maior resistência à degradação.[25]

Em 2013, um estudo inédito de sequenciamento exômico global revelou mutações inativadoras no gene *makorin ring finger 3 (MKRN3)* em 5 de 15 famílias com PPC familiar.[26]O gene *MKRN3* está localizado no cromossomo 15q11.2, em uma região de *imprinting* relacionada à síndrome de Prader-Willi. O estudo de segregação das famílias afetadas indicou uma herança autossômica dominante de transmissão paterna (apenas o alelo paterno é expresso). Logo após, mutações inativadoras do gene *MKRN3* foram também reconhecidas em 8 de 213 meninas brasileiras com PPC sem história de puberdade precoce entre os parentes de 1º grau (pais e irmãos), caracterizando PPC aparentemente esporádica.[27] Entretanto, a origem familial da PPC foi posteriormente estabelecida a partir da análise de segregação das mutações e da demonstração de pais carreadores assintomáticos em todos os casos afetados. O produto do gene *MKRN3* participa da degradação de proteínas (ubiquitinação), mas o mecanismo exato pelo qual sua inativação leva ao início da puberdade ainda não foi completamente elucidado. Estudos em modelos animais revelaram uma expressão elevada do *Mkrn3* na fase pré-púbere, seguida de redução significativa no início da puberdade, sugerindo um potencial efeito inibitório desse fator na secreção de GnRH.[26]

Desde o pioneiro estudo de Abreu et al.,[26] mais de 40 mutações distintas de perda de função no gene *MKRN3* foram descritas em pacientes de diversos países (Grécia, França, Itália, entre outros), incluindo mutações na região codificadora do gene (do tipo *frameshift*, *nonsense* ou *missense*), bem como anormalidades na região promotora (deleção ou substituição). A prevalência das mutações variou de acordo com a coorte, a forma de PPC e o sexo dos indivíduos. Entre os casos com PPC familial, a frequência de mutações foi a mais alta, chegando a 46% da coorte em um estudo de crianças francesas. Em uma revisão sistemática compilando os diferentes estudos publicados, Valadares et al.[28] estimaram uma prevalência global de mutações no *MKRN3* em pacientes com PPC idiopática de aproximadamente 9% (7% em meninas e 22% em meninos). Esses dados indicam que defeitos inativadores desse gene representam a causa genética conhecida mais frequente de ativação prematura do eixo gonadotrófico em ambos os sexos.[28] Notavelmente, o quadro clínico de PPC em pacientes afetados por mutações no *MKRN3* foi indistinguível dos casos de PPC idiopática. Nas crianças com mutações, a média da idade cronológica de início do desenvolvimento da puberdade foi de 6 anos em meninas (com variação de 3 a 7,8 anos) e 8 anos em meninos (com variação de 5,9 a 9 anos).[29]

Em 2017, Dauber et al.[30] estudaram uma família brasileira com cinco membros afetados (duas irmãs, duas meias-irmãs paternas e a avó paterna das meninas), usando análise de *linkage* seguida de sequenciamento genômico global. Os pais das quatro meninas tinham história de desenvolvimento normal da puberdade, sugerindo uma herança autossômica dominante com penetrância incompleta ou com mecanismo de *imprinting*. Os estudos genéticos identificaram um defeito complexo no gene com *imprinting Delta-like 1 homolog* (*DLK1*) (uma deleção heterozigota no primeiro éxon seguida de uma duplicação no terceiro íntron). O *DLK1* é um gene com *imprinting* com expressão paterna (expressão monoalélica apenas do alelo paterno). Assim, um indivíduo carreador de defeito no *DLK1* apenas manifesta fenótipo se o defeito estiver no alelo herdado de seu pai, semelhantemente aos indivíduos carreadores de defeito no *MKRN3*.

O *DLK1*, também chamado de fator pré-adipócito 1 (Pref-1), é uma proteína transmembrana com domínio extracelular contendo repetições tipo fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês *epidermal growth factor*). Ele é um ligante não canônico na via de sinalização Delta-Notch, com papel na diferenciação de diversos tipos celulares, principalmente na inibição da diferenciação de adipócitos.[29] O *DLK1* humano está localizado no cromossomo 14q32.2, uma região que abrange um grupo de genes com *imprinting*. Dissomia uniparental materna (UPDmat), epimutações ou deleções paternas no cromossomo 14q32.2 levam à perda da expressão dos genes paternalmente expressos dessa região, incluindo o *DLK1*. Essas anormalidades moleculares estão associadas a uma síndrome epigenética denominada síndrome de Temple, a qual se

caracteriza por PPC não orgânica em até 90% dos casos, bem como por déficit de crescimento pré e pós-natal, mãos e pés pequenos, atraso motor e na fala na infância e sobrepeso/obesidade na vida adulta.[29]

Subsequentemente, Gomes et al.[31] investigaram um grupo de 60 mulheres com PPC ou história de menarca precoce, encontrando três mutações distintas do tipo *frameshift* (mutações de perda de função) no alelo paterno do *DLK1* em cinco pacientes de três famílias não relacionadas (p.Gly199Alafs*11; p.Val271Cysfs14*; e p.Pro160Leufs*50). Nesse estudo, as pacientes com mutações no *DLK1* apresentaram anormalidades metabólicas na vida adulta em maior frequência em comparação com um grupo de pacientes adultas jovens com história de PPC idiopática, sugerindo que o *DLK1* pudesse representar um novo elo entre reprodução e metabolismo. As anormalidades metabólicas mais prevalentes foram obesidade central, intolerância à glicose/diabetes melito tipo 2 e hiperlipidemia. Estas condições são também características de pacientes com síndrome de Temple na vida adulta.[29] Além disso, nesse estudo, duas mulheres adultas com mutações no *DLK1* apresentaram SOP, sugerindo que essa condição poderia fazer parte do espectro clínico das mutações nesse gene. As concentrações séricas de *DLK1* (medidas por ELISA) foram não detectáveis em todos as pacientes com mutações no gene.[30,31]

Apesar de ser descrita como uma entidade clínica isolada na maioria dos casos, a PPC não orgânica foi também descrita em pacientes com síndromes genéticas. Nesse contexto, a PPC foi principalmente relatada como parte do espectro clínico das seguintes condições:

- Síndrome de Temple (UPDmat, epimutação ou deleção paterna do cromossomo 14q32.2; PPC em 90% dos casos)
- Síndrome de Williams-Beuren (deleção 7q11.23; PPC em 10 a 18% dos casos)
- Síndrome de Silver-Russell (UPDmatdo cromossomo 7 ou epimutação 11p15.5)
- Síndrome de Prader-Willi (deleção paterna 15q11-q13; PPC em até 4% dos casos)
- Síndrome de Rett (mutações no gene *MECP2*; casos raros e atípicos descritos com PPC).[29]

Etiologia

As principais causas de PPC são apresentadas no Quadro 21.2.

■ *Puberdade precoce central idiopática*

A puberdade precoce central é classificada como idiopática na ausência de um fator causal da ativação do eixo gonadotrófico. A história clínica (ausência de história de traumatismos, cirurgias ou infecções), o exame de imagem do SNC sem anormalidades anatômicas (preferencialmente por RM) e a investigação genético-molecular negativa apontam para este diagnóstico.[19] A PPC idiopática é mais comum no sexo feminino, respondendo por aproximadamente 70 a 90% dos casos de PPC em meninas.[19,32] No entanto, aproximadamente 2/3 dos meninos apresentam uma causa identificável para sua puberdade precoce.[33] A PPC idiopática tende a se manifestar mais tardiamente do que nos casos em que há lesões do SNC, sobretudo o hamartoma hipotalâmico. Em meninas, o início ocorre entre 6 e 7 anos de idade em cerca de 50% dos casos e entre 2 e 6 anos em 25%; em 18%, o início da puberdade ocorre antes dos 2 anos de idade.[21]

Quadro 21.2 Etiologia da puberdade precoce central.

Sem anormalidades no SNC (causas não orgânicas)

- Idiopática
- Secundária
  - Exposição crônica prévia a esteroides sexuais (tratamento tardio de formas virilizantes de hiperplasia adrenal congênita, testotoxicose ou síndrome de McCune-Albright; ressecção de tumores secretores de esteroides sexuais)
  - Exposição a desreguladores endócrinos
  - Adoção internacional
- Causas genéticas
  - Mutações ativadoras nos genes *KISS1R* e *KISS1* (genes da via da kisspeptina)

- Mutações inativadoras no gene *MKRN3*
- Mutações inativadoras no gene *DLK1*
- Síndromes genéticas (síndrome de Temple, síndrome de Williams-Beuren, síndrome de Silver-Russell, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Rett, casos raros de deleções e duplicações cromossômicas)

Com anormalidades no SNC (causas orgânicas)

- Malformações congênitas
  - Hamartoma hipotalâmico
  - Cistos aracnoides suprasselares
  - Hidrocefalia
  - Glioma ou neurofibromatose tipo 1
  - Outras: esclerose tuberosa, displasia septo-óptica, malformações vasculares (Chiari tipo 2), mielomeningocele, espinha bífida
- Lesões adquiridas
  - Tumores: astrocitoma, craniofaringioma, ependimoma, glioma hipotalâmico ou óptico, adenoma hipofisário secretor de LH, pinealoma, neurofibroma, disgerminoma (não secretor de hCG), meningioma
  - Pós-insultos: asfixia perinatal, traumatismo craniano, radioterapia, quimioterapia
  - Processos inflamatórios e infecciosos do SNC: encefalite e meningite, tuberculose, sarcoidose, abscessos
  - Paralisia cerebral

SNC: sistema nervoso central; LH: hormônio luteinizante; hCG: gonadotrofina coriônica humana.

■ *Distúrbios do sistema nervoso central*

Praticamente qualquer distúrbio intracraniano pode causar PPC, seja ele congênito (hidrocefalia, cistos aracnoides, cistos da bolsa de Rathke, rubéola, toxoplasmose, hamartomas, entre outros)[32,34-36] ou adquirido (traumatismo craniano, doenças granulomatosas ou infecciosas, processos inflamatórios, síndromes convulsivas, anoxia perinatal, prolactinomas e tumores hipotalâmicos ou da região do terceiro ventrículo, entre outros) (ver Quadro 21.2).[32,34-37] Um número crescente de casos tem sido descrito após radioterapia para leucemia linfoblástica aguda do SNC ou radioterapia prévia a transplante de medula óssea (sobretudo, doses < 18 Gy).[38] PPC também já foi descrita após radioterapia hipofisária.[38]Gliomas ópticos, neoplasias hipotalâmicas (gliomas, astrocitomas, ependimomas, germinomas e, raramente, craniofaringiomas) ou outros tumores do SNC podem igualmente causar PPC.[18,32,37] Em alguns casos, precocidade sexual pode ser a única manifestação de um tumor do SNC.[18] PPC pode também acontecer em crianças com hipoplasia do nervo óptico,[39] bem como em crianças com neurofibromatose tipo 1 (doença de von Recklinghausen), sobretudo pela sua propensão em desenvolver gliomas ópticos.[40] Algumas anormalidades do SNC associadas à PPC estão ilustradas na Figura 21.1.

Hamartoma hipotalâmico

O hamartoma hipotalâmico é uma malformação congênita, não neoplásica, constituída por massa ectópica de tecido hipotalâmico, localizada na base do cérebro, no assoalho do terceiro ventrículo, próximo ao *tuber cinereum* ou aos corpos mamilares.[41] Alguns hamartomas são constituídos por neurônios secretores de GnRH, funcionando como um foco ectópico da secreção de GnRH e/ou por neurônios secretores dos fatores de crescimento dos fibroblastos (TGF) alfa que estimulam a secreção de GnRH via fatores gliais.[42]

Clinicamente, os hamartomas hipotalâmicos podem ser assintomáticos; quando sintomáticos, a manifestação endócrina de PPC ocorre em aproximadamente 80% dos casos. Manifesta-se por início prematuro dos caracteres sexuais secundários, geralmente antes dos 4 anos de idade cronológica (ver Figura 21.1).[2,41] Manifestações neurológicas podem estar associadas a esse tipo de PPC, sendo a mais comum a epilepsia gelástica, caracterizada por crises de riso imotivado. Podem ocorrer também crises convulsivas focais ou, mesmo, crises tônico-clônicas generalizadas de difícil controle. A localização, o tamanho e o tipo do hamartoma podem estar correlacionados à ocorrência de PPC e às manifestações neurológicas.[43] Hamartomas para-hipotalâmicos com forma pedunculada são mais associados à PPC, ao passo que os hamartomas intra-hipotalâmicos e maiores de 10 mm apresentam maior risco de desenvolver manifestações neurológicas, principalmente no sexo masculino.[43]Além das crises convulsivas, são descritas alterações comportamentais, alterações cognitivas de grau variável e deficiência intelectual.[44]

O diagnóstico de hamartoma hipotalâmico baseia-se nos achados obtidos na RM do SNC.[2,41] Esse exame possibilita caracterizar os hamartomas como sésseis (intra-hipotalâmicos) ou pedunculados (para-hipotalâmicos). Os hamartomas apresentam-se como massa de intensidade semelhante ao hipotálamo normal, sem realce pós-contraste (ver Figura 21.1). A avaliação hormonal revela resposta puberal das gonadotrofinas ao teste de estímulo com GnRH em ambos os sexos, concentrações elevadas de testosterona no sexo masculino e, eventualmente, estradiol elevado no sexo feminino.[41]

■ *Exposição a desreguladores endócrinos*

Diversos desreguladores endócrinos (DE), como fitoestrógenos, pesticidas (diclorodifeniltricloretano [DDT]), produtos químicos industriais (bisfenol A) e ftalatos, foram identificados como possíveis agentes que afetam o desenvolvimento puberal em humanos.[45] Os efeitos dos DE no sistema endócrino dependem da dose e da duração da exposição, bem como do estágio do desenvolvimento no qual o indivíduo foi exposto e da suscetibilidade individual.[45]

Os DE apresentam propriedades semelhantes aos hormônios e afetam o sistema endócrino por atuarem como agonistas ou antagonistas específicos.[45] Desse modo, os DE influenciam a puberdade devido a seus efeitos estrogênicos, antiestrogênicos, androgênicos ou antiandrogênicos, ou por seus efeitos diretos no GnRH hipotalâmico. A exposição a DE com atividade estrogênica (DDT e seus metabólitos, dioxina, bisfenol A, endossulfan, fitoestrógenos, metoxicloro, metopreno e bifenilpoliclorado [BCP]) e antiandrogênica (dioxina, DDT, vinclozolin, ftalatos) pode resultar em puberdade precoce.[45]

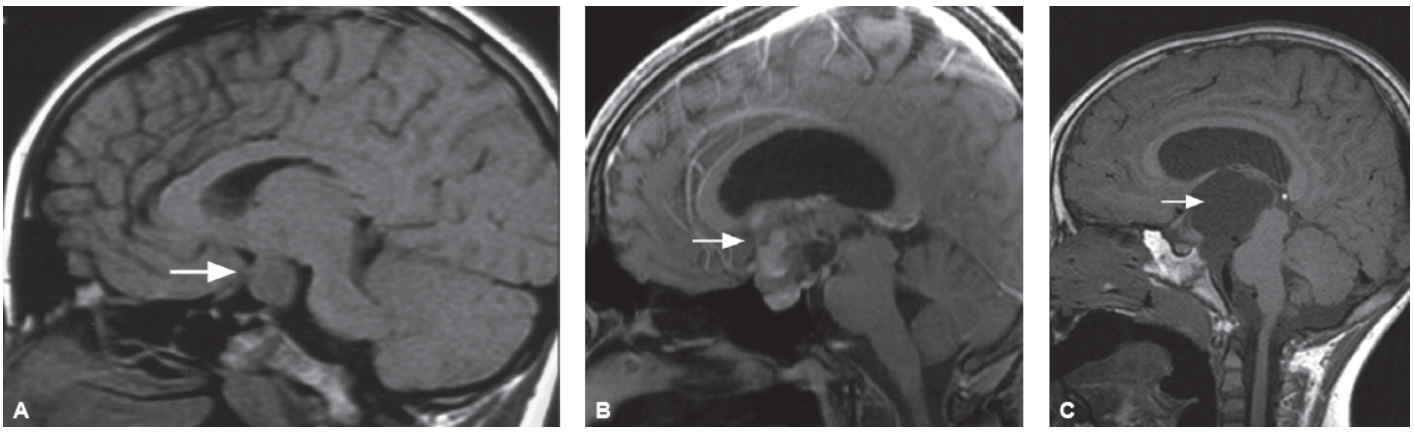


Figura 21.1 Anormalidades do sistema nervoso central, indicadas pelas *setas*, associadas à puberdade precoce central. **A.** Hamartoma hipotalâmico. **B.** Cisto aracnóideo. **C.** Astrocitoma pilocítico.

■ *Exposição crônica a esteroides sexuais*

PPC pode ser desencadeada pela exposição crônica prévia a esteroides sexuais, geralmente denominada PPC secundária, a qual resulta em aceleração do crescimento linear, avanço da idade óssea e maturação hipotalâmica. Ocorre geralmente quando a idade óssea situa-se entre 10 e 13 anos. O principal exemplo dessa condição é a PPC que ocorre após a supressão dos esteroides sexuais em virtude do tratamento tardio de formas virilizantes de hiperplasia adrenal congênita, testotoxicose ou síndrome de McCune-Albright, bem como após a ressecção de tumores secretores de esteroides sexuais.[12,17]

Diagnóstico diferencial

A distinção entre PPC e PPP tem implicação direta na opção terapêutica, devendo constituir o primeiro passo frente ao quadro clínico de puberdade precoce progressiva.[2] Do ponto de vista clínico, a PPC mimetiza a puberdade fisiológica em uma idade precoce; logo, o aparecimento dos caracteres sexuais geralmente segue esta ordem: telarca, pubarca e, posteriormente, menarca. O intervalo de evolução de um estágio puberal é, em média, de 6 meses. Diferentemente, as formas periféricas de puberdade precoce podem ser caracterizadas por rápida evolução e aparecimento desordenado dos sinais puberais.

Em ambas as formas de puberdade precoce, iso ou heterossexual, as concentrações elevadas dos esteroides sexuais determinam aceleração da velocidade de crescimento e da maturação esquelética, culminando em fusão prematura das epífises ósseas e comprometimento da estatura final nos casos não submetidos a tratamento adequado. O diagnóstico diferencial com a telarca precoce isolada também é necessário.

■ *Avaliação clínica*

A história clínica cuidadosa pode inferir dados relevantes no diagnóstico etiológico da puberdade precoce. São informações úteis:

- Idade de aparecimento e ritmo de evolução dos caracteres sexuais secundários (mamas e pelos pubianos nas meninas e aumento de testículos e pelos pubianos nos meninos)
- Ocorrência de sangramento vaginal esporádico ou cíclico
- Uso de medicamentos que contenham esteroides
- Relatos de traumatismos, infecções do SNC e sintomas neuro-oftalmológicos
- Antecedentes pessoais (condições de parto, período neonatal, doenças crônicas)
- Aceleração do crescimento linear
- História familiar de precocidade sexual.

Dados clínicos prévios à consulta, como peso e altura anteriores, podem auxiliar na análise da velocidade de crescimento (VC).[2,18]

Ao exame físico, devem ser aferidos e avaliados os dados de peso e altura, bem como a idade estatural, utilizando-se as curvas de crescimento adequadas e o cálculo do desvio padrão (DP) da altura e do índice de massa corporal (IMC) para a idade cronológica, pelo uso de tabelas apropriadas. Deve-se proceder à descrição dos caracteres sexuais secundários, incluindo a medida dos testículos nos meninos e o desenvolvimento mamário nas meninas, classificando-os de acordo com os critérios de Marshall e Tanner (estágios de 1 a 5).[46,47] A medida de volume testicular ≥ 4 mℓ ou de comprimento testicular > 2,5 cm indica estimulação testicular e caracteriza início do processo puberal nos meninos. Na PPC, ambos os testículos estão aumentados e simétricos. Embora um volume testicular reduzido seja o esperado na PPP, existem algumas situações em que ambos os testículos apresentam tamanho aumentado (testotoxicose, tumores produtores de hCG, restos adrenais testiculares e mutação no gene *DAX-1*).[2] Assimetria testicular pode ocorrer em pacientes com tumores das células de Leydig.[2,18]

Os pelos pubianos devem ser avaliados em ambos os sexos e classificados de acordo com os critérios de Tanner (estágios de 1 a 5).[46,47] Outros sinais físicos devem ser pesquisados, como acne, oleosidade excessiva da pele e do cabelo, pelos axilares, odor corporal, desenvolvimento muscular, palpação tireoidiana e abdominal, visando à detecção de bócio e massas abdominais ou pélvicas, respectivamente. Lesões cutâneas podem contribuir para o diagnóstico de condições específicas, como síndrome de McCune-Albright ou neurofibromatose tipo 1.[18]

■ *Avaliação hormonal*

O diagnóstico diferencial entre as formas de precocidade sexual baseia-se nas dosagens das gonadotrofinas em condição basal e/ou após estímulo com GnRH (GnRH-teste). Diferentes valores de corte de LH basal e após estímulo foram sugeridos, dependendo do método laboratorial empregado. Classicamente, o teste de estímulo consiste na administração de 100 µg de GnRH por via intravenosa,[48] com coletas do LH e FSH nos tempos 0, 15, 30, 45 e 60 minutos. Com o método imunofluorométrico (IFMA), um pico de LH > 9,6 U/ℓ nos meninos e > 6,9 U/ℓ nas meninas representa resposta puberal e, consequentemente, confirma o diagnóstico de PPC.[48] Já com o uso do método de quimioluminescência (ICMA), um pico de LH > 5 U/ℓ evidencia ativação do eixo gonadotrófico em ambos os sexos.[49]

O GnRH-teste pode ser simplificado, utilizando-se apenas as dosagens do LH após 30 a 120 minutos da primeira aplicação do análogo de GnRH de ação prolongada.[50] Uma abordagem simplificada é a dosagem de LH 2 horas após a

administração parenteral (por via subcutânea ou intramuscular) de 3,75 mg do acetato de leuprorrelina *depot*. Nesse contexto, estudos evidenciaram um teste indicativo de resposta puberal, sugerindo PPC, quando demonstra valores de LH > 10 U/ℓ pelo método IFMA[50] ou > 8 U/ℓ pelo método de eletroquimioluminescência (ECLIA) em ambos os sexos.[51] Valores de LH após estímulo com GnRH/aGnRH entre 5 e 8 U/ℓ devem ser interpretados de acordo com o quadro clínico.

Com o desenvolvimento de métodos laboratoriais que utilizam anticorpos monoclonais, tais como IFMA, ICMA e ECLIA, de maior sensibilidade e especificidade, pode-se determinar a ativação do eixo gonadotrófico pelos valores basais de gonadotrofinas.[2,48] Nesta conjuntura, uma concentração basal de LH > 0,6 U/ℓ pelo método IFMA[46] ou ≥ 0,3 U/ℓ pelos métodos ICMA ou ECLIA é suficiente para estabelecer o diagnóstico de PPC em ambos os sexos, dispensando o GnRH-teste.[50,51] Entretanto, um valor de LH basal inferior ao ponto de corte específico de cada método indica a necessidade do GnRH-teste.[46,50-52]

Um estudo brasileiro que avaliou crianças saudáveis demonstrou, utilizando o método ICMA, que o valor basal de LH > 0,2 U/ℓ discriminou concentrações pré-púberes de púberes com 100% de sensibilidade no sexo masculino, porém no sexo feminino houve superposição dos valores basais de LH entre crianças pré-púberes e púberes.[53] Outros trabalhos da literatura, utilizando o método ICMA, sugerem que o pico de LH > 5 U/ℓ é indicativo de maturação do eixo gonadotrófico.[49] Um estudo argentino, utilizando o método ECLIA, demonstrou que a dosagem de LH realizada 3 horas após a administração de triptorrelina > 7 UI/ℓ (IFMA) ou > 8 UI/ℓ (ECLIA) confirma a ativação do eixo gonadotrófico.[51] Além disso, valores de estradiol 24 horas após a primeira ampola de triptorrelina 3,75 mg > 80 pg/mℓ (método ECLIA) indicaram ativação do eixo gonadotrófico.[51] Os valores de corte de LH que indicam ativação do eixo gonadotrófico, de acordo com a metodologia laboratorial utilizada, estão resumidos no Quadro 21.3.

Os valores de FSH, tanto em condição basal quanto após estímulo com GnRH, não são úteis para o diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual, exceto quando estão suprimidos, indicando PPP.[48] No sexo masculino, a testosterona é um excelente marcador de precocidade sexual, tanto na forma central quanto na periférica, uma vez que valores pré-púberes desse hormônio excluem o diagnóstico de puberdade precoce.[2] Entretanto, meninos em estágios iniciais (Tanner 2) de PPC podem se apresentar com valores de LH púberes e de testosterona ainda pré-púberes. No sexo feminino, concentrações pré-púberes de estradiol não afastam o diagnóstico de puberdade precoce. De fato, um número significativo de meninas com precocidade sexual (em torno de 40%) apresenta estradiol sérico na faixa pré-puberal.[48]Concentrações elevadas de estradiol com valores suprimidos ou baixos de gonadotrofinas são sugestivas de PPP. A dosagem das concentrações de hCG em meninos deve ser realizada com o objetivo de diagnosticar tumores gonadais e extragonadais produtores de hCG.[2] Outras dosagens importantes incluem hormônio tireoestimulante (TSH) e tiroxina (T_4) livre, assim como os precursores dos andrógenos adrenais.[18] Um fluxograma para investigação clinicolaboratorial da puberdade precoce com estratégia para diagnóstico diferencial da puberdade precoce central é apresentado na Figura 21.2.

■ *Exames de imagem*

A radiografia de punho e mão não dominante, em ambos os sexos, torna possível a avaliação da idade óssea por meio de diferentes métodos disponíveis (Greulich-Pyle, Tanner-Withehouse e modelos computacionais).[2,18] No sexo feminino, a US pélvica possibilita a verificação das dimensões do útero e dos ovários, além da detecção de cistos e processos neoplásicos ovarianos. Foi demonstrado que um diâmetro uterino > 3,1 cm em meninas com menos de 6 anos de idade e > 3,8 cm naquelas entre 6 e 8 anos de idade é uma ferramenta adicional no diagnóstico diferencial entre PPC e telarca precoce isolada. Volume ovariano > 1,5 cm^3 sugere estímulo gonadotrófico.[54]

A avaliação anatômica do SNC, após a confirmação laboratorial de PPC, é indicada em todos os pacientes, sendo realizada preferencialmente por RM, que apresenta alta sensibilidade para detecção de lesões expansivas do SNC, bem como de hamartomas hipotalâmicos de pequenas dimensões.[12] A RM deve, portanto, ser solicitada em todos os meninos com idade inferior a 9 anos e em meninas com menos de 6 anos de idade, em função da elevada possibilidade de lesões do SNC.[55] Não há consenso sobre a indicação de RM do SNC em meninas entre 6 e 8 anos de idade, devido à alta incidência da forma idiopática nesse grupo etário, embora alguns estudos tenham revelado incidência significativa de causas orgânicas após os 6 anos de idade.[18,55] Um estudo com 229 meninas com PPC demonstrou lesão na RM em 54 casos, sendo 34 meninas com anormalidades associadas ao quadro de PPC (hamartomas hipotalâmicos, cistos aracnoides, astrocitomas, hidrocefalia e outras) e 20 consideradas achados incidentais (cistos de glândula pineal, microadenomas ou alargamento ou assimetria hipofisárias).[56]

Quadro 21.3 Valores de corte de hormônio luteinizante (LH) basal e após estímulo com hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) indicativos da ativação do eixo gonadotrófico.

Autores	Protocolo	Tempo (min) de pico de LH	Método	Valor de corte
Neely et al., 1995[49]	LH basal	–	ICMA	> 0,1 UI/ℓ
Neely et al.,1995[49]	Pico de LH após GnRH (100 mg)	30	ICMA	> 5 UI/ℓ
Brito et al., 1999[48]	LH basal	–	IFMA	> 0,6 UI/ℓ
Brito et al., 1999[48]	Pico de LH após GnRH (100 mg)	30 a 45	IFMA	> 6,9 UI/ℓ (meninas) > 9,6 UI/ℓ (meninos)
Brito et al., 2004[50]	LH 2 h após acetato de leuprorrelina *depot* 3,75 mg	120	IFMA	> 10 UI/ℓ (meninas)
Harrington et al., 2014[52]	LH basal	–	ICMA	≥ 0,3 UI/ℓ
Freire et al., 2016[51]	LH após triptorrelina	180	ECLIA	> 8 UI/ℓ

ICMA: método de quimioluminescência; IFMA: método imunofluorométrico; ECLIA: método de eletroquimioluminescência.

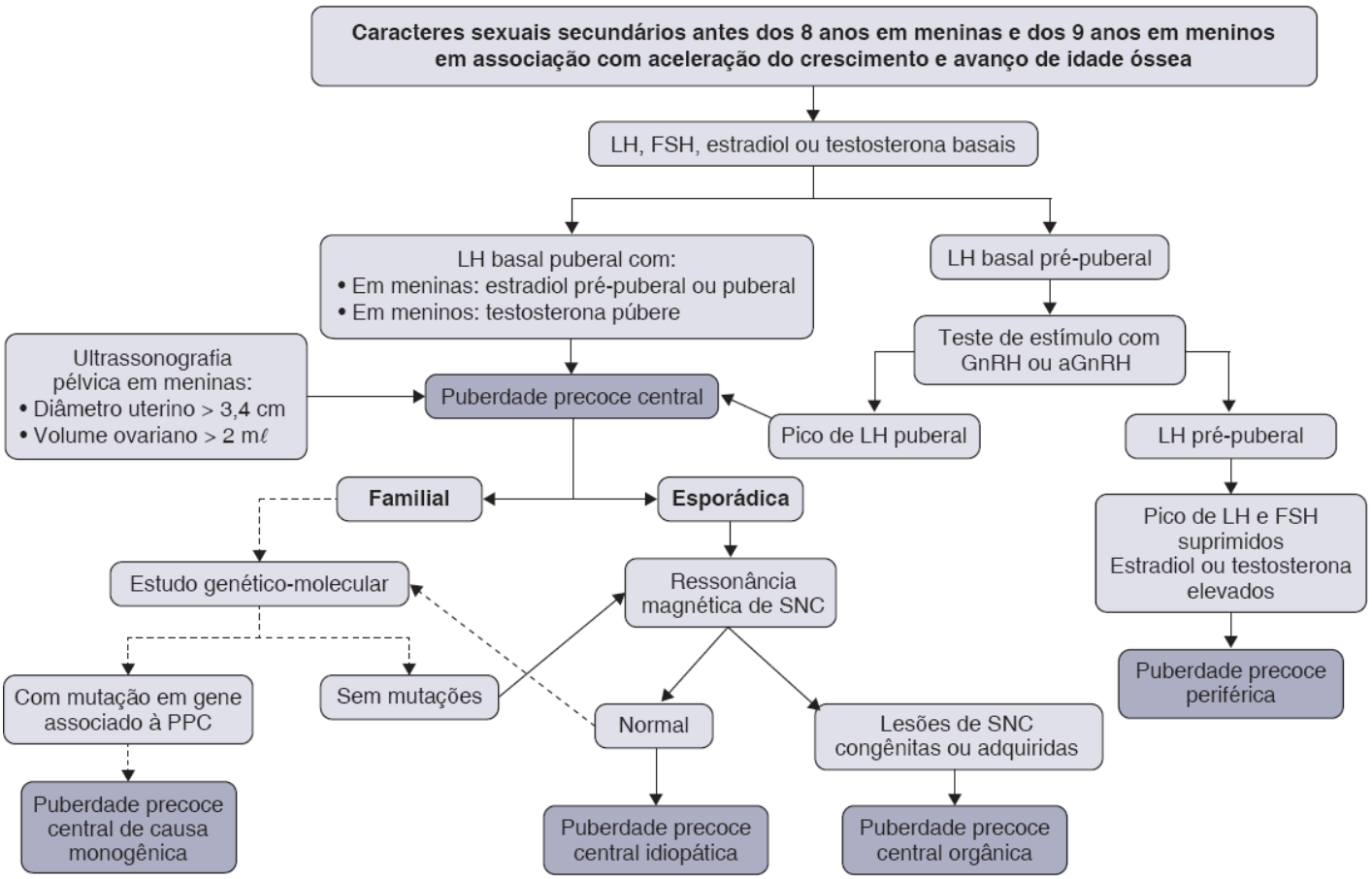


Figura 21.2 Fluxograma de investigação clinicolaboratorial da puberdade precoce com estratégia para diagnóstico diferencial da puberdade precoce central (PPC). *Setas tracejadas*: etapas para serem consideradas caso haja disponibilidade de investigação genético-molecular; estudo genético-molecular: sequenciamento dos genes *MKRN3* e *DLK1*; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculestimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; aGnRH: análogo agonista de GnRH; SNC: sistema nervoso central.

Tratamento

Com a síntese dos aGnRH de ação prolongada na década de 1980, tais agentes tornaram-se o tratamento de escolha da PPC.[57] Esses compostos atuam na hipófise anterior, ligando-se aos receptores de GnRH de maneira competitiva com o GnRH endógeno, e promovendo dessensibilização e redução no número de receptores de GnRH (*down-regulation*).[2,57] Os aGnRH determinam um estímulo inicial da síntese e da secreção de gonadotrofinas, porém sua administração crônica resulta na supressão da produção desses hormônios, com consequente supressão da produção dos esteroides sexuais pelas gônadas.[49,57]

■ *Objetivos*

O tratamento da PPC tem como principais objetivos:[2,57]

- Detectar e tratar as lesões expansivas intracranianas
- Interromper a maturação sexual até a idade normal para o desenvolvimento puberal
- Promover a regressão ou a estabilização dos caracteres sexuais secundários
- Desacelerar a maturação esquelética
- Preservar o potencial de estatura normal (dentro do intervalo da estatura-alvo)
- Evitar desproporções corporais
- Prevenir os problemas emocionais da criança e aliviar a ansiedade dos pais
- Reduzir o risco de abuso sexual e o início precoce da atividade sexual
- Prevenir a ocorrência de gestação em idade precoce
- Diminuir o risco de cânceres estrógeno-dependentes.

■ *Indicações de bloqueio puberal*

As formas progressivas de puberdade precoce exigem bloqueio puberal.[12] A distinção entre formas não progressivas e progressivas de PPC é resumida no Quadro 21.4.

As indicações de bloqueio puberal baseiam-se em parâmetros antropométricos e psicológicos:[57]

- Desenvolvimento puberal acelerado (progressão de um estágio puberal para o seguinte em um período de tempo mais curto do que o normal)
- Potencial de altura final anormal
  - Predição de altura final abaixo do percentil 2,5
  - Predição de altura final abaixo da estatura-alvo
  - DP da altura para a idade óssea < –2
  - Perda de potencial de altura durante o acompanhamento
- Motivos psicossociais
  - Distúrbios comportamentais
  - Imaturidade emocional
  - Deficiência intelectual.

De acordo com o consenso de 2009 sobre o uso de aGnRH em crianças, o desenvolvimento puberal progressivo e a aceleração da VC devem ser preferencialmente documentados por 3 a 6 meses antes do início do tratamento.[55] Esse período de observação não é necessário se a criança apresentar estadiamento puberal Tanner 3 para mamas e avanço de idade óssea.[55] As meninas com início de PPC progressiva antes dos 6 anos de idade são mais beneficiadas com o tratamento em termos de estatura final.[55] No entanto, alguns estudos revelam ganho estatural mesmo no caso de pacientes que iniciam o tratamento entre 6 e 8 anos de idade, as quais constituem o maior grupo de pacientes que procuram o endocrinologista em função do quadro de puberdade precoce.[58] O tratamento da PPC deve ser instituído em todos os meninos com início de PPC antes dos 9 anos de idade que apresentem potencial de estatura comprometido.[55]

Quadro 21.4 Diagnóstico diferencial entre as formas de puberdade precoce progressiva e não progressiva.

Quadro clínico e laboratorial	Puberdade precoce progressiva	Puberdade precoce não progressiva

Estágio puberal	Rápida progressão (3 a 6 meses)	Estabilização ou regressão
Velocidade de crescimento	Acelerada (> 6 cm/ano)	Normal para a idade
Idade óssea	Avanço > 1 ano	Normal ou avanço < 1 ano
Predição de estatura adulta	Abaixo da estatura-alvo	Dentro do intervalo da estatura-alvo
LH basal e/ou pico após estímulo com GnRH	Faixa puberal	Pré-puberal
Estradiol (sexo feminino)	Normal ou aumentado	Indetectável
Testosterona (sexo masculino)	Aumentada	Pré-puberal
Ultrassonografia pélvica	Aumento de diâmetro uterino (> 3,4 cm) e do volume ovariano (> 1,5 cm3)	Útero < 3,4 cm e volume ovariano < 1,5 cm3

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina. Adaptado de Carel e Leger, 2008.[12]

Convém ressaltar que a indicação de uso de aGnRH, considerando exclusivamente os aspectos psicossociais da puberdade precoce ou com o intuito apenas de retardar a ocorrência da menarca, deve ser cuidadosamente avaliada em cada caso.[57]

Desde a década de 1980, os aGnRH são utilizados para o bloqueio puberal, e uma vasta literatura está atualmente disponível, confirmando a segurança e a eficácia desse esquema terapêutico para a PPC.[58] Nos últimos anos, têm sido utilizadas posologias mais cômodas, como aGnRH de uso trimestral e implantes subdérmicos, e os estudos recentes revelaram a mesma eficácia e segurança dos aGnRH de uso mensal.[59-64] As características das diferentes posologias e as formas de administração dos aGnRH estão resumidas no Quadro 21.5.

Dentre os aGnRH *depot* disponíveis, o acetato de leuprorrelina e a triptorrelina são os mais utilizados. Os aGnRH são geralmente bem tolerados por crianças e adolescentes. A dose utilizada para tratamento da PPC é 75 a 100 µg/kg, o que na prática representa 1 ampola de 3,75 mg a cada 28 dias por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC).[2,57] A via SC é a preferida, visto que a aplicação IM causa mais dor. Alguns grupos americanos propõem doses mais elevadas (200 a 300 µg/kg), iniciando o bloqueio puberal com a dose de 7,5 mg a cada 28 dias.[55] No entanto, nenhum estudo demonstrou vantagem adicional quando se utilizam doses mais elevadas de aGnRH.[60]

Diversos estudos clínicos demonstraram eficácia e segurança dos aGnRH *depot* para aplicação trimestral no tratamento da PPC (acetato de leuprorrelina 11,25 mg).[12,59-63,64] Esse regime terapêutico possibilita reduzir de 12 para 4 as aplicações anuais, favorecendo a adesão ao tratamento da PPC. O bloqueio puberal pode ser iniciado com a posologia mensal (3,75 ou 7,5 mg) ou trimestral (11,25 mg) dos aGnRH, ou alternativamente com a posologia mensal e posterior migração para a posologia trimestral.[19] Constatou-se, ainda, que o tratamento trimestral tem segurança e eficácia comparáveis às da terapia mensal.[55,60,61]

Quadro 21.5 Características dos análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada.

Características	*Depot* mensal	*Depot* trimestral	Implantes subdérmicos
Posologia	A cada 28 dias	A cada 84 dias	Anual/bianual
Pico de concentração sérica	10 a 45 min	4 a 8 h	1 mês
Início de ação	4 semanas	1 mês	1 mês

Vantagens	Eficácia e segurança comprovadas em diversos estudos clínicos	Menor número de injeções e melhor adesão	Não há necessidade de injeções
Desvantagens	Dor local/adesão subótima	Dor local	Requer procedimento cirúrgico para inserção e remoção
Tipos e apresentações	• Acetato de leuprorrelina 3,75 mg • Acetato de leuprorrelina 7,5 mg • Triptorrelina 3,75 mg • Gosserrelina 3,6 mg	• Acetato de leuprorrelina 11,25 mg • Acetato de leuprorrelina 22,5 mg • Triptorrelina 11,25 mg • Gosserrelina 10,8 mg	• Histrelina 50 mg*

*Não comercializada no Brasil em 2020.

Um estudo multicêntrico europeu avaliou 64 crianças (54 meninas e 10 meninos) com PPC tratadas com triptorrelina (11,25 mg IM) a cada 3 meses durante 1 ano.[56] Esse estudo revelou, entre as meninas, regressão (em 69%) ou estabilização do desenvolvimento mamário (em 31%), bem como redução da velocidade de crescimento.[56] A diferença entre a idade óssea e a idade cronológica permaneceu estável. Os valores de estradiol basal foram suprimidos em 96% das meninas em 3 meses, em 98% aos 6 meses e em 100% ao final dos 12 meses. Nos meninos, os valores de testosterona estavam suprimidos em 70% aos 3 e 6 meses de avaliação e, em apenas 50%, ao final dos 12 meses. Se a adesão ao tratamento com 11,25 mg de triptorrelina for ideal, supõe-se que resultará em boa eficácia em 97% dos casos.[56]

Um estudo multicêntrico americano avaliou a eficácia e a segurança a curto prazo do acetato de leuprorrelina 11,25 mg ou 30 mg de uso trimestral em 84 pacientes com PPC, e demonstrou controle clínico e supressão hormonal adequados.[65] A dose de 30 mg não está disponível no Brasil. Posteriormente, os autores relataram eficácia clínica e laboratorial do acetato de leuprorrelina 11,25 mg em 34 pacientes que foram tratados por 36 meses.[66]

Implantes subdérmicos de aGnRH (histrelina 50 mg) representam uma opção terapêutica. Sua utilização depende da implantação por meio cirúrgico, e sua eficácia no bloqueio puberal se estende por 12 a 24 meses. Efeitos colaterais potenciais incluem infecção local e extrusão espontânea.[67]

■ *Efeitos colaterais*

Os efeitos colaterais são similares tanto na aplicação mensal quanto na trimestral dos aGnRH.[60,68] Entre eles se incluem: reação alérgica local (5 a 10% dos casos); dor no local da aplicação; cefaleia; sangramento vaginal após a primeira dose do aGnRH; náuseas; e sintomas vasomotores, devido a hipoestrogenismo e hiperprolactinemia. Tais efeitos podem ser de intensidade leve a grave. A reação alérgica local constitui um efeito colateral de particular importância. De fato, ela pode ser acompanhada da formação de um abscesso estéril que resulta em hiperemia, dor local e formação de nodulação, potencialmente levando a prejuízo na absorção do aGnRH e falha na supressão hormonal.[69]

A conduta em caso de reação alérgica local inclui desde uso de anti-histamínicos e dessensibilização ao aGnRH (utilizando-se doses baixas e crescentes), até substituição do aGnRH por uma terapia alternativa, como acetato de ciproterona ou medroxiprogesterona.[2,17]

■ *Monitoramento*

O monitoramento do tratamento da PPC com os análogos de GnRH baseia-se na avaliação clínica trimestral, constituída de exame físico e verificação do estadiamento puberal, avaliação antropométrica (peso e altura), cálculo da VC e exame do local de aplicação da medicação.[2] Ao exame físico, são parâmetros de bom controle a estabilização ou regressão dos caracteres sexuais secundários, a diminuição da VC e a melhora da previsão de estatura final. A idade óssea deve ser

solicitada anualmente nos casos com bom controle clínico e hormonal, ou semestralmente nos casos que sugerirem controle inadequado.

Do ponto de vista laboratorial, o objetivo do tratamento é a redução dos valores de gonadotrofinas e esteroides sexuais (testosterona nos meninos e estradiol nas meninas) para valores dentro da faixa pré-puberal. Em ambos os sexos, a dosagem dos esteroides sexuais, realizada imediatamente antes da aplicação da nova dose do análogo, deve estar suprimida (testosterona < 12 pg/dℓ e estradiol < 15 pg/mℓ, por ECLIA).[49] A dosagem de estradiol 24 horas após aplicação do análogo de GnRH em meninas com PPC também deve estar suprimida (< 15 pg/mℓ, ECLIA) e representa uma forma alternativa de monitorar o tratamento.[51] O melhor parâmetro laboratorial para monitoramento do bloqueio puberal é a obtenção da dosagem de LH após estímulo com GnRH de ação curta ou aGnRH. Um pico de LH < 2,3 U/ℓ após 100 µg de GnRH exógeno indica bom controle hormonal.[2,49] Interpretação semelhante pode, alternativamente, ser obtida pela obtenção de níveis de LH < 6,6 U/ℓ (IFMA), 2 horas após a aplicação do aGnRH *depot* (3,75 mg).[49] Os valores de LH obtidos após o teste clássico de estímulo com GnRH de ação curta são significativamente correlacionados com aqueles observados após o estímulo com os análogos do GnRH *depot*.[49] Outros trabalhos sugerem que níveis de LH < 4,0 ou 4,5 U/ℓ (ICMA), verificados 40 ou 60 minutos após a aplicação do análogo de GnRH *depot*, são indicativos de resposta satisfatória ao tratamento da PPC.[60]

O valor de corte do pico de LH que indica um bom controle hormonal durante o tratamento da PPC depende da metodologia laboratorial utilizada, do protocolo utilizado e difere entre os estudos.[32,64,70-72] Um resumo dos valores de corte de LH que indicam bom controle hormonal durante o tratamento da PPC com aGnRH está apresentado no Quadro 21.6.

Nos pacientes que apresentam controle clínico e laboratorial inadequados, a dose de aGnRH de uso mensal deve ser aumentada (7,5 mg/mês). Se o paciente está em tratamento com a posologia trimestral (11,25 mg), é recomendado inicialmente retornar para a posologia mensal (3,75 mg) e posteriormente, se o controle ainda for inadequado, aumentar a dose mensal para 7,5 mg.[19] Se, apesar do aumento da dose do análogo de GnRH *depot*, o controle clínico e laboratorial não for alcançado, o diagnóstico etiológico da puberdade precoce deve ser reavaliado.[2]

O monitoramento clínico e laboratorial do tratamento da PPC com aGnRH de aplicação mensal ou trimestral é semelhante, e os critérios laboratoriais são os mesmos, principalmente da dosagem de LH após estímulo com análogo de GnRH de ação curta ou *depot*.

A *suspensão do tratamento* deve se basear em vários critérios, como idade cronológica e adequação psicossocial do paciente. A idade óssea em torno de 12,5 anos em meninas e 13,5 em meninos indica o melhor momento de suspensão com o objetivo de alcançar uma estatura final normal, dentro do potencial genético.[73] Alguns estudos indicam que suspensão do tratamento aos 11 anos de idade cronológica e idade óssea de 12 anos está associada a melhor resultado na estatura final.[73] No caso de meninas com puberdade precoce progressiva, demonstra-se ganho na estatura final em relação à altura predita antes do tratamento ou quando comparadas a controles não tratados.[73] No sexo masculino, poucos relatos estão disponíveis e se mostram menos positivos, porém confirmam o efeito benéfico do tratamento quando se comparam os pacientes tratados com os controles não tratados.[73] Os métodos de previsão de estatura final, como o Bayley-Pinneau, mais utilizado na prática clínica, superestimam em até 13 cm a estatura final. A aplicação das tabelas de Bayley-Pinneau para idade óssea normal, em vez daquelas para idade óssea acelerada, resulta em uma previsão mais acurada da estatura final.[74]

Quadro 21.6 Valores de corte de hormônio luteinizante (LH) que indicam bom controle hormonal durante o tratamento da puberdade precoce central (PPC) com análogo agonista de hormônio liberador de gonadotrofina (aGnRH).

Autores	Protocolo	Tempo do pico de LH (min)	Método	Valor de corte
Bhatia et al., 2002[70]	LH após acetato de leuprorrelina *depot* 7,5 mg	40 a 60	ICMA	< 3 UI/ℓ
Lawson e Cohen, 1999[72]	Pico de LH após GnRH (100 mg)	40	ICMA	< 2 UI/ℓ
Brito et al., 2004[50]		30 a 45	IFMA	< 2,3 UI/ℓ (meninas)

	Pico de LH após GnRH (100 mg)			
Brito et al., 2004[50]	LH 2 h após acetato de leuprorrelina *depot* 3,75 mg	120	IFMA	< 6,6 UI/ℓ (meninas)
Badaru et al., 2006[64]	LH após acetato de leuprorrelina *depot* 7,5 mg	30 a 45	ICMA	< 4,5 UI/ℓ
Demirbilek et al., 2012[71]	LH após GnRH (100 mg)	90	ICMA	< 2,5 UI/ℓ
Freire et al., 2016[51]	LH após triptorrelina	180	ECLIA	< 4 UI/ℓ

ICMA: método de quimioluminescência; IFMA: método imunofluorométrico.

■ *Acompanhamento a longo prazo*

Diversos parâmetros são de interesse no acompanhamento de pacientes com PPC: estatura final, composição corporal, densidade mineral óssea, função reprodutiva e aspectos psicológicos.[55] Preservar o potencial de estatura final é um dos objetivos do tratamento da PPC. Carel et al.[73] analisaram os resultados de vários estudos descritivos e demonstraram que a média de estatura obtida em aproximadamente 400 meninas tratadas até a idade de 11 anos com aGnRH mensal foi de 160 cm. Uma metanálise que analisou os resultados da estatura final de 637 meninas com PPC tratadas com aGnRH mensal evidenciou que 75% das meninas alcançaram o potencial genético.[57] Do mesmo modo, os melhores resultados foram obtidos em meninas que iniciaram o tratamento mais precocemente. O ganho estatural médio das meninas tratadas antes dos 6 anos de idade é de 9 a 10 cm sobre a estatura predita antes do tratamento, enquanto as meninas tratadas entre 6 e 8 anos de idade ganham em média 4 a 5 cm.[57] Nos meninos, os dados sobre estatura final são escassos devido ao pequeno número de pacientes. A média de estatura adulta de 26 meninos com PPC tratados com aGnRH mensal até a idade de 12 anos foi de 172,9 cm.

O tratamento com aGnRH não apresenta aparente efeito deletério sobre o IMC. Aproximadamente 42% das pacientes apresentam sobrepeso antes do início do tratamento e quando alcançam a estatura adulta.[58] A análise da composição corporal de 20 pacientes com PPC tratados com triptorrelina demonstrou aumento da massa gorda total no acompanhamento longitudinal avaliada por DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*), mesmo sem efeitos significativos sobre o IMC.[75]

Os estudos longitudinais avaliando a densidade mineral óssea dos pacientes com PPC tratados com aGnRH não demonstram comprometimento significativo na aquisição de massa óssea.[51]

Em relação à função reprodutiva, os estudos revelam que a menstruação ocorre em média 16 meses após a suspensão do tratamento da PPC (variação de 2 a 61 meses).[16] Ciclos ovarianos regulares ocorreram em 60 a 96% das pacientes, e infertilidade não foi constatada. Contudo, uma prevalência elevada (30 a 32%) de SOP foi encontrada em um estudo italiano que incluiu 46 pacientes.[76] O padrão dos ciclos menstruais foi normal na maioria dessas pacientes, enquanto o fenótipo de SOP foi caracterizado por hiperandrogenismo bioquímico e/ou clínico associado à morfologia de ovários multipolicísticos.[76] Esses dados indicam que o monitoramento clínico e laboratorial dessas pacientes é necessário para estabelecer possíveis implicações na fertilidade ou nas complicações metabólicas. No sexo masculino, poucos relatos indicam função gonadal normal.[2]

O acompanhamento a longo prazo de pacientes com PPC causada por hamartoma hipotalâmico é de interesse, visto que se trata de um subgrupo que foi tratado por longo período com aGnRH, uma vez que a PPC inicia precocemente. Estes pacientes atingiram estatura adulta normal. Os aspectos reprodutivos foram avaliados em alguns estudos, e o hamartoma por si não causa anormalidades reprodutivas na vida adulta. Quanto ao aspecto metabólico, apesar de maior prevalência de sobrepeso e obesidade ter sido demonstrada no sexo feminino, uma relação causal do hamartoma hipotalâmico com obesidade não pode ser confirmada.[77]

Onze pacientes com PPC causada por mutação no *MKRN3* foram acompanhadas após o tratamento com aGnRH, e os parâmetros antropométricos, metabólicos e reprodutivos não diferiram em comparação a um grupo de pacientes com PPC

idiopática tratado com aGnRH, sugerindo que o defeito genético não apresenta efeito deletério na vida adulta e que a resposta ao tratamento com aGnRH é similar ao do grupo com PPC idiopática.[78]

PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA

A PPP, também denominada pseudopuberdade precoce ou independente de gonadotrofinas, é decorrente da secreção autônoma de esteroides sexuais de origem principalmente gonadal, adrenal ou exógena, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico. A PPP é muito mais rara do que a PPC e pode decorrer de transtornos genéticos ou doenças adquiridas.[77,78] Não há dados epidemiológicos de incidência e prevalência da PPP. Nos últimos anos, os avanços em biologia molecular têm contribuído notavelmente para a compreensão de algumas condições genéticas, e as técnicas de imagem e determinações hormonais possibilitam estabelecer o diagnóstico precoce, principalmente das causas tumorais de PPP.

As principais causas de PPP, de acordo com o sexo e a forma iso ou heterossexual, são listadas nos Quadros 21.7 e 21.8.

Causas adquiridas

■ *Tumores testiculares*

Os tumores de células de Leydig representam 1 a 3% de todos os tumores testiculares. São geralmente benignos, porém 10% deles podem apresentar comportamento maligno. Manifestam-se clinicamente com puberdade precoce e aumento unilateral do testículo, às vezes nodular. Concentrações elevadas de testosterona acompanhadas por valores pré-puberais ou suprimidos de gonadotrofinas indicam o diagnóstico de PPP. A US testicular é útil para detectar nodulação. A ressecção cirúrgica do tumor é o tratamento de escolha.[78]

Quadro 21.7 Etiologia da puberdade precoce periférica no sexo feminino.

Isossexual

- Cistos ovarianos autônomos
- Tumor ovariano ou adrenal feminizante
- Iatrogênica
- Síndrome de McCune-Albright (mutações ativadoras no gene *GNAS1*)
- Síndrome do excesso de aromatase (mutações ativadoras no gene *CYP19*)
- Hipotireoidismo primário

Heterossexual

- Hiperplasia adrenal congênita (mutações inativadoras nos genes *CYP21A2*, *CYP11* e *HSDB2*)
- Tumor ovariano ou adrenal virilizante
- Síndrome de resistência ao cortisol (mutações inativadoras no gene do receptor do glicocorticoide)
- Iatrogênica

Quadro 21.8 Etiologia da puberdade precoce periférica no sexo masculino.

Isossexual

- Causas adquiridas
  - Tumores adrenais
  - Tumores secretores de hCG (hepatomas, corioepiteliomagonádico, teratomas extragonádicos)

- Tumores testiculares
- Hipotireoidismo primário

- Causas genéticas
  - Hiperplasia adrenal congênita (mutações inativadoras nos genes *CYP21A2*, *CYP11* e *HSDB2*)
  - Testotoxicose (mutações ativadoras no gene do receptor do LH)
  - Síndrome de McCune-Albright (mutações ativadoras no gene *GNAS1*)
  - Hipoplasia adrenal congênita (mutações no gene *NR0B1*, antigo *DAX-1*)
  - Síndrome de resistência ao cortisol (mutações inativadoras no gene do receptor do glicocorticoide)

Heterossexual

- Causas adquiridas
  - Tumor feminizante testicular ou adrenal
- Causas genéticas
  - Síndrome do excesso de aromatase (mutações ativadoras no gene do receptor da aromatase)
  - Iatrogênica

■ *Cistos foliculares autônomos*

Cistos ovarianos foliculares secretam estrógenos de modo transitório, causando desenvolvimento mamário ou até mesmo hemorragia vaginal. Cistos foliculares maiores podem determinar rotação sobre o pedículo e infarto, levando a um quadro de abdome agudo que requer intervenção cirúrgica.[78]

■ *Tumores ovarianos*

Os tumores ovarianos são raros, porém de importância reconhecida na idade pediátrica. Dor abdominal é uma manifestação clínica frequente. O valor de estradiol pode ser muito elevado, seguido por concentrações suprimidas de gonadotrofinas. A US pélvica geralmente torna possível o diagnóstico.[78]

■ *Germinomas*

Tumores que secretam hCG podem causar PPP, principalmente no sexo masculino.[78]Teratomas, corioepiteliomas ou tumores mistos de células germinativas localizados em hipotálamo, mediastino, pulmões, gônadas ou retroperitônio foram associados à precocidade sexual. A dosagem sérica de hCG é indicada em todos os casos de puberdade precoce no sexo masculino. Nos casos selecionados, a avaliação de hCG e alfafetoproteína no líquido cefalorraquidiano pode auxiliar o diagnóstico de germinoma de SNC. Uma extensa investigação radiológica para localizar a neoplasia é necessária. Neoplasias embrionárias secretoras de hCG, sobretudo as do mediastino, são particularmente comuns em meninos com a síndrome de Klinefelter pura ou em mosaico. Hepatomas e hepatoblastomas também podem secretar hCG. No sexo feminino, esses tumores raramente causam PPP, visto que a presença isolada de LH sem aumento concomitante de FSH não é suficiente para desencadear puberdade precoce.

■ *Hipotireoidismo primário*

Hipotireoidismo primário de longa duração, grave e não tratado, representa a única forma de PP em que se observam crescimento deficiente e retardo da idade óssea, caracterizando a síndrome de van Wyk-Grumbach.[72] O quadro é reversível com a reposição de levotiroxina.[2]Cistos ovarianos (solitários ou múltiplos) podem ser observados à US pélvica. Em meninos, os testículos estão aumentados devido ao incremento do tamanho dos túbulos seminíferos, mas sinais de virilização ou maturação das células de Leydig estão ausentes. A síndrome é causada pelo TSH elevado, que pode atuar sobre os receptores do FSH, causando efeitos gonadotróficos.[72]

Causas monogênicas

Do ponto de vista etiológico, diversas causas genéticas foram identificadas para a PPP.[2,77]

■ *Puberdade precoce familial limitada ao sexo masculino | Testotoxicose*

A testotoxicose é uma condição genética rara com herança autossômica dominante, causada por mutações ativadoras constitutivas do gene do receptor de LH (*LHCGR*).[79] A doença geralmente apresenta-se em torno de 2 a 4 anos com virilização progressiva, aumento da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea, levando à baixa estatura na idade adulta, devido ao fechamento prematuro das epífises ósseas.[79] Os testículos encontram-se aumentados de volume, com testosterona bastante elevada, porém com resposta bloqueada de LH e FSH ao estímulo com GnRH. Contudo, o aumento do volume testicular é habitualmente discreto, uma vez que a mutação no receptor de LH ativa as células de Leydig, e não os túbulos seminíferos (maiores responsáveis pelo aumento do volume testicular).[79] Eventualmente, os pacientes afetados podem desenvolver ativação secundária do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal após o início da terapia antiandrogênica. Meninas portadoras de mutações ativadoras do gene do receptor do LH não desenvolvem PPP e apresentam função reprodutiva normal.[80]

■ *Síndrome de McCune-Albright*

A síndrome de McCune-Albright (SMA) é uma condição clínica esporádica e heterogênea caracterizada principalmente por uma tríade clássica: manchas café com leite com bordas irregulares (85%), displasia óssea fibrosa poliostótica (97%) e puberdade precoce periférica (52%) (Figura 21.3). Ela é mais frequente no sexo feminino e tem incidência estimada em 1/100.000 a 1/1.000.000 casos por ano.[77,81]

A base molecular da SMA consiste em mutações somáticas ativadoras pós-zigóticas do gene *GNAS1* (localizado no cromossomo 20q13.2) que codifica a subunidade alfa da proteína Gs, resultando no incremento da atividade da adenilciclase e produção elevada de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico intracelular.[81,82] Essa mutação é quase sempre caracterizada pela substituição de um resíduo de arginina na posição 201 por histidina ou cisteína.[82]

No sexo feminino, a puberdade precoce da SMA resulta do desenvolvimento esporádico de cistos ovarianos funcionantes, que produzem elevações transitórias do estradiol, independentemente da secreção de gonadotrofinas.[83] As concentrações de estrogênio sérico tendem a flutuar drasticamente, provocando manifestações episódicas de puberdade precoce. Esses sinais clínicos de puberdade precoce frequentemente ocorrem nos primeiros 2 anos de vida e incluem aumento transitório da mama, estrogenização da mucosa vaginal, crescimento acelerado e aparecimento súbito de sangramento menstrual que decorre da queda dos valores estrogênicos, em função da resolução espontânea do cisto ovariano.[2] A sequência de progressão puberal também é incomum, de modo que menstruação sem significativo desenvolvimento mamário é muitas vezes a manifestação inicial. Diante da suspeita de SMA, a radiografia de esqueleto e a cintilografia óssea podem revelar displasia fibrosa poliostótica.[81]

A doença óssea da SMA ocorre quando as células da medula óssea são afetadas pela mutação no *GNAS1* e é caracterizada por lesões displásicas que consistem em tecido fibroso anormal no espaço medular.[84] À radiografia, as lesões apresentam aspecto lítico ou cístico (vidro fosco).[81] O córtex ósseo adjacente é afinado e, algumas vezes, o osso inteiro está alargado. As áreas mais acometidas são o fêmur proximal e a base do crânio. A cintilografia óssea revela captação aumentada do traçador nas áreas acometidas. Marcadores de formação e reabsorção óssea estão aumentados, principalmente se as lesões forem múltiplas.[84] As fraturas têm incidência maior entre 6 e 10 anos de idade, mas podem ocorrer em qualquer fase da vida.[84] A transformação maligna das lesões da fibrodisplasia óssea deve ser considerada, principalmente após exposição à radioterapia.

Outras síndromes de hiperfunção endócrina na SMA incluem hipertireoidismo, síndrome de Cushing ACTH-independente, acromegalia, hiperprolactinemia, hiperparatireoidismo e raquitismo hipofosfatêmico hiperfosfatúrico.[81,83]

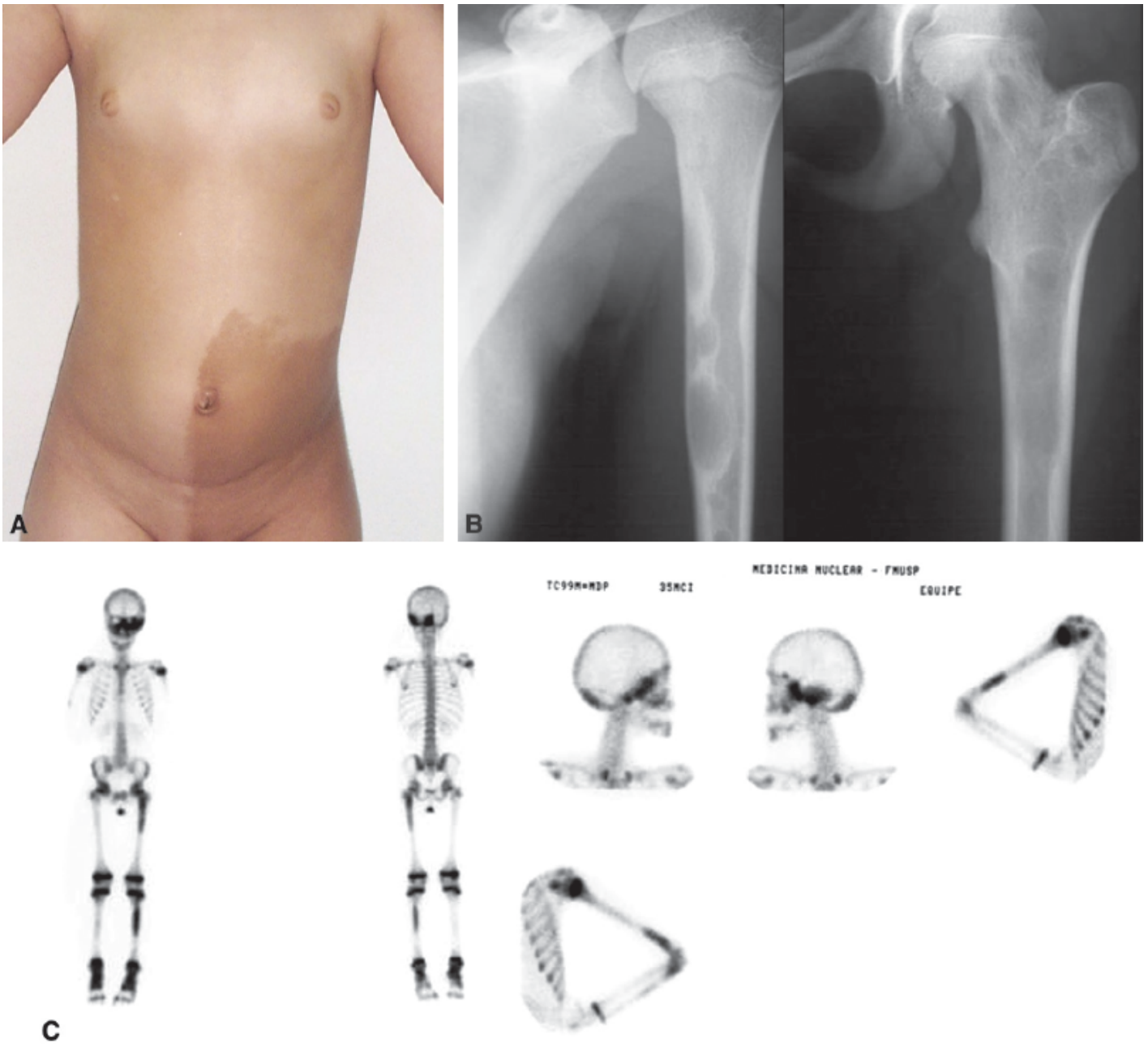


Figura 21.3 Síndrome de McCune-Albright. **A.** Menina de 4 anos com telarca precoce, mancha café com leite em abdome e membro inferior esquerdo. **B.** Radiografia de úmero e fêmur esquerdo revelando lesões líticas. **C.** Cintilografia óssea evidenciando displasia fibrosa poliostótica (acometimento de fêmur, úmero e maxila).

■ *Doenças adrenais*

As causas de PPP de origem adrenal incluem as formas virilizantes de hiperplasia adrenal congênita, resistência ao glicocorticoide e defeitos do gene *NR0B1*,[2,77,85] temas discutidos mais detalhadamente em outros capítulos deste livro.

Fluxogramas para investigação clinicolaboratorial e diagnóstico diferencial da puberdade precoce periférica em meninas e meninos são apresentados nas Figuras 21.4 e 21.5, respectivamente.[86]

Tratamento medicamentoso

O tratamento clínico da PPP é constituído pela administração de medicamentos que bloqueiem a síntese ou a ação dos esteroides sexuais. As opções terapêuticas incluem: agentes progestacionais, antiandrogênicos (espironolactona e acetato de ciproterona), derivados imidazólicos (cetoconazol), moduladores seletivos do receptor de estrógeno (tamoxifeno) e inibidores da aromatase (anastrozol e letrozol).[2,78,87-89] Os principais agentes terapêuticos utilizados no tratamento clínico da PPP estão listados no Quadro 21.9.

■ *Tratamento da puberdade precoce da síndrome de McCune-Albright*

A história natural da puberdade precoce em meninas com SMA é variável, e é difícil predizer a frequência de sangramento vaginal. As pacientes com doença progressiva e exposição estrogênica recorrente apresentarão aceleração do crescimento e avanço da maturação óssea, e se beneficiarão do tratamento clínico.[90] Os inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol e letrozol) foram avaliados no tratamento da puberdade precoce em pacientes com SMA. Apesar de relatos de eficácia, um estudo demonstrou que o anastrozol foi ineficaz no controle clínico e laboratorial destas pacientes. O estudo avaliou 28 meninas com SMA por 1 ano e não demonstrou melhora significativa nos parâmetros clínicos (frequência de sangramento vaginal, velocidade de crescimento) ou laboratoriais (idade óssea, volume uterino e ovariano à ultrassonografia). Apesar de seguro, anastrozol não foi recomendado para tratamento da puberdade precoce da SMA. Por outro lado, estudos demonstraram benefício do letrozol no tratamento da puberdade precoce da SMA, com redução significativa na velocidade de crescimento e no avanço da idade óssea, bem como redução na frequência de sangramento vaginal. Os valores séricos de estradiol e volumes ovarianos reduziram após 6 meses de tratamento. O letrozol é bem tolerado, embora uma paciente tenha apresentado aumento de volume de cisto ovariano e torção, necessitando de tratamento cirúrgico. Estrada et al.[91]avaliaram a eficácia e a segurança do letrozol (2,5 mg/dia) a longo prazo em 28 pacientes e concluíram que o tratamento resultou em benefício sustentado na maturação esquelética, na velocidade de crescimento e na predição de estatura adulta. Nenhum efeito colateral foi relatado no trabalho.[91] Outra classe de medicamento que tem sido utilizada com algum sucesso em meninas com SMA é a dos moduladores seletivos do receptor estrogênico, tamoxifeno e fulvestranto. O tamoxifeno resultou em benefícios clínicos e laboratoriais em um estudo multicêntrico de 25 meninas com SMA e puberdade precoce.[89] Os episódios de sangramento vaginal reduziram, e a velocidade de crescimento e a maturação óssea diminuíram significativamente. Houve aumento inesperado de volume uterino, resultando em questionamento sobre a segurança do tamoxifeno a longo prazo. Logo, pacientes em uso de tamoxifeno devem ser submetidas a US pélvica periódica.

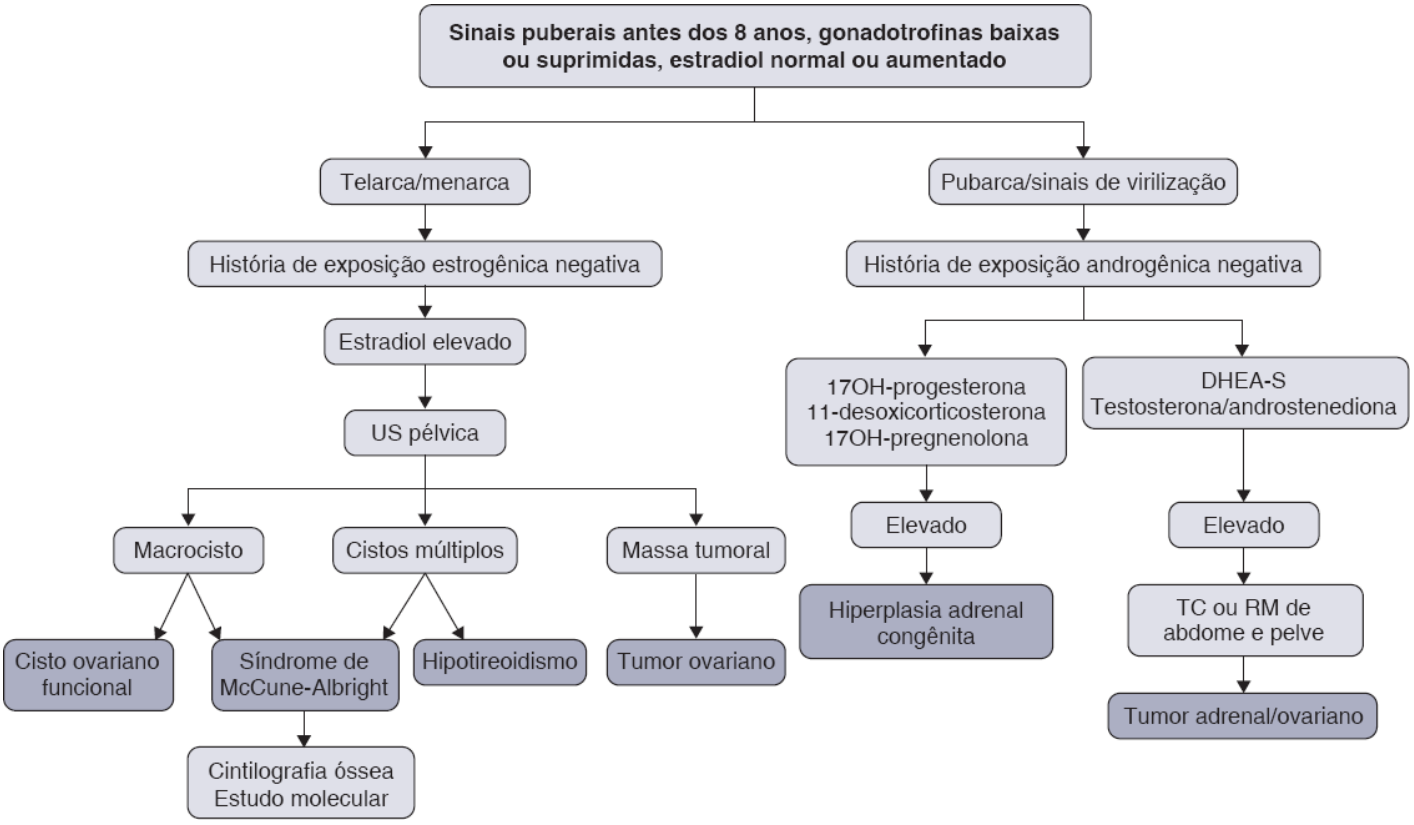


Figura 21.4 Investigação clinicolaboratorial e diagnóstico diferencial de puberdade precoce periférica no sexo feminino. US: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética. (Adaptada de Atay et al., 2016.)[86]

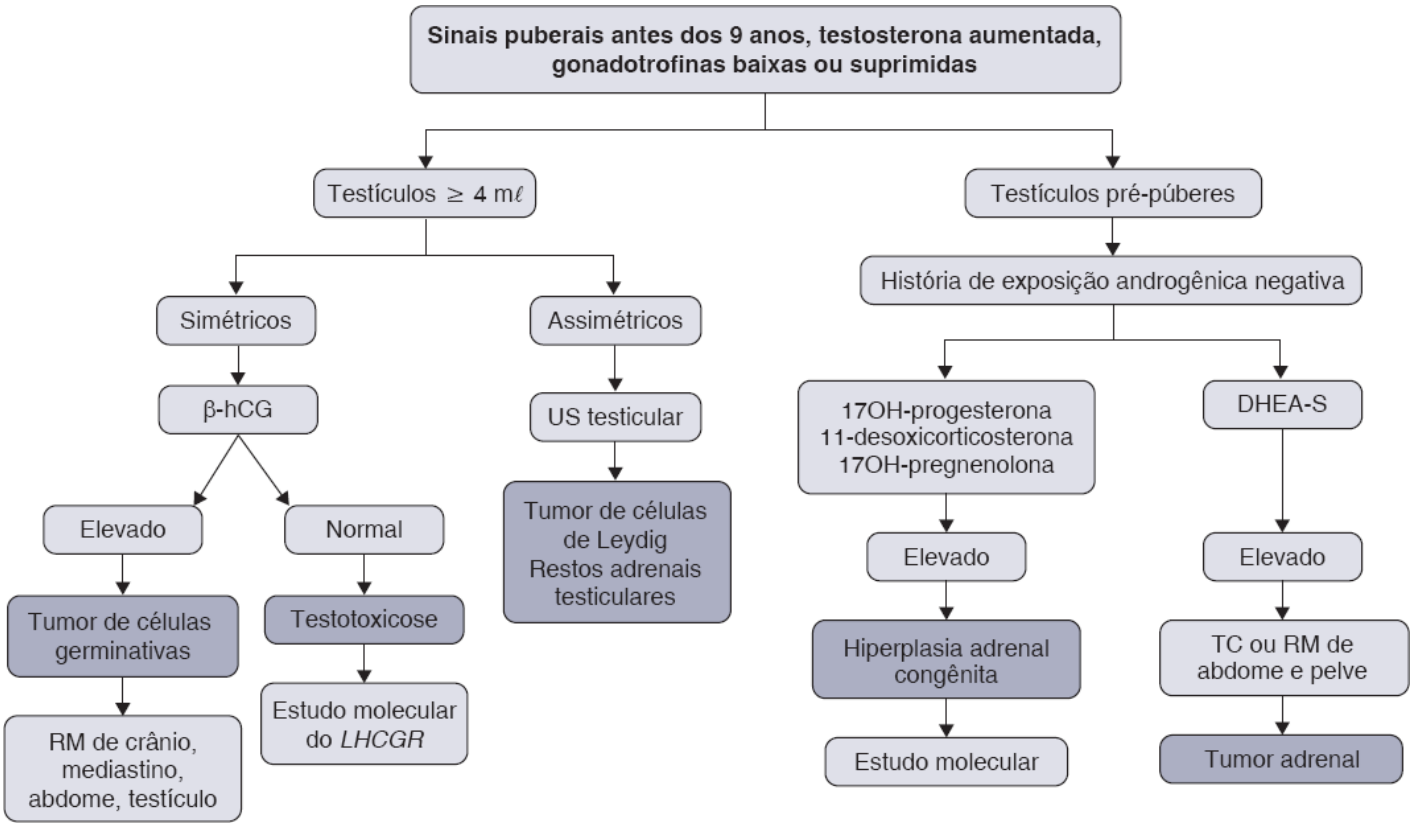


Figura 21.5 Investigação clinicolaboratorial e diagnóstico diferencial de puberdade precoce periférica no sexo masculino. US: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética. (Adaptada de Atay et al., 2016.)[86]

Monitoramento

Algumas peculiaridades no monitoramento do tratamento da PPP devem ser consideradas. Em todas as etiologias, deve-se realizar o acompanhamento clínico, avaliando dados antropométricos e sinais puberais, bem como idade óssea semestral ou anualmente e previsão de estatura final. Diferentemente da PPC, o controle laboratorial não se baseia na supressão dos valores de esteroides sexuais e das gonadotrofinas basais ou após estímulo com GnRH.[2] De acordo com a etiologia, os exames de imagem devem ser repetidos periodicamente. Os critérios para suspensão do tratamento clínico obedecem às mesmas diretrizes da PPC. No entanto, devido à maior raridade dessas condições, a conduta deve ser individualizada, sendo recomendável o acompanhamento a longo prazo para documentar a estatura adulta e a função reprodutiva.

Quadro 21.9 Tratamento da puberdade precoce periférica, de acordo com a etiologia.

Etiologia	Tratamento
Tumores testiculares, ovarianos ou adrenais; tumores extragonádicos produtores de hCG	Cirurgia; radioterapia e quimioterapia (*se necessário*)
Testotoxicose	Cetoconazol Antiandrogênios (acetato de ciproterona, espironolactona, bicalutamida) Antiandrogênio + inibidor da aromatase (espironolactona + testolactona; bicalutamida + letrozol etc.)
Síndrome de McCune-Albright	Inibidores de aromatase (letrozol, anastrozol, testolactona) Tamoxifeno

	Cetoconazol Antiandrogênios (acetato de ciproterona) Progestógenos (acetato de medroxiprogesterona) Antiandrogênio + inibidor da aromatase
Hipotireoidismo primário	Levotiroxina
Hiperplasia adrenal congênita	Glicocorticoide Glicocorticoide + antiandrogênio + inibidor de aromatase

Nota: análogos de hormônio liberador de gonadotrofina devem ser adicionados em casos de desenvolvimento secundário de puberdade precoce central.

Resumo

Classicamente, a puberdade é considerada precoce quando o aparecimento dos caracteres sexuais secundários ocorre antes dos 8 anos de idade no sexo feminino e antes dos 9 anos no sexo masculino. A puberdade precoce pode ser central (PPC) ou periférica (PPP). A PPC tem incidência estimada de 1:5.000 a 1:10.000, sendo mais frequente no sexo feminino (3 a 23:1), sobretudo a *forma idiopática*, caracterizada por ausência de lesões orgânicas no sistema nervoso central (SNC). A PPC *orgânica* é mais comum em meninos (33 a 90% dos casos de PPC) do que em meninas (8 a 30%) e resulta de lesões congênitas ou adquiridas do SNC (p. ex., hamartoma hipotalâmico, cistos aracnoides, hidrocefalia, tumores etc.). Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de ação prolongada são o tratamento de escolha da PPC.

A PPP, também denominada pseudopuberdade precoce ou independente de gonadotrofinas, é decorrente da secreção autônoma de esteroides sexuais de origem principalmente gonadal, adrenal ou exógena, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico. A PPP é muito mais rara do que a PPC e pode decorrer de distúrbios genéticos (p. ex., hiperplasia adrenal congênita, síndrome de McCune-Albright, testotoxicose etc.) ou doenças adquiridas (p. ex., hipotireoidismo primário; tumores ovarianos, testiculares ou adrenais; tumores extragonadais produtores de gonadotrofina coriônica humana [hCG] etc.).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. Pediatr Rev. 2011; 32:223-9.
2. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ et al. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:18-31.
3. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? Endocrinology. 2006; 147:1166-74.
4. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res. 2002; 57(Suppl 2):2-14.
5. Parent AS, Teilmann G, Juul A et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocr Rev. 2003; 24:668-93.
6. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics. 1999; 104:936-41.
7. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings Network. Pediatrics. 1997; 99:505-12.
8. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. Pediatrics. 2010; 126:e583-90.
9. Kaplowitz P. Update on precocious puberty: girls are showing signs of puberty earlier, but most do not require treatment. Adv Pediatr. 2011; 58:243-58.
10. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? Pediatrics. 2003; 111:47-51.
11. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D et al. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. Pediatrics. 2012; 130:e1058-68.

12. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008; 358:2366-77.
13. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L et al. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. J Pediatr. 2010; 156:466-71.
14. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. J Pediatr. 1995; 126:11-4.
15. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A et al. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. Rev Endocr Metab Disord. 2009; 10:63-76.
16. Kaplowitz P, Bloch C; Section on Endocrinology. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. Pediatrics. 2016; 137:1-6.
17. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. Arch Dis Child. 2012; 97:250-4.
18. Ramos CO, Macedo DB, Bachega TASS et al. Premature pubarche due to exogenous testosterone gel or intense diaper rash prevention cream use: a case series. Horm Res Paediatr. 2019; 91:411-5.
19. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4:265-74.
20. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:101262.
21. Lee PA. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment and outcome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28:901-18.
22. Teles MG, Silveira LF, Tusset C et al. New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: the role of kisspeptin system. Mol Cell Endocrinol. 2011; 346:84-90.
23. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M et al. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1794-800.
24. Teles MG, Bianco SD, Brito VN et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. N Engl J Med. 2008; 358:709-15.
25. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2276-80.
26. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. N Engl J Med. 2013; 368:2467-75.
27. Macedo DB, Abreu AP, Reis AC et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:E1097-103.
28. Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP et al. MKRN3 mutations in central precociouspuberty: a systematicreviewand meta-analysis. J Endocr Soc. 2019; 3:979-95.
29. Canton APM, Seraphim CE, Brito VN et al. Pioneering studies on monogenic central precocious puberty. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:438-44.
30. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1557-67.
31. Gomes LG, Cunha-Silva M, Crespo RP et al. DLK1 is a novel link between reproduction and metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:2112-20.
32. Longui CA, Calliari LEP, Monte O. Revisão crítica do diagnóstico e tratamento da puberdade precoce central. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001; 45:48-57.
33. Damiani D. Diagnóstico laboratorial da puberdade precoce. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2002; 46:79-84.
34. Setian N, Andrade RS, Kuperman H et al. Precocious puberty: an endocrine manifestation in congenital toxoplasmosis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002; 15:1487-90.
35. Monzavi R, Kelly DF, Geffner ME. Rathke's cleft cyst in two girls with precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17:781-5.
36. Huang HP, Tung YC, Tsai WY et al. Arachnoid cyst with GnRH-dependent sexual precocity and growth hormone deficiency. Pediatr Neurol. 2004; 30:143-5.
37. Dickerman RD, Stevens QE, Steide JA et al. Precocious puberty associated with a pineal cyst: is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? Neuro Endocrinol Lett. 2004; 25:173-5
38. Toogood AA. Endocrine consequences of brain irradiation. Growth Horm IGF Res. 2004; 14(Suppl A):S118-24.
39. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB et al. Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5281-6.
40. Habiby R, Silverman B, Listerenick R et al. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type I. J Pediatr. 1995; 126;364-7.
41. de Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ et al. Treatment of gonadotropin dependent precocious puberty due to hypothalamic hamartoma with gonadotropina releasing hormone agonist depot. Arch Dis Child. 1999; 80:231-4.
42. Jung H, Carmel P, Schwartz MS et al. Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor alpha, a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:4695-701.
43. Jung H, Neumaier Probst E, Hauffa BP et al. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:4590-5.
44. Cukier P, Castro LH, Banaskiwitz N et al. The benign spectrum of hypothalamic hamartomas: infrequent epilepsy and normal cognition in patients presenting with central precocious puberty. Seizure. 2013; 22:28-32.
45. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. Int J Androl. 2010; 33:346-59.
46. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970; 45:13-23.

47. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969; 44:291-303.
48. Brito VN, Batista MC, Borges MF et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:3539-44.
49. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. J Pediatr. 1995; 127:40-6.
50. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ et al. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:4338-42.
51. Freire AV, Gryngarten MG, Ballerini MG et al. Assessment of estradiol response after depot triptorelin administration in girls with central precocious puberty. Horm Res Paediatr. 2016; 85:58-64.
52. Bradley SH, Lawrence N, Steele C et al. Precocious puberty. BMJ. 2020; 368:l6597.
53. Resende EA, Lara BH, Reis JD et al. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1424-9.
54. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I et al. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 32:819-27.
55. Carel JC, Eugster EA, Rogol A et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics. 2009; 123:e752-62.
56. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. PLoS One. 2012; 7:e29829.
57. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. Endocr Dev. 2005; 8:94-125.
58. Brito VN, Latronico AC, Cukier P et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:2662-9.
59. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:4111-6.
60. Carel JC, Blumberg J, Seymour C et al. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. Eur J Endocrinol. 2006; 154:119-24.
61. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. J Pediatr. 2011; 159:982-7.
62. Mericq V, Lammoglia JJ, Unanue N et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 71:686-90.
63. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB et al. Efficacy and safety of histrelina subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1697-704.
64. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1862-7.
65. Lee PA, Klein K, Mauras N et al. 36-month treatment experience of two doses of leuprolide acetate 3-month depot for children with central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3153-9.
66. Lee PA, Klein K, Mauras N et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1572-80.
67. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB et al. Long-term continuous suppression with once-yearlyhistrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2354-63.
68. Martinez-Aguayo A, Hernandez MI, Beas F et al. Treatment of central precocious puberty with triptorelin 11.25 mg depot formulation. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19:963-70.
69. Manasco PK, Pescovitz OH, Blizzard RM. Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty. J Pediatr. 1993; 123:334-5.
70. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. Pediatrics. 2002; 109:E30.
71. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE et al. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:126-30.
72. Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:4536-40.
73. Carel JC, Lahlou N, Roger M et al. Precocious puberty and statural growth. Hum Reprod Update. 2004; 10:135-47.
74. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L et al. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. Horm Res. 1997; 47:54-61.
75. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height. Neuroendocrinology. 2009; 89:441-7.
76. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. Fertil Steril. 2010; 93:1185-91.
77. Kalantaridou SN, Chrousos GP. Clinical review 148: monogenic disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:2481-94.
78. Soriano Guillen L, Argente J. Peripheral precocious puberty: clinical, diagnostic and therapeutical principles. An Pediatr (Barc). 2012; 76:229.e1-10.

79. Latronico AC, Shinozaki H, Guerra G Jr et al. Gonadotropin-independent precocious puberty due to luteinizing hormone receptor mutations in Brazilian boys: a novel constitutively activating mutation in the first transmembrane helix. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4799-805.
80. Latronico AC, Lins TS, Brito VN et al. The effect of distinct activating mutations of the luteinizing hormone receptor gene on the pituitary-gonadal axis in both sexes. Clin Endocrinol (Oxf). 2000; 53:609-13.
81. Bercaw-Pratt JL, Moorjani TP, Santos XM et al. Diagnosis and management of precocious puberty in atypical presentations of McCune-Albright syndrome: a case series review. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012; 25:e9-13.
82. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med. 1991; 325:1688-95.
83. Volkl TM, Dorr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19(Suppl 2):551-9.
84. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L et al. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:4569-75.
85. Domenice S, Latronico AC, Brito VN et al. Adrenocorticotropin-dependent precocious puberty of testicular origin in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita due to a novel mutation in the DAX1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:4068-71.
86. Atay Z, Yesilkaya E, Erdeve SS et al. The etiology and clinical features of non-CAH gonadotropin-independent precocious puberty: a multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1980-8.
87. Almeida MQ, Brito VN, Lins TS et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or cetoconazol. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69:93-8.
88. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. J Pediatr. 2003; 143:60-6.
89. Lenz AM, Shulman D, Eugster EA et al. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. Pediatrics. 2010; 126:e728-33.
90. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of peripheral precocious puberty. Endocr Dev. 2016; 29:230-9.
91. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. Eur J Endocrinol. 2016; 175:477-83.

Parte 3

Doenças da Tireoide

22 Fatores de Interferência na Avaliação da Função Tireoidiana
23 Nódulos Tireoidianos | Avaliação Diagnóstica e Manejo
24 Câncer de Tireoide | Classificação e Diagnóstico
25 Carcinoma Diferenciado de Tireoide | Tratamento e Seguimento
26 Tratamento do Carcinoma Medular de Tireoide
27 Tratamento do Carcinoma Anaplásico de Tireoide
28 Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo
29 Diagnóstico e Tratamento da Doença de Graves
30 Tratamento da Orbitopatia de Graves
31 Manejo do Bócio Nodular Tóxico
32 Manejo da Disfunção Tireoidiana Subclínica
33 Tireoide e Gestação
34 Tireoidites | Diagnóstico e Tratamento

22

Fatores de Interferência na Avaliação da Função Tireoidiana

Patrícia Sampaio Gadelha • Luciano Albuquerque • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

Além dos distúrbios intrínsecos de hipo e hiperfunção, muitas condições, como doenças não tireoidianas, gravidez e alguns medicamentos, podem afetar a síntese, o transporte, o metabolismo extratireóideo, a absorção e/ou a ação dos hormônios tireoidianos (HT), mimetizando uma disfunção da tireoide.[1,2] Assim, o conhecimento da fisiologia da glândula e dos possíveis fatores interferentes no seu funcionamento normal auxilia o profissional a não cair em armadilhas na interpretação dos testes de função tireoidiana.[3,4]

FISIOLOGIA DA TIREOIDE

A principal função da tireoide é produzir HT para atender às demandas periféricas. Os dois principais HT são a tri-iodotironina (T_3) e a tetraiodotironina (também denominada tiroxina ou T_4). A síntese desses hormônios envolve as seguintes etapas:

- Transporte ativo de iodeto (I^-) para o interior da célula tireoidiana, por meio do cotransportador de sódio e iodeto (NIS)
- Oxidação do I^- e ligação a resíduos tirosil da tireoglobulina, formando a monoiodotirosina (MIT) e a di-iodotirosina (DIT), reações catalisadas pela tireoperoxidase
- Acoplamento de duas moléculas de DIT para formar T_4, e de MIT + DIT para formar T_3
- Proteólise da tireoglobulina, com liberação dos hormônios livres na circulação.[5,6]

A tireoide é controlada pela atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. O hormônio tireoestimulante (TSH), também chamado de tireotrofina, produzido pelas células tireotróficas da hipófise anterior, liga-se a receptores específicos nas células tireoidianas e estimula todas as etapas da síntese de T_4 e T_3, bem como sua liberação pela glândula. A síntese e a secreção do TSH, por sua vez, são inibidas pelos HT (*feedback* negativo) e estimuladas pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), produzido no hipotálamo (Figura 22.1). Deste modo, se a função hipotalâmico-hipofisária estiver intacta, pequenas alterações nos níveis dos HT livres provocam grandes alterações nos valores séricos do TSH (relação log-linear entre os HT e o TSH). Por isso, o TSH constitui-se no melhor indicador de alterações discretas da produção hormonal da tireoide.[1,5,6]

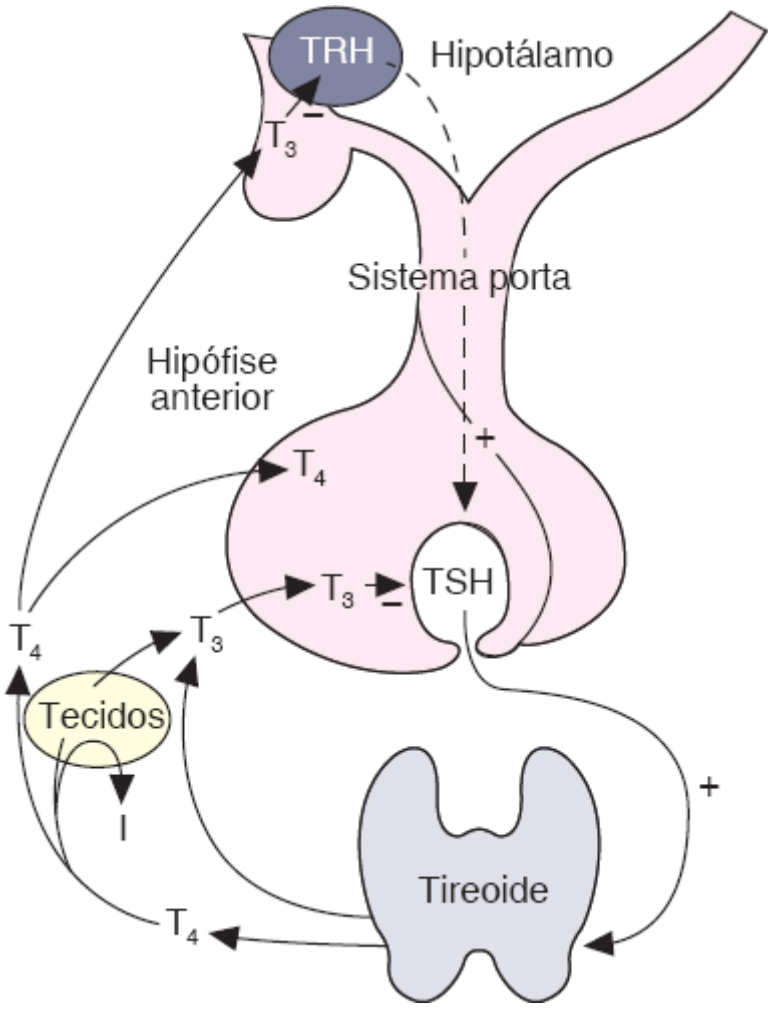


Figura 22.1 Esquematização do funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. O hormônio liberador de tireotrofina (TRH), produzido no hipotálamo, estimula a secreção hipofisária de hormônio tireoestimulante (TSH). Este, por sua vez, controla todas as etapas da síntese dos hormônios tireoidianos. A secreção de TRH e TSH é primariamente inibida pelo T_3, 80% do qual se originam da conversão periférica do T_4. (Adaptada de Cooper e Ladenson, 2011.)[5]

A tireoide normal produz todo o T_4 circulante e cerca de 20% do T_3 circulante. Os 80% restantes do T_3 circulante provêm da deiodinação periférica do T_4, por meio da ação das deiodinases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2).[5-7] A D1 encontra-se presente principalmente no fígado e nos rins, enquanto a D2, mais eficiente que a D1, atua no sistema nervoso central, na hipófise e na musculatura esquelética. A principal função da D2 é controlar a concentração intracelular de T_3, mas também tem a função de proteger os tecidos dos efeitos deletérios do hipotireoidismo, mantendo a conversão local intracelular de T_4 para T_3. Em situações de eutireoidismo e hipotireoidismo, a D2 é a principal fonte de T_3. Já no hipertireoidismo ocorre aumento da atividade da D1, sendo esta a principal responsável pela elevação do T_3 circulante. Em contraste, a deiodinase tipo 3 (D3) converte T_4 em T_3 reverso (rT_3), bem como T_3 em T_2, limitando, assim, a ação dos HT (rT_3 e T_2 são biologicamente inativos). Sua atividade também está aumentada no hipertireoidismo (Figura 22.2 e Quadro 22.1).[5-7] Conforme mostra o Quadro 22.2, algumas condições podem diminuir a conversão periférica de T_4 em T_3.[5,6]

O transporte dos HT através das membranas plasmáticas é essencial para seu metabolismo intracelular. Ele é mediado por proteínas transportadoras específicas, sendo as principais o transportador monocarboxilato 8 (MCT8) e ânion orgânico transportador do polipeptídeo 1C1 (OATP1C1). Ambos são importantes para a regulação da atividade dos HT no cérebro e, assim, para o seu desenvolvimento.[5-7]

A maior parte da atividade biológica dos HT provém dos efeitos celulares do T_3, que tem afinidade de ligação pelo receptor do hormônio tireoidiano (TR; do inglês, *thyroid receptor*) 10 a 30 vezes maior em comparação ao T_4.[5] Os TR são intranucleares e são codificados por dois genes localizados em cromossomos diferentes. O *TR*β, localizado no cromossomo 3, codifica três isoformas de ligação ao T_3 (TRβ1, TRβ2 e TRβ3). O *TR*α, localizado no cromossomo 17, codifica uma isoforma de ligação ao T_3 (TRα1) e duas variantes de emenda (TRα2 e TRα3). Essas isoformas têm

diferentes expressões nos diversos tecidos: TRα1 (predominante no cérebro e no coração), TRβ1 (predominante no fígado) e TRβ2 (predominante na hipófise) (Figura 22.3).[1,4]

Quadro 22.1 Principais características das deiodinases tipo 1 (D1), tipo 2 (D2) e tipo 3 (D3).

Característica	D1	D2	D3
Papel fisiológico	Fornece T_3 ao plasma	Fornece T_3 ao meio intracelular	Inativa T_3 e T_4
Localização	Fígado, rim, tireoide	Músculos cardíaco e esquelético, hipófise, cérebro, placenta, tireoide, tecido adiposo marrom	Útero, placenta, tecidos fetais, cérebro, pele e hipófise
Substrato preferencial	$rT_3 > T_4 > T_3$	$T_4 > T_3$	$T_3 > T_4$
Na presença de hipotireoidismo	Atividade diminuída	Atividade aumentada	Atividade diminuída
Na presença de hipertireoidismo	Atividade aumentada	Atividade diminuída	Atividade aumentada

T_3: tri-iodotironina; T_4: tiroxina; rT_3: T_3 reverso.

Quadro 22.2 Condições associadas à diminuição da conversão de tiroxina (T_4) em tri-iodotironina (T_3).

- Vida fetal
- Restrição calórica
- Doença hepática
- Doenças sistêmicas graves
- Medicamentos*
- Deficiência de selênio

*Propiltiouracil, propranolol, glicocorticoides, ácido iopanoico, ipodato de sódio e amiodarona. Adaptado de Graf e Carvalho, 2002.[2]

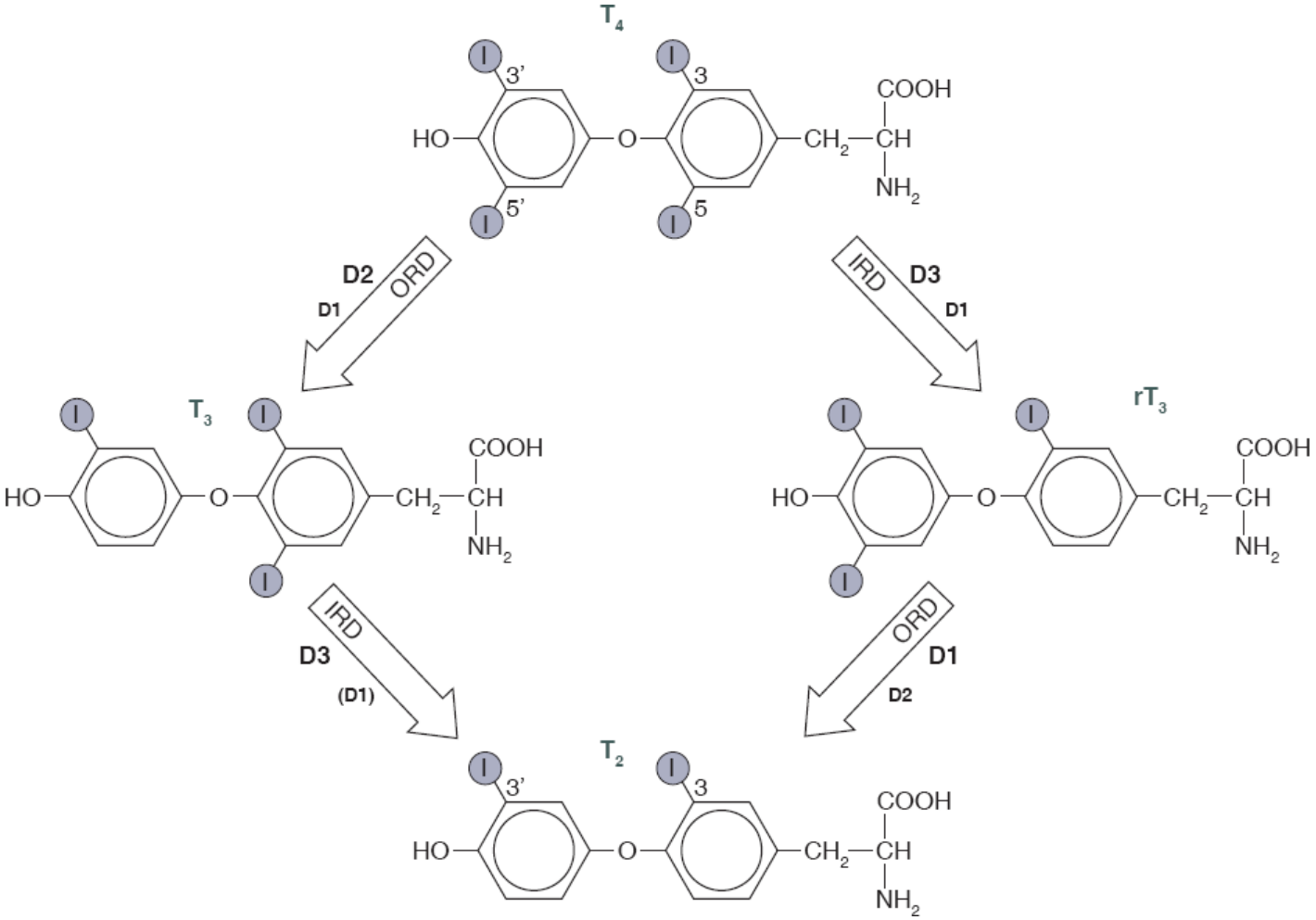


Figura 22.2 A deiodinase tipo 1 (D1) expressa-se principalmente no fígado, onde faz a conversão de tiroxina (T_4) em triiodotironina (T_3). A D_2 atua no sistema nervoso central, na hipófise e na musculatura esquelética, convertendo T_4 em T_3. Em contraste, a D3 converte T_4 em T_3 reverso (rT_3), bem como T_3 em T_2, limitando, assim, a ação dos hormônios tireoidianos (rT_3 e T_2 são biologicamente inativos). IRD: deiodinação do anel interno; ORD: deiodinação do anel externo. (Adaptada de Williams e Bassett, 2011.)[7]

O T_3 se liga ao seu receptor nuclear, ativando-o. Uma vez ativado, o TR frequentemente forma heterodímeros com o receptor do ácido retinoico (RXR), o que permite uma ligação mais efetiva aos elementos responsivos aos HT (TRE), localizados nas regiões promotoras dos genes-alvo. A maioria do T_3 intracelular provém da conversão local de T_4, via D2 (Figura 22.4).[1,4]

Uma vez liberados na circulação, mais de 99% do T_4 e do T_3 se ligam, de maneira reversível, a três proteínas plasmáticas: globulina ligadora de tiroxina (TBG), transtirretina (TTR) e albumina. Aproximadamente 70 a 75% do T_4 e do T_3 são ligados à TBG, enquanto o restante, por sua vez, liga-se à TTR e à albumina. Somente 0,02 a 0,04% do T_4 e 0,2 a 0,4% do T_4 circulam na forma livre (T_4 livre e T_3 livre) que é a metabolicamente ativa (Quadro 22.3).[5,6,8,9]

DISTÚRBIOS TIREOIDIANOS

Diversas condições podem cursar com hipofunção ou hiperfunção tireoidianas, facilmente diagnosticadas pela dosagem de TSH e T_4 livre. A medida do T_3 é útil em casos de hipertireoidismo, sem a qual não é possível fazer a distinção entre hipertireoidismo subclínico (caracterizado por TSH baixo, com T_4 e T_3 normais) e T_3-toxicose (TSH baixo, T_4 normal e T_3elevado), nem diagnosticar a tireotoxicose induzida pela ingestão de T_3 (TSH baixo e T_4 baixo, com T_3 elevado).[2,4]

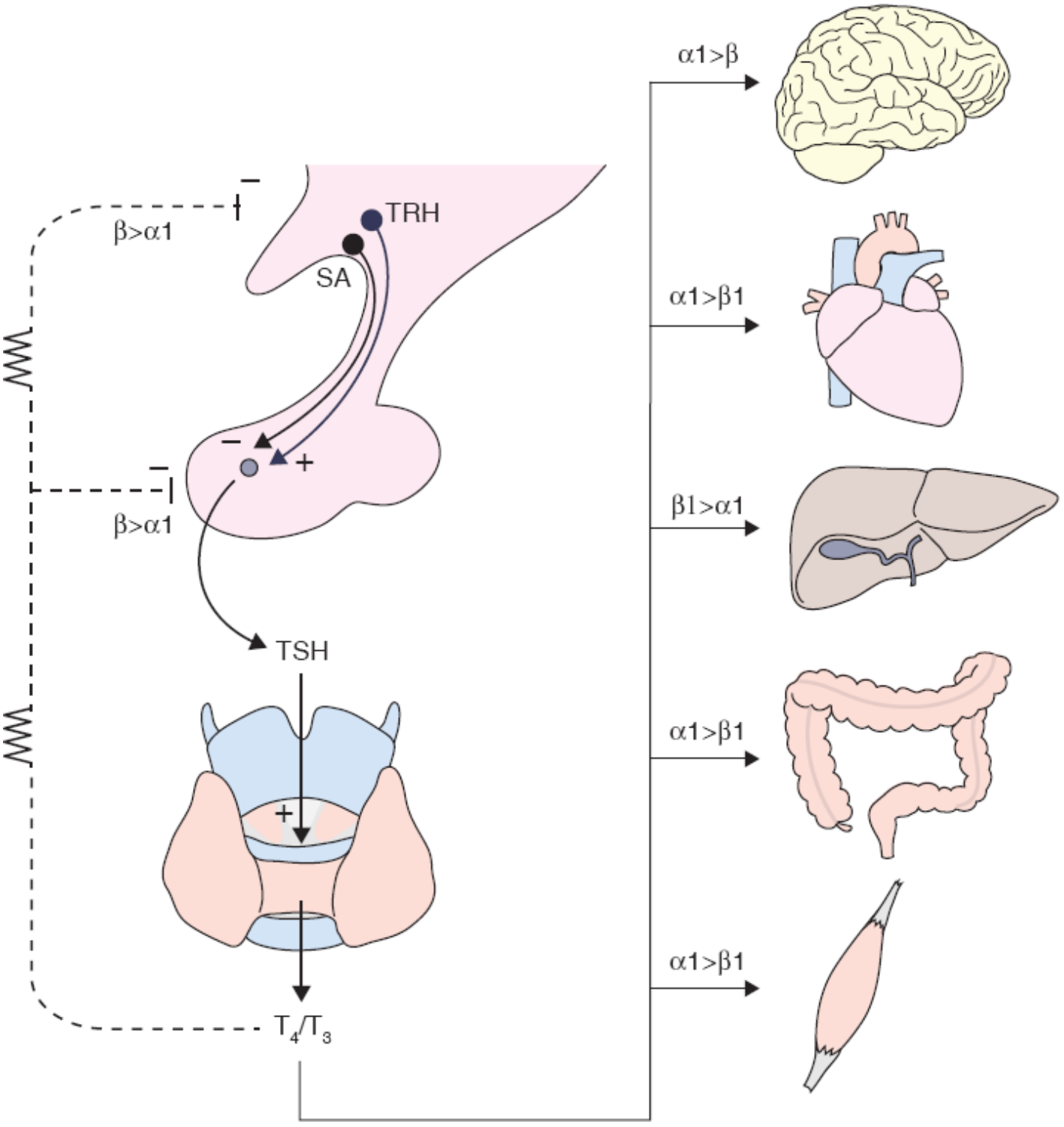


Figura 22.3 Representação esquemática do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano e dos tipos de receptores predominantes nos tecidos-alvo principais. TRH: hormônio liberador de tireotrofina; SA: somatostatina; α1: TRα1; β1: TRβ1; β2: TRβ2. (Adaptada de Koulouri et al., 2013.)[4]

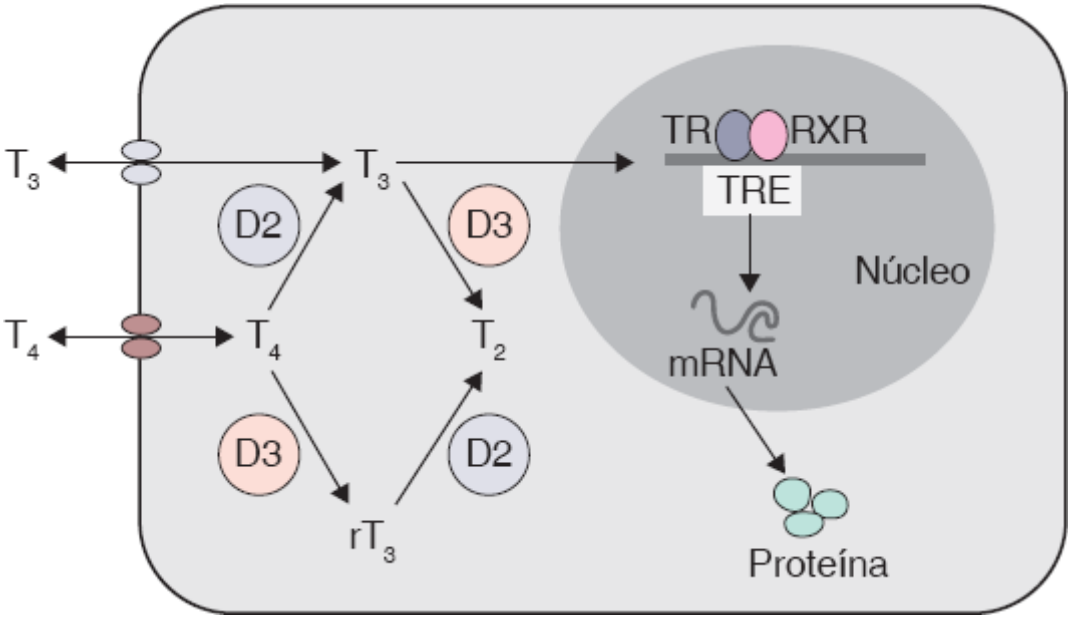


Figura 22.4 O T_3 atua ligando-se a seu receptor nuclear. A maior parte do T_3 intracelular provém da conversão local de T_4 em T_3, mediada pela deiodinase tipo 2 (D2). TR: receptor tireoidiano; RXR: receptor de ácido retinoico; TRE: elementos responsivos aos hormônios tireoidianos.

Quadro 22.3 Transporte dos hormônios tireoidianos no plasma (distribuição relativa).

Proteína plasmática	T_4 (%)	T_3 (%)
Globulina ligadora de tiroxina (TBG)	70 a 75	70 a 75
Albumina	5 a 15	25 a 30
Transtirretina	10 a 20	< 5
Forma livre	0,02 a 0,04	0,2 a 0,4

Adaptado de Cooper e Ladenson, 2011;[5] Gouveia, 2016.[9]

Hipotireoidismo

No hipotireoidismo primário, caracteristicamente há falta do *feedback* dos HT sobre os tireotrofos e, assim, sempre se observa elevação do TSH, associada à redução dos níveis de T_4livre, enquanto o T_3 pode estar baixo ou normal.[2,5,10] No hipotireoidismo central, o TSH se mostra suprimido, normal ou, em até 15% dos casos, um pouco elevado (geralmente < 10 mUI/ℓ). Trata-se, contudo, de um TSH com anomalias de glicosilação e maior conteúdo de ácido siálico, que lhe conferem baixa atividade biológica, maior tempo de meia-vida, por inibição da depuração renal, mas preservação de imunorreatividade, permitindo sua detecção no ensaio.

Níveis elevados de TSH, sem alteração dos HT, caracterizam o hipotireoidismo subclínico (HSC).[11] Contudo, inúmeras outras condições podem cursar com TSH aumentado e T_4 livre normal, simulando HSC, como obesidade, presença de anticorpos heterofílicos ou existência de macro-TSH (complexo de TSH e anticorpo anti-TSH, geralmente uma imunoglobulina G [IgG]), entre outras (Quadro 22.4).[9,11-13] O rastreio para macro-TSH é feito pela dosagem do TSH no sobrenadante do tubo após precipitação do soro com polietilenoglicol (PEG), sendo o exame confirmatório a cromatografia de gel-filtração.[12,13] Em 12 casos, os valores do TSH se mostraram bastante variáveis, chegando a exceder 200 mUI/ℓ; na maioria dos casos, a recuperação do TSH após PEG foi < 20%.[12] Entre cerca de 500 amostras de soro com TSH > 10 mUI/ℓ, a prevalência de macro-TSH foi de 0,6%.[13] Essa condição deve ser suspeitada diante de marcante elevação do TSH, em pacientes assintomáticos e com níveis normais dos HT.[12,13]

Entre indivíduos com hipotireoidismo primário tratados com levotiroxina (L-T_4), elevação do TSH com T_4 livre normal pode refletir inadequação da dose ou baixa adesão ao tratamento. É preciso lembrar também que, uma vez iniciada

a L-T_4 ou ajustada sua dosagem, são necessárias cerca de 4 a 12 semanas para a normalização do TSH, enquanto a do T_4 livre é mais precoce.[1-4]

Tireotoxicose e hipertireoidismo

Tireotoxicose e hipertireoidismo são frequentemente usados como sinônimos. No entanto, a tireotoxicose é mais bem definida como a síndrome clínica resultante da exposição dos tecidos a elevados níveis circulantes de HT. Na grande maioria dos casos, a tireotoxicose ocorre devido a uma hiperatividade da glândula tireoide, ou seja, ao hipertireoidismo.[4,14] Outras causas de tireotoxicose incluem ingestão excessiva de HT, excessiva liberação de HT na circulação devido a uma tireoidite destrutiva ou, mais raramente, produção excessiva de HT por tecido tireoidiano ectópico.[14,15] Tanto no hipertireoidismo como na tireotoxicose, os níveis de TSH estão quase sempre suprimidos,[4,14] exceto nos raros casos de adenoma hipofisário secretor de TSH[16,17] ou resistência hipofisária aos hormônios tireoidianos quando o TSH se mostra elevado ou normal.[18,19] Em alguns casos de hipertireoidismo, o T_4 pode estar normal, caracterizando a *T_3-toxicose*, situação ocasionalmente observada em casos não graves de bócio nodular tóxico ou na fase inicial da doença de Graves.[14,15] Finalmente, o *hipertireoidismo subclínico* se caracteriza por TSH suprimido com T_4 e T_3 normais.[8,11]

Quadro 22.4 Condições que podem cursar com hormônio tireoestimulante (TSH) elevado e T_4livre normal.

Adquiridas

- Hipotireoidismo subclínico (autoimune ou pós-radioiodo)
- Início do tratamento com levotiroxina (antes de 6 a 8 semanas)
- Terapia intermitente com levotiroxina ou uso de subdoses
- Medicamentos (amiodarona, lítio, interferon-α etc.)
- Fase de recuperação da síndrome do eutireóideo doente
- Macro-TSH
- Presença de anticorpos heterófilos
- Obesidade

Congênitas

- Defeitos no receptor do TSH
- Resistência ao TSH
- Defeitos na síntese de tireoglobulina
- Síndrome de Pendred

Adaptado de Graf e Carvalho, 2002;[2] Dayan, 2001;[3] Biondi e Cooper, 2008.[11]

A ingestão de doses excessivas de HT suprime o TSH, devido ao *feedback* negativo. O uso de T_3 em doses elevadas causa tireotoxicose com um padrão hormonal único, caracterizado por TSH e T_4 livre baixos, e T_3 elevado.[4,20]

CONDIÇÕES EXTRATIREOIDIANAS

Fatores ambientais

Jejum prolongado e dietas restritivas diminuem a valores subnormais as concentrações séricas das frações total e livre do T_3. Paralelamente à diminuição de T_3, ocorre aumento da concentração de rT_3. Essas alterações são similares às da síndrome do eutireóideo doente (ver adiante).[2,5,9]

Alterações nas proteínas transportadoras de HT

Alterações quantitativas e/ou qualitativas das proteínas carreadoras de HT resultam em aumento ou diminuição da fração total de HT, sem alterar, contudo, a fração livre.[5,6,9]

■ *Globulina ligadora de tiroxina*

Várias doenças e alguns medicamentos podem alterar os níveis de TBG,[1-4] como listado no Quadro 22.5. Elevação e redução da TBG resultam, respectivamente, em aumento e diminuição de T_3 e T_4 totais, sem modificar a fração livre dos HT, nem o TSH.[5,6] O hiperestrogenismo da gravidez e a terapia estrogênica aumentam o conteúdo de ácido siálico na molécula de TBG, o que resulta em diminuição da sua depuração metabólica e aumento de seus níveis séricos.[2,9] Outros fármacos podem elevar a TBG, sobretudo tamoxifeno, raloxifeno e mitotano (ver Quadro 22.5). Excesso hereditário de TBG é uma rara condição observada em 1 em cada 25.000 recém-nascidos do sexo masculino.[22]

Redução da TBG está associada a doenças que comprometam sua produção hepática (p. ex., cirrose hepática, desnutrição proteica etc.) ou aumentem sua excreção renal (p. ex., síndrome nefrótica), doenças graves (p. ex., síndrome nefrótica e cirrose hepática), bem como ao uso de certos medicamentos (p. ex., andrógenos e glicocorticoides).[2,21] Pode também resultar da deficiência congênita de TBG, uma rara condição ligada ao X (incidência de 1:4.000 a 1:15.000 recém-nascidos do sexo masculino).[9,22]

■ *Albumina*

Uma vez que a albumina carreia apenas 10 a 15% dos HT circulantes, alterações na sua concentração têm pouca influência sobre os níveis dos HT.[2,9] Seu papel na fisiologia tireoidiana torna-se, contudo, importante em pacientes com *hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar* (HDF), um distúrbio autossômico dominante que predomina em caucasianos e decorre de mutações no gene da albumina.[23] A HDF caracteriza-se pela presença no plasma de uma albumina anormal (25% do total) com elevada afinidade pelo T_4 (mas não pelo T_3). Em consequência, observa-se elevação dos níveis de T_4 total, enquanto TSH, T_4 livre, T_3 total e T_3livre tipicamente permanecem normais.[2,23] No entanto, valores falsamente elevados de T_4 e T_3livres podem ocasionalmente ser encontrados, dependendo da mutação existente e do tipo de ensaio utilizado.[9,23,24]

Quadro 22.5 Fatores que influenciam os níveis séricos de globulina ligadora de tiroxina (TBG) e sua ligação aos hormônios tireoidianos (HT).

Aumento da TBG

- Congênito
- Estados hiperestrogênicos: gravidez
- Doenças: hepatite infecciosa aguda, hipotireoidismo, cirrose biliar, infecção pelo HIV
- Fármacos e substâncias: estrogênios orais, tamoxifeno, raloxifeno, opioides, heroína, metadona, mitotano, clofibrato, capecitabina e 5-fluoruracil

Redução da TBG

- Congênita
- Fármacos: andrógenos, glicocorticoides, l-asparaginase
- Doenças: cirrose, desnutrição proteica, síndrome nefrótica, hipertireoidismo, enteropatia perdedora de proteínas

Substâncias que afetam a ligação dos HT às proteínas de ligação, em especial à TBG

- Salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, carbamazepina, heparina, furosemida

HIV: vírus da imunodeficiência humana. Adaptado de Soh e Aw, 2019;[1] Graf e Carvalho, 2002;[2] Dayan, 2001;[3] Burch, 2019.[21]

■ *Transtirretina*

Mutações no gene da transtirretina (substituição da treonina pela alanina no códon 109) podem determinar maior afinidade da proteína peloT_4, induzindo, às vezes, elevação do T_4 total.[4,9]

Presença de anticorpos

Duas categorias principais de anticorpos são responsáveis por interferências nos testes de função tireoidiana: autoanticorpos e anticorpos heterófilos.[2,4,9] Os autoanticorpos são sobretudo representados pelo anti-T_3 e pelo anti-T_4, com prevalência de até 1,8% na população geral e até 40% nos casos de doença tireoidiana autoimune. Dependendo do método utilizado, a presença desses autoanticorpos pode ocasionar resultados falsamente elevados ou diminuídos dos HT, tanto da fração livre quanto daquela ligada às proteínas.[2,4,9] Em contraste, na deficiência ou no excesso de TBG, a fração livre dos HT não se altera significativamente.[2,4]

Conforme já mencionado, o macro-TSH é uma molécula composta de TSH e um anticorpo anti-TSH (geralmente, IgG). Seu alto peso molecular implica redução do *clearance* renal (daí a elevação do TSH no plasma) e baixa bioatividade, a exemplo da macroprolactinemia.[12,13] Já os anticorpos heterófilos são anticorpos contra imunoglobulinas animais, induzidos a partir de vacinas, contato ambiental ou doenças autoimunes.[2,9] Presentes em 0,2 a 15% da população geral, eles podem, por reatividade cruzada, interferir na dosagem de TSH e provocar valores falsamente elevados. Deve-se suspeitar dessa interferência quando os níveis elevados de TSH permanecerem relativamente estáveis, a despeito de mudanças nos HT ou quando existirem valores discrepantes de TSH entre laboratórios que usem metodologias diferentes.[5,9]

Gestação

Em decorrência do aumento das demandas metabólicas que ocorrem na gestação, alterações adaptativas fisiológicas na função tireoidiana acontecem durante toda a gravidez. De fato, o hiperestrogenismo leva a aumento de síntese hepática e da meia-vida da TBG, provocando elevação de seus níveis séricos e, consequentemente, das concentrações de T_3 total e T_4 total (de até 1,5 vez o limite superior da normalidade para não gestantes). Esse aumento se dá a partir da 6ª à 8ª semana de gestação e atinge pico entre a 16ª e a 20ª semana.[25,26]

A gonadotrofina coriônica humana (hCG), produzida pela placenta, tem estrutura semelhante à do TSH e pode estimular a tireoide materna quando presente em altas concentrações no soro. Coincidindo com seu pico, no final do 1º trimestre, pode ocorrer aumento de T_4 livre e supressão do TSH, cujos níveis podem se tornar indetectáveis. A partir de então, o TSH sérico retorna aos níveis normais, se a ingestão de iodo for adequada, e permanece inalterado.[4,25]

Resistência ao hormônio tireoidiano

A resistência ao hormônio tireoidiano (RHT) é uma síndrome hereditária rara (incidência de 1 em cada 40.000 nascidos vivos), caracterizada por reduzida responsividade dos tecidos-alvo aos HT.[17] O receptor mutado tem menor afinidade pelos HT, daí as manifestações clinicolaboratoriais da síndrome.[17,18] A RHT resulta, na sua quase totalidade dos casos, de mutações germinativas no gene do receptor β dos HT (*TR*β), caracterizando a resistência ao hormônio tireoidiano β (RHTβ). Somente recentemente foram identificadas mutações no gene do receptor α dos HT em um pequeno número de pacientes, determinando uma nova forma de RHT, a RHTα.[17,18]

A RHTβ se manifesta por bócio, taquicardia sinusal, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, no contexto de níveis aumentados de T_3 e T_4, associados a valores de TSH normais ou um pouco elevados (Figura 22.5).[17] A taquicardia ocorre devido ao fato de os HT agirem no coração principalmente por meio dos receptores α1, que não são afetados na RHTβ.[17] Os poucos pacientes descritos até agora com RHTα apresentavam discreta alteração nos HT e TSH, retardo mental de grau variável, baixa estatura, face grosseira, macroglossia, constipação intestinal crônica e bradicardia (Figura 22.6).[18]

O principal diagnóstico diferencial da RHTβ é o adenoma hipofisário secretor de TSH ou tireotropinoma (TSHoma).[16-18] Os parâmetros a seguir podem ser usados para distinguir essas condições.

História familiar de alterações dos HT e TSH. O relato de casos familiares é mais indicativo de RHT, em função da raridade dos TSHomas familiares.[16]

Ressonância magnética de hipófise. Mostra-se alterada em casos de TSHoma, geralmente demonstrando uma macroadenoma hipofisário. Contudo, presença de um microadenoma hipofisário não permite excluir definitivamente a hipótese de RHT, uma vez que a lesão pode corresponder a um adenoma hipofisário clinicamente não funcionante.[15,16]

Dosagem da subunidade α (Su-α). A razão molar Su-α/TSH encontra-se elevada (> 1) nos TSH-omas e < 1 em casos de RHT.[4,16]

Dosagem de marcadores séricos da ação de HT. Em função do hipertireoidismo, ocorre aumento de marcadores periféricos da ação dos HT nos TSHomas, como o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), a ferritina e a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), considerada o marcador mais discriminatório.[4] Em contraste, tais valores se mantêm dentro da normalidade em pacientes com função tireoidiana normal ou com RHT.[16] No entanto, outras condições podem elevar a produção de SHBG, sobretudo estrogenoterapia, envelhecimento e deficiência androgênica. Da mesma forma, há condições que reduzem a SHBG, com destaque para obesidade, hiperinsulinemia e excesso de hormônio do crescimento (GH) (cerca de 20% dos TSHomas cossecretam GH). Essas interferências prejudicam a acurácia da SHBG na distinção entre TSHoma e RHTβ.[4,16]

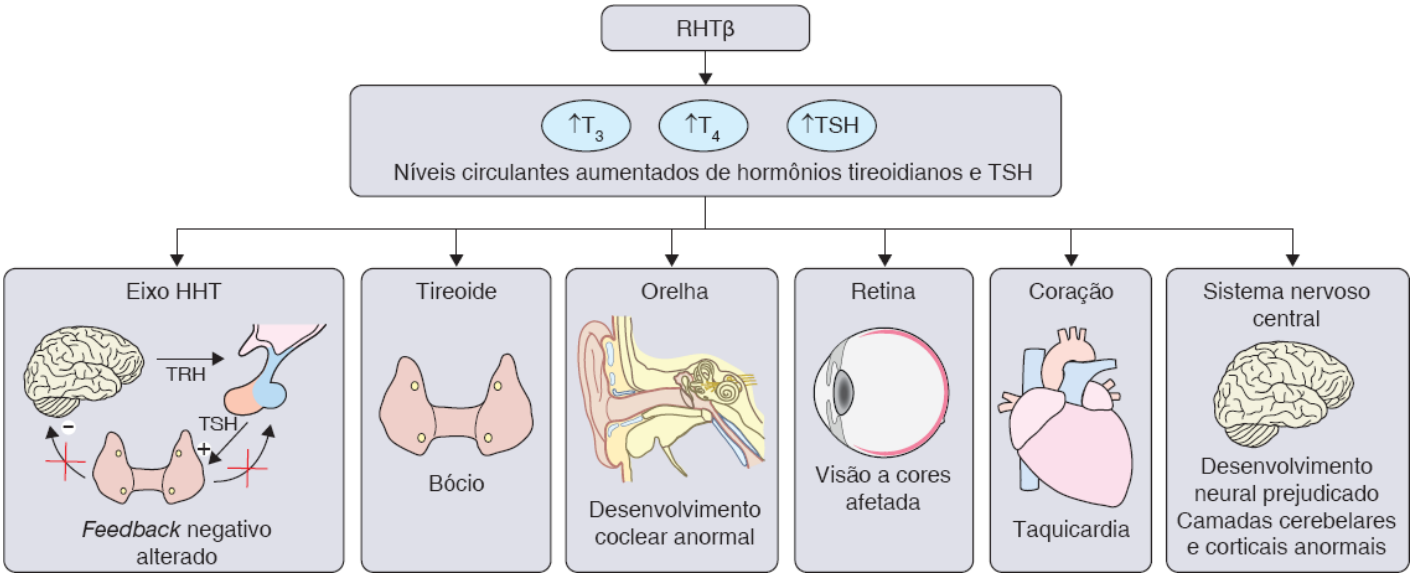


Figura 22.5 Representação esquemática das consequências clinicolaboratoriais da resistência aos hormônios tireoidianos beta (RHTβ). HHT: hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano.

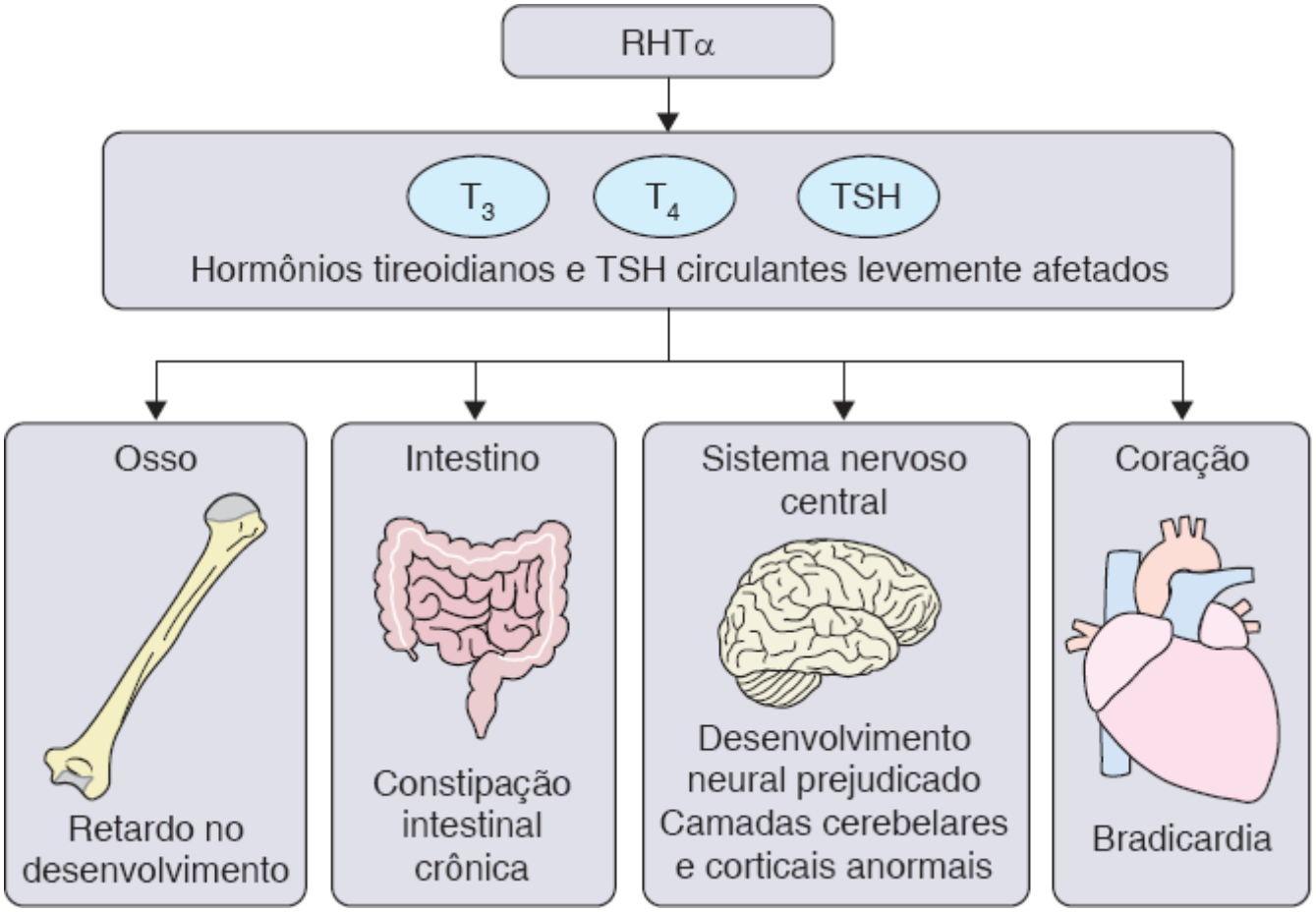


Figura 22.6 Representação esquemática das consequências clinicolaboratoriais da resistência aos hormônios tireoidianos alfa (RHTα).

Teste do TRH. Dosa-se o TSH 20 e 60 minutos após a administração de 200 μg de TRH. Aumento do TSH < 1,5 vez é altamente sugestivo de TSHoma (presente em 80 a 90% dos pacientes com macro-TSHomas). Em casos de RHTβ, esse aumento tipicamente é > 5 vezes.[4]

Teste genético. A demonstração da mutação no gene do receptor β dos HT estabelece o diagnóstico definitivo de RHTβ (presente em 85% dos casos).[4,16,17]

Doenças não tireoidianas

■ *Síndrome do eutireóideo doente*

Cerca de 40 a 75% dos doentes hospitalizados apresentam alterações compatíveis com a síndrome do eutireóideo doente (SED), também denominada síndrome do T_3 baixo ou síndrome de doença não tireoidiana. Ela pode ocorrer em qualquer grupo etário e suas etiologias são múltiplas (Quadro 22.6).[27-31]

A fisiopatologia da SED não é plenamente compreendida.[30] Em sua fase aguda, a síndrome parece ser causada predominantemente por um aumento da inativação periférica dos hormônios tireoidianos, na qual a ingestão nutricional reduzida desempenha um papel. As evidências atuais sugerem que essas alterações periféricas agudas fazem parte de uma adaptação benéfica do corpo para reduzir o gasto de energia e ativar a resposta imune inata, importante para a sobrevivência. Por outro lado, em pacientes com doença grave e prolongada, uma supressão central adicional para produção dos HT altera e agrava ainda mais o fenótipo da SED.[30,31]

A SED se caracteriza inicialmente por redução dos níveis de T_3 (por diminuição da atividade da D1) e elevação de T_3 reverso (por aumento da atividade da D3), mantendo-se normais o TSH e o T_4 (Figura 22.7). Em alguns pacientes, sobretudo em idosos ou com doenças psiquiátricas, observa-se elevação transitória de T_4 (pela redução da conversão em T_3 e aumento da TBG).[29] À medida que a gravidade e a duração da doença aumentam, os níveis totais de T_4 caem abaixo da faixa normal. Contribuintes para esse achado são:[27,29]

Quadro 22.6 Etiologias da síndrome do eutireóideo doente.

- Pneumonia
- Sepse
- Infarto do miocárdio
- Malignidades
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Cirrose
- Insuficiência renal
- Cetoacidose diabética
- Estresse
- Inanição
- Hipotermia
- Cirurgias de grande porte
- Circulação extracorpórea
- Anorexia nervosa
- Doença inflamatória intestinal

- Queimaduras

Adaptado de Langouche et al., 2019;[30] Ganesan e Wadud, 2020.[31]

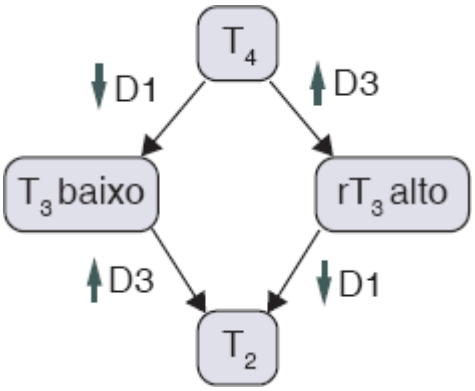


Figura 22.7 Modificações na expressão e na atividade das deiodinases contribuem para a síndrome do eutireóideo doente. As principais alterações são: redução da atividade da deiodinase tipo 1 (D1) hepática, limitando a conversão de T_4 em T_3; e aumento da atividade da D3, favorecendo a conversão de T_4 em T_3 reverso (rT_3) e de T_3 em T_2. (Adaptada de Koulouri et al., 2013;[4] Fliers et al., 2015.)[27]

- Diminuição na ligação de T_4 às proteínas transportadoras
- Menor secreção ou menor pulsatilidade do TSH, levando à diminuição da produção tireoidiana de T_4
- Aumento na atividade nas vias não deiodinativas do metabolismo de T_4.

Nos casos mais graves, valores suprimidos de TSH são também observados (pelo hipercortisolismo crônico e o excesso de citocinas inflamatórias, com menor secreção de TRH). Aumento da atividade da D2 hipofisária também contribui para a queda do TSH (inibição pelo T_3) e, consequentemente, dos HT (Figura 22.8).[27-29]

O declínio nos níveis séricos de T_4 se correlaciona com o prognóstico na unidade de terapia intensiva, com a mortalidade aumentando quando os níveis de T_4 caem abaixo de 4 µg/dℓ, aproximando-se de 80% com T_4 < 2 µg/dℓ.[29,32] O último estágio da SED é o da recuperação, que ocorre após resolução da doença de base. Ele se caracteriza por normalização de T_4 e T_3 e elevação modesta transitória do TSH (geralmente < 10 a 20 mUI/ℓ) (ver Figura 22.8).[27-29] Esta fase é prolongada, e a normalização hormonal completa pode apenas ocorrer várias semanas ou meses após a alta hospitalar.[29] Pacientes que apresentem TSH > 10 mUI/ℓ podem ter doença tireoidiana subjacente e eventualmente se beneficiar da reposição de levotiroxina nesse momento.

■ *Doenças psiquiátricas*

Hipertiroxinemia transitória ocorre na fase aguda de algumas doenças psiquiátricas (sobretudo, depressão maior e psicoses). A remissão ocorre até 2 semanas após o início do tratamento dirigido à doença de base.[9,30] Nos distúrbios alimentares, sobretudo na anorexia nervosa, ocorrem disfunção hipotalâmica e alterações hormonais compatíveis com a SED.[4,30]

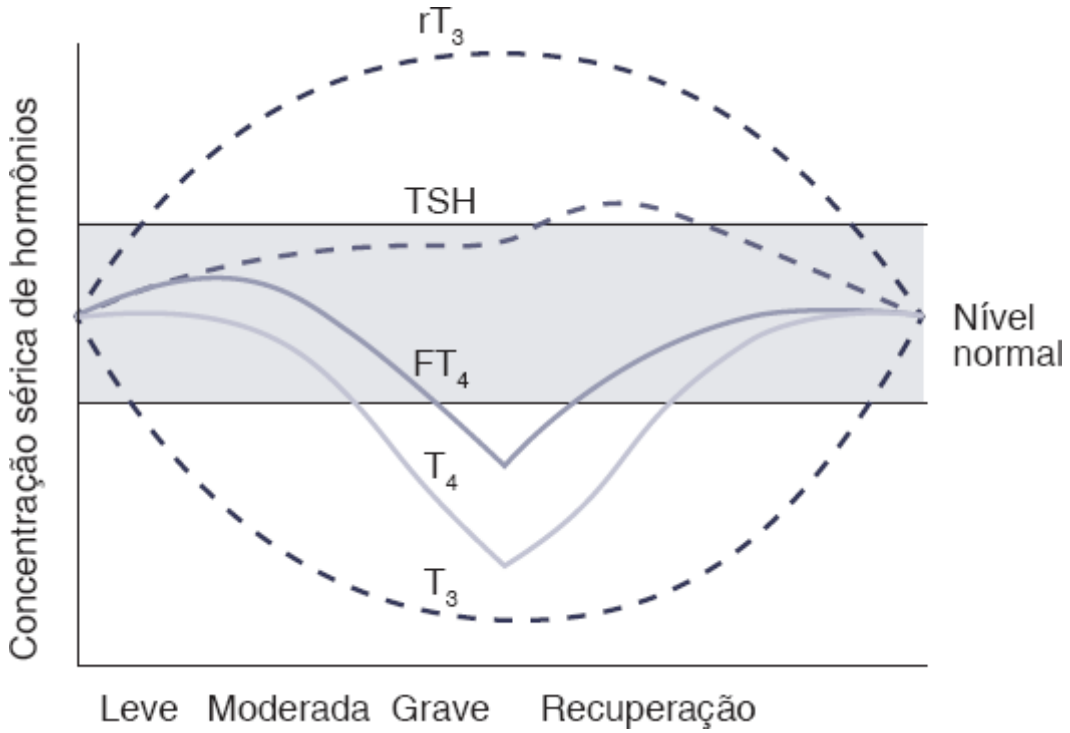


Figura 22.8 Modificações nos níveis dos hormônios tireoidianos e do hormônio tireoestimulante (TSH) em pacientes com síndrome do eutireóideo doente, consequentes a alterações nas atividades de deiodinases e menor secreção de liberador de tireotrofina (TRH) e TSH. A alteração mais precoce é redução do T_3, por *downregulation* da deiodinase tipo 1 (D1), seguida de aumento da do T_3 reverso (rT_3), devido a *upregulation* da D3. Com a progressão da gravidade da doença, reduzem-se também os níveis do T_4 e, em alguns casos, do TSH. Na fase de recuperação, normalizam-se T_3 e T_4 e observa-se elevação transitória do TSH. FT_4: T_4 livre. (Adaptada de Koulouri et al., 2013;[4] Fliers et al., 2015.)[27]

■ *Doenças hepáticas*

Em casos de hepatite aguda, hepatite autoimune ativa crônica e cirrose biliar primária, a destruição dos hepatócitos leva à liberação de TBG para a circulação, contribuindo para a elevação de T_3 e T_4 totais.[9,29] Em contraste, na cirrose há menor produção hepática de TBG, com queda desses hormônios.[4] Além disso, o T_4 livre pode aumentar pela menor conversão de T_4 em T_3 (menor atividade da D1 hepática e renal).[2,4,9]

■ *Doenças renais*

Graus variados de hipotireoidismo primário são frequentes na insuficiência renal crônica (IRC). Em casos de síndrome nefrótica, a perda urinária de proteínas carreadoras dos HT, bem como de suas frações livres, resulta em redução dos níveis séricos hormonais e em necessidade aumentada de levotiroxina. As alterações associadas à IRC são geralmente revertidas após o transplante renal.[2,4,9]

■ *Doenças adrenais*

Elevação de TSH e prolactina, na ausência de disfunção tireoidiana, pode ocorrer na doença de Addison, revertendo após a introdução da corticoterapia. O hipocortisolismo estimula a expressão dos genes do TSH e da prolactina.[2]

Fármacos

Inúmeros medicamentos podem interferir no metabolismo extratireóideo, no transporte, na absorção e na ação dos HT, bem como na secreção do TSH (Quadro 22.7).[21] O uso desses fármacos deve, pois, ser sempre pesquisado.[21]

■ *Fármacos que interferem na secreção de TSH*

É preciso atentar às várias medicações que podem exercer efeitos supressivos na secreção de TSH, sem, contudo, interferir significativamente nos níveis de T_4 livre. São elas: glicocorticoides, agonistas dopaminérgicos, dopamina, dobutamina, opioides, análogos de somatostatina, metoclopramida e, mesmo, metformina, entre outros.[1,4,21]

Quadro 22.7 Fármacos e substâncias que interferem no metabolismo, no transporte, na absorção, na ação, na síntese e na secreção dos hormônios tireoidianos (HT), bem como na secreção do hormônio tireoestimulante (TSH).

Efeito sobre metabolismo extratireóideo dos HT

- Inibição da conversão periférica do T_4 em T_3: glicocorticoides, amiodarona, lítio, propranolol, agentes iodados, propiltiouracil
- Aumento da depuração de T_4 e T_3: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, sertralina
- Diminuição da absorção da levotiroxina ingerida: sais de cálcio, sulfato ferroso, inibidores da bomba de prótons, sais de alumínio, sucralfato, colestiramina, colesevelam, raloxifeno, sevelâmer

Efeito sobre as proteínas transportadoras dos HT

- Competição na ligação dos HT à TBG: salicilatos, heparina, furosemida, anti-inflamatórios não esteroides, anticonvulsivantes
- Aumento da TBG: estrogênio, SERM (tamoxifeno e raloxifeno), heroína, clofibrato, mitotano, 5-fluoruracil, capecitabina
- Diminuição da TBG: andrógenos, glicocorticoides, ácido nicotínico, L-asparaginase

Efeito sobre síntese e secreção dos HT

- Alteração na síntese: tionamidas, iodo, lítio
- Inibição da secreção: iodo, lítio, glicocorticoides
- Efeito citotóxico direto: amiodarona, lítio, inibidores de tirosinoquinases
- Aumento da autoimunidade tireoidiana: inibidores do *checkpoint* imune, interferon-α, interleucina-2, lítio, amiodarona, alentuzumabe

Efeito sobre a ação dos HT

- Amiodarona

Efeito sobre a secreção do TSH

- Inibição: glicocorticoides, dopamina, dobutamina, levotiroxina, tri-iodotironina, ácido tri-iodotiroacético, agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina, mitotano, bexaroteno, inibidores do *checkpoint* imune, interferon-a, metformina
- Estímulo: anfetaminas, metoclopramida, amiodarona, lítio, agentes de contraste iodados

SERM: moduladores específicos do receptor estrogênico. Adaptado de Graf e Carvalho, 2002;[2] Gouveia, 2016;[9] Burch, 2019.[21]

Inibidores do *checkpoint* imune, sobretudo aqueles que inibem o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4), como o ipilimumabe, podem causar hipofisite, com graus variados de hipotireoidismo, insuficiência adrenal e hipogonadismo centrais ocorrendo em até 3 a 10% dos pacientes tratados.[21,33,34] Hipotireoidismo central é também bastante frequente em pacientes tratados com bexaroteno (40 a 70%) ou mitotano.[21] Os HT e seus análogos (p. ex., o tiratricol, também conhecido como TRIAC ou ácido tri-iodotiroacético) podem suprimir a secreção de TSH mediante mecanismo de *feedback* negativo.[2,14] Em contrapartida, anfetaminas estimulam a secreção de TSH e podem determinar elevação de T_4 total e T_4 livre.[9] Metoclopramida e fármacos que comprometam a produção e liberação dos HT (p. ex., amiodarona, lítio) podem igualmente estimular a secreção de TSH.[9]

■ *Fármacos que afetam a síntese dos hormônios tireoidianos e/ou a integridade da tireoide*

O excesso de iodo intratireoidiano pode causar inibição da síntese hormonal (*efeito Wolff-Chaikoff*), especialmente em pacientes com função tireoidiana comprometida por tireoidite linfocítica ou cirurgia tireoidiana prévias.[2,21] Por outro lado, pode provocar tireotoxicose, por *fenômeno de Jod-Basedow*, em pacientes com doença autônoma tireoidiana prévia.[4,21] Alguns fármacos comuns podem ser fonte de excesso de iodo: contrastes iodados, amiodarona e até alguns suplementos usados como expectorantes.[21,35]

A amiodarona é uma molécula rica em iodo; um único comprimido de 200 mg desse fármaco contém, aproximadamente, 50 vezes a necessidade diária de iodo de um indivíduo normal.[35,36] Além da sobrecarga de iodo, pode também causar disfunção tireoidiana por outros mecanismos, como: inibição da conversão periférica de T_4 em T_3, reação autoimune, ação tóxica direta, bloqueio da entrada do HT nas células-alvo e diminuição da ligação do T_3 com seus receptores.[21,35,36]

Estimativas mais antigas sugeriam disfunção tireoidiana em até 24% dos pacientes tratados com amiodarona. Dados mais recentes indicam prevalências de 5 a 10% para hipotireoidismo e 0,9 a 10% para hipertireoidismo.[36]

O hipertireoidismo ocorre mais em áreas deficientes em iodo e está relacionado com uma síntese hormonal excessiva induzida pelo iodo em pacientes previamente predispostos (tireotoxicose induzida por amiodarona tipo 1 [AIT-1]) ou tireoidite destrutiva por ação tóxica direta da amiodarona (tireotoxicose induzida por amiodarona tipo 2 [AIT-2]).[35-37] Formas mistas, com manifestações dos dois tipos de AIT, não são incomuns, tornando o diagnóstico e o tratamento ainda mais desafiadores.[35]

Uso de lítio pode causar bócio e hipotireoidismo primário. O elemento é concentrado pela glândula, reduzindo a captação do iodo, o acoplamento dos resíduos de iodotirosina e a liberação de HT devido à inibição da pinocitose do coloide. Adicionalmente, ele pode causar uma tireoidite indolor.[30,38] Tireotoxicose tem sido raramente descrita em indivíduos tratados a longo prazo com lítio.[39]

Alguns inibidores de tirosinoquinase, como sunitinibe, também estão associados a tireoidite destrutiva, provavelmente porque promovem isquemia decorrente da inibição dos fatores de crescimento endotelial vascular.[21]

■ *Fármacos que modificam os níveis de TBG*

Fármacos e substâncias que estimulem a síntese hepática de TBG ou reduzam sua depuração metabólica (estrogenoterapia oral, tamoxifeno, raloxifeno, mitotano etc.) causam elevação de T_3 e T_4 totais, sem afetar significativamente as frações livres dos HT e o TSH.[2,9] Um efeito oposto sobre os HT é determinado por substâncias que reduzem a TBG (andrógenos, glicocorticoides, ácido nicotínico etc.) (ver Quadro 22.7).[2,21]

■ *Fármacos que aumentam a autoimunidade tireoidiana*

Os inibidores do *checkpoint* imune usados para tratamento de algumas neoplasias malignas avançadas podem causar disfunção tireoidiana, observada em 5 a 10% dos pacientes tratados com inibidores do CTLA-4 (p. ex., ipilimumabe), em 10 a 20% daqueles tratados com inibidores do receptor de morte celular programada-1 (PD-1) (p. ex., nivolumabe) e em até 50% dos indivíduos medicados com terapia combinada.[31,33,34] A maioria apresenta tireoidite indolor, com tireotoxicose transitória seguida de hipotireoidismo.[32] É raro o surgimento de doença de Graves com o uso desses fármacos.[21]

Uso de interleucina-2 e interferon-α para tratamento de carcinoma de células renais, melanoma e hepatite C resulta em disfunção tireoidiana em 15 a 50% dos pacientes. Lítio e amiodarona podem também induzir autoimunidade tireoidiana em indivíduos suscetíveis.[21,36]

Alentuzumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD52 usado para tratamento de esclerose múltipla e pode levar a disfunção tireoidiana.[21] Entre 248 pacientes tratados com esse fármaco, 102 (41%) desenvolveram disfunção tireoidiana, principalmente doença de Graves (71,6%), 2 a 107 meses após a última dose.[40]

■ *Fármacos que afetam a ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas transportadoras*

Anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína e carbamazepina), salicilatos (doses ≥ 2 g/dia), alguns anti-inflamatórios não esteroides, furosemida em altas doses (≥ 80 mg/dia por via intravenosa) e heparina podem deslocar os HT das proteínas ligadoras (sobretudo o T_4), mas a importância clínica dessas alterações geralmente é mínima.[1,4,21] Contudo, está

contraindicado o uso do ácido acetilsalicílico no manejo da hipertermia em casos de crise tireotóxica, visto que pode agravar o hipertireoidismo (por aumentar as frações livres dos HT).[41]

O uso crônico de heparina pode ocasionar níveis falsamente elevados de T_4 e T_3 livres.[2] A heparina ativa a lipase lipoproteica endotelial e a lipase hepática *in vivo*, estimulando a produção de ácidos graxos livres (AGL) a partir dos triglicerídeos séricos. *In vitro*, durante o armazenamento e a incubação da amostra de sangue, os AGL deslocam os HT ligadas às proteínas de ligação, aumentando as frações livres dos HT.[2,9,21]

■ *Fármacos que afetam a ação, o metabolismo e a excreção dos hormônios tireoidianos*

Diminuição da conversão periférica de T_4 em T_3 (por inibição da D1) pode resultar do uso de vários fármacos, incluindo amiodarona, dexametasona, propranolol em altas doses, agentes colecistográficos (ipodato de sódio e ácido iopanoico) e propiltiouracil (em doses ≥ 600 mg/dia).[2,22] A amiodarona promove também a inibição da D2, ocasionando diminuição do transporte intracelular de T_4 e da ligação do T_3 aos receptores hipofisários.[9]

O tratamento com medicamentos indutores de enzimas hepáticas, incluindo fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e rifampicina, aumenta o *clearance* dos HT, o que pode ocasionalmente gerar redução dos níveis de T_4 e necessidade de aumento na dose da levotiroxina.[4,42] Os inibidores de tirosinoquinase também parecem estimular o metabolismo dos HT via aumento da atividade da D3, o que pode implicar necessidade de aumento da dose da L-T_4.[43]

■ *Fármacos que falsamente alteram os testes de função tireoidiana*

A biotina é uma vitamina do complexo B (vitamina B_7), cuja ingestão recomendada diária é de 30 a 70 µg.[44] Nos últimos anos, têm-se observado, com frequência crescente, anormalidades nos testes de funções tireoidiana em pacientes que fazem uso empírico de altas doses (até 30 mg/dia ou mais) de biotina para reduzir queda de cabelo e melhorar as condições da pele e das unhas.[44] Isso se justifica porque níveis séricos muito elevados dessa vitamina pode interferir nas dosagens bioquímicas ou hormonais em cuja leitura se utilize um sistema de detecção fluorescente contendo biotina-estreptavidina.[21,44] De fato, com o uso de imunoensaios competitivos, podem ser observados valores falsamente elevados, enquanto o emprego de imunoensaios do tipo sanduíche pode resultar em valores falsamente baixos.[44] Concernente aos testes de funções tireoidiana, as alterações mais frequentemente encontradas têm sido elevação de T_4 e T_3 livres, com diminuição do TSH.[44,45] Também podem ocorrer títulos falsamente elevados do anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb), simulando o diagnóstico de doença de Graves.[45] Tais resultados espúrios podem ser normalizados com apenas 48 horas da suspensão da biotina, mas é recomendado que se aguardem mais alguns dias antes da repetição do exame.[21]

■ *Armadilhas dos testes de função tireoidiana em pacientes em uso de levotiroxina*

Frequentemente, pacientes hipotireóideos em uso de L-T_4 apresentam resultados anormais nos testes de função tireoidiana, os quais podem ter múltiplas etiologias (Quadro 22.8).[4,9,46] Por exemplo, não normalização do TSH a despeito do uso de doses crescentes de L-T_4 pode resultar de baixa adesão ao tratamento ou, menos frequentemente, de fatores que interfiram na absorção da L-T_4, tais como síndromes de má absorção, giardíase, intolerância à lactose (algumas formulações de levotiroxina contêm lactose) ou uso de medicamentos (p. ex., sais de ferro, sais de cálcio ou inibidores da bomba de prótons), entre outros.[1,4,46] Necessidade de aumento da dose diária de L-T_4 pode também resultar do uso de medicamentos que reduzam a conversão periférica de T_4 em T_3 (p. ex., GH recombinante humano, amiodarona etc.) ou, raramente, de fármacos que elevem a TBG, diminuindo a fração livre dos HT.[1,4,21,46]

Quadro 22.8 Causas de alterações nos testes de função tireoidiana em pacientes submetidos à terapia com levotiroxina (L-T_4).

Alteração encontrada	Causa	Comentários
TSH ↑; FT_4 baixo ou no limite inferior da normalidade (necessidade de altas doses de L-T_4para normalizar o TSH)	Má administração	Os pacientes devem ser orientados a ingerir a L-T_4 em jejum; alguns alimentos (p. ex., fibras, café expresso, produtos de soja) e algumas medicações (p. ex., ferro, cálcio, IBP, sucralfato, hidróxido de

		alumínio, colestiramina etc.) podem interferir na absorção da L-T_4. Devem ser ingeridos pelo menos 4 h após a tomada da L-T_4
	Síndromes de má absorção	Acloridria, doença celíaca, doença de Crohn e intolerância à lactose são condições que podem resultar em má absorção
	Metabolismo ou excreção aumentada dos hormônios tireoidianos (HT)	Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina e alguns inibidores de tirosinoquinase (p. ex., imatinibe) aumentam o metabolismo hepático dos HT, resultando em necessidade de aumento da dose da L-T_4. Igualmente, na síndrome nefrótica ocorre redução dos HT por perda urinária da fração ligada às proteínas carreadoras e da fração livre
	Capacidade aumentada de ligação dos HT	Estrógenos orais ou gonadotrofinas (p. ex., fertilização *in vitro*) aumentam a TBG e a ligação dos HT, podendo levar à necessidade de aumento na dose de L-T_4; SERM e mitotano podem ter efeito similar
TSH ↑; FT_4 ↓, ↑ ou normal, apesar de doses crescentes de L-T_4	Má adesão	Pela diferença de meia-vida, o uso irregular de L-T_4 pode cursar com níveis normais ou elevados de HT, porém sem normalização do TSH
Mudança inesperada na dose necessária de L-T_4 para manter o eutireoidismo	Troca do medicamento contendo T_4	Nem todas as L-T_4 comercialmente disponíveis têm potência ou biodisponibilidade equivalentes; as trocas devem, pois, ser evitadas, mas, caso ocorram, faz-se necessário monitorar a função tireoidiana
TSH ↑; FT_4 normal	Interferência no ensaio laboratorial	Anticorpos heterófilos podem interferir, ocasionando níveis falsamente elevados de TSH, os quais não normalizam, a despeito do uso de doses crescentes de L-T_4. Pseudoelevação do TSH também ocorre na presença de macro-TSH
Necessidade de doses elevadas de L-T_4 para normalizar TSH; FT_4 ↑, FT_3 ↑	Resistência ao hormônio tireoidiano	Causada, quase sempre, por mutação no gene do receptor β dos HT (*THRB*)

FT_4: T_4 livre: FT_3: T_3 livre; IBP: inibidores de bomba de prótons; HT: hormônios tireoidianos; TBG: globulina ligadora de tiroxina; SERM: moduladores seletivos de receptor de estrógenos. Adaptado de Koulouri et al., 2013.[4]

A Figura 22.9 e o Quadro 22.9 representam esquematicamente os diferentes padrões de resultados dos testes de função tireoidiana e suas causas em condições patológicas e fisiológicas. Diante de resultados anormais, faz-se mandatória a confirmação desses achados em uma segunda avaliação, exceto quando as manifestações clínicas da doença suspeitada forem muito contundentes.[1-4]

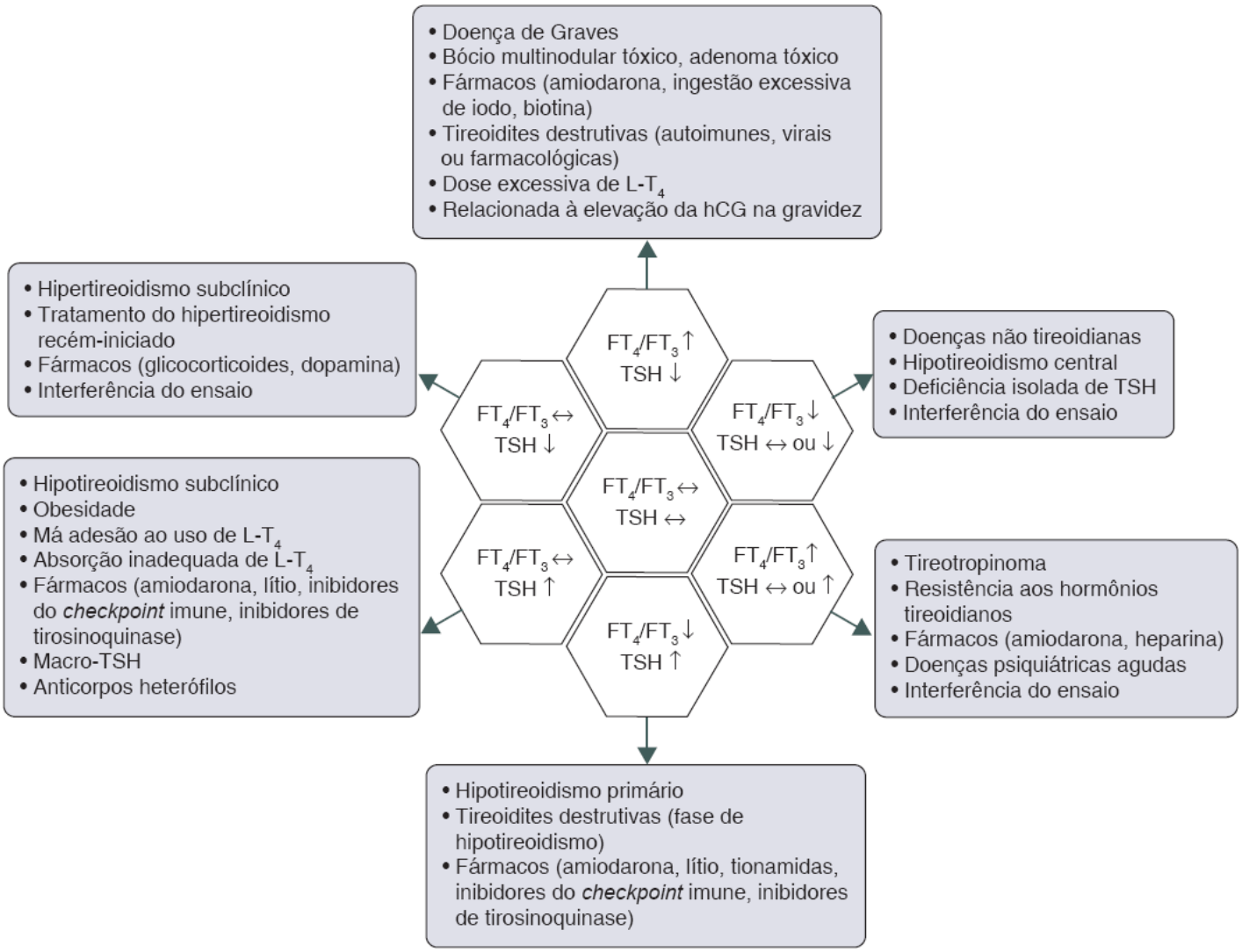


Figura 22.9 Diferentes padrões de resultados dos testes de função tireoidiana e suas possíveis causas. FT_4: tiroxina livre; FT_3: tri-iodotironina livre;L-T_4: levotiroxina; hCG: gonadotrofina coriônica humana; ↑: aumentado; ↔: inalterado; ↓: diminuído. (Adaptada de Koulouri et al., 2013;[4]Gouveia, 2016;[9] Fliers et al., 2015.)[27]

Quadro 22.9 Frequentes padrões de alterações nos testes de função tireoidiana e suas etiologias.

Padrão hormonal	Diagnóstico	Mecanismo
↑ T_4 e T_3 + FT_4, FT_3 e TSH normais	↑ TBG	No aumento da TBG, elevam-se o T_3 e o T_4 ligados à proteína, sem alterar FT_4, FT_3 e TSH
↑ T_4 + FT_4, T_3 e TSH normais	HDF	Mutação no gene da albumina, levando a aumento da afinidade da albumina pelo T_4
↑ marcante do TSH + FT_4 e T_3 normais	Macro-TSH Anticorpo heterófilo (AH)	–
↑ TSH (< 20 mUI/ℓ) + FT_4 e T_3normais	Hipotireoidismo subclínico Obesidade Fase de recuperação da SED Doença de Addison não tratada	–

	Resistência aos hormônios tireoidianos Uso de amiodarona ou lítio	
↓ T_4 + FT_4 e TSH normais	Uso de anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína, carbamazepina)	Deslocamento do T_4 das proteínas ligadoras
↑ FT_4 e T_4 + FT_3, T_3 e TSH normais	Presença de autoanticorpo anti-T_4 ou AH	O autoanticorpo e o AH interferem na leitura para a dosagem dos HT
↑ FT_3 e T_3 + FT_4, T_4 e TSH normais	Presença de autoanticorpo anti-T_3 Presença de AH	O autoanticorpo e o AH interferem na leitura para a dosagem dos HT
↓ T_3 + T_4 normal ou alto + TSH normal	Fase inicial da SED Uso de amiodarona	Ambas as situações caracterizadas por diminuída atividade da D1
↑ T_3 + T_4 normal + ↓ TSH	T_3-toxicose	Ocasionalmente observada na DG e no BNT
↑ T_3 + ↓ T_4 normal + ↓ TSH	Tireotoxicose induzida pela ingestão de T_3	Inibição do TSH e, consequentemente, do T_4, pelo T_3 ingerido
↓ T_4 + T_3 normal ou baixo + TSH baixo, normal ou discretamente elevado (< 10 mUI/ℓ)	Hipotireoidismo central	O TSH se eleva devido a aumento no teor no ácido siálico, resultando em menor *clearance* metabólico (TSH imunologicamente ativo, mas biologicamente inativo)
↓ T_4, T_3 e TSH	Hipotireoidismo central SED Uso de TRIAC	O TRIAC é um análogo dos HT e, por isso, suprime o TSH
T_4, T_3 e TSH, normais + ↑ TRAb	DG eutireóidea	Observada na fase inicial da DG em pacientes com orbitopatia
↑ T_3 + ↑ T_4 normal + ↓ TSH + ↑ TRAb	DG Uso de biotina (*altas doses*)	O uso de altas doses de biotina pode mimetizar a DG; a FT normaliza 72 h após suspensão do fármaco
↑ T_3 + ↑ T_4 normal + TSH alto ou normal	Tireotropinoma (TSHoma) RHT	Nos raros TSHoma e RHT, a hipófise não responde plenamente ao *feedback* negativo dos HT, daí o TSH alto ou normal

↑: aumento; ↓: diminuição; FT_4: T_4 livre; FT_3: T_3 livre; TBG: globulina de ligação da tiroxina; HDF: hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar; SED: síndrome do eutireóideo doente; AH: anticorpos heterófilos; HT: hormônios tireoidianos; DG: doença de Graves; TRIAC: ácido tri-

iodotiroacético; TRAb: anticorpo contra o receptor do TSH; RHT: resistência aos hormônios tireoidianos; BNT: bócio nodular tóxico. Adaptado de Soh e Aw, 2019;[1] Graf e Carvalho, 2002;[2] Koulouri et al., 2013;[4] Gouveia, 2016.[9]

Resumo

O conhecimento da fisiologia tireoidiana é importante para a adequada interpretação dos testes de função tireoidiana. Condições extratireoidianas comumente afetam os resultados desses testes, particularmente gravidez, uso de medicações (sobretudo, amiodarona e carbonato de lítio) e existência de doenças sistêmicas graves ou certos transtornos psiquiátricos não controlados.

A medida do hormônio tireoestimulante (TSH) permanece como parâmetro mais sensível na detecção de alterações discretas da produção hormonal tireoidiana. O ideal é que sejam dosadas as frações livres dos hormônios tireoidianos para evitar valores falsamente anormais, devido a aumento ou diminuição nos níveis da globulina ligadora de tiroxina (TBG). A presença de anticorpos no soro, bem como a ingestão de megadoses de biotina, podem falsamente alterar os valores de TSH, de hormônios tireoidianos e, mesmo, de autoanticorpos. Tais situações devem ser suspeitadas quando não houver sinais ou sintomas de disfunção tireoidiana. Por fim, diante de resultados anormais, faz-se mandatória a confirmação desses achados em uma segunda avaliação, exceto quando as manifestações clínicas da doença suspeitada forem muito contundentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soh SB, Aw TC. Laboratory testing in thyroid conditions – Pitfalls and clinical utility. Ann Lab Med. 2019; 39:3-14.
2. Graf H, Carvalho GA. Fatores interferentes na interpretação de dosagens laboratoriais no diagnóstico do hiper e hipotiroidismo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46:51-64.
3. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. Lancet. 2001; 357:619-24.
4. Koulouri O, Moran C, Halsall D et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27:745-62.
5. Cooper DS, Ladenson PW. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D (Eds.). Greenspan's basic & clinical endocrinology. 9. ed. New York: McGraw-Hill; 2011. pp. 163-226.
6. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR et al. (Eds.). Williams textbook of endocrinology. 12. ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2011. pp. 327-57.
7. Williams GR, Bassett JH. Deiodinases: the balance of thyroid hormone – Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. J Endocrinol. 2011; 209:261-72.
8. Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. Thyroid. 1992; 2:237-45.
9. Gouveia S. Fatores de interferência no estudo da função tiroideia. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2016; 11:277-86.
10. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36:595-615.
11. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008; 29:76-131.
12. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1823-8.
13. Mills F, Jeffery J, Mackenzie P et al. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. Ann Clin Biochem. 2013; 50:416-20.
14. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011; 21:593-646.
15. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:123-34.
16. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. J Endocrinol Invest. 2019; 42:1401-6.
17. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:582-91.
18. Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone. Endocr Dev. 2014; 26:118-29.
19. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016; 388:906-18.
20. Vorasart P, Sriphrapradang C. Factitious thyrotoxicosis: how to find it. Diagnosis (Berl). 2020; 26:141-5.
21. Burch H. Drugs effects on the thyroid. N Engl J Med. 2019; 381:749-61.
22. Pappa T, Ferrara AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroxine-binding proteins. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015; 29:735-47.
23. Fukaishi T, Sekiguchi Y, Hara Y et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia that was inappropriately treated with thiamazole due to pseudo-thyrotoxic symptoms. Intern Med. 2017; 56:2175-80.
24. Nagano H, Nakagawa Y, Ishikawa N et al. Seven familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia cases in three unrelated japanese families and high-performance liquid chromatography analysis of the thyroxine binding profile. Endocr Pract. 2017; 23:1325-32.
25. Maciel LM, Magalhães PK. Thyroid and pregnancy. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:1084-95.
26. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum American Thyroid Association; Task force on Thyroid Disease during Pregnancy and

Postpartum. Thyroid. 2011; 21:1081-125.
27. Fliers E, Bianco AC, Langouche L et al. Thyroid function in critically ill patients. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3:816-25.
28. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid hormones in critical illness. Crit Care Clin. 2019; 35:375-88.
29. Lee S, Farwell AP. Euthyroid sick syndrome. Compr Physiol. 2016; 6:1071-80.
30. Langouche L, Jacobs A, Berghe GV. Nonthyroidal illness syndrome across the ages. J Endocr Soc. 2019; 3:2313-25.
31. Ganesan K, Wadud K. Euthyroid sick syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
32. Slag MF, Morley JE, Elson MK et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. JAMA. 1981; 245:43-5.
33. Jannin A, Penel N, Ladsous M et al. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 141:23-35.
34. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; 4:173-82.
35. Barrett B, Hawkes CP, Isaza A et al. The effects of amiodarone on thyroid function in pediatric and young adult patients. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:5540-6.
36. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA et al. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. Trends Cardiovasc Med. 2019; 29:285-95.
37. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: a clinical update. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018; 126:333-41.
38. Lazarus JH. Lithium and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:723-33.
39. Barclay ML, Brownlie BEW, Turner JG et al. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 40: 759-64.
40. Pariani N, Willis M, Muller I et al. Alemtuzumab-induced thyroid dysfunction exhibits distinctive clinical and immunological features. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:3010-8.
41. Warnock AL, Cooper DS, Burch HB. Life-threatening thyrotoxicosis. In: Matfin G (Ed.). Endocrine and metabolic medical emergencies: a clinician's guide. 2. ed. Hoboken: John Wiley; 2018. pp. 262-83.
42. Curran PG, DeGroot LJ. The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. Endocr Rev. 1991; 12:135-50.
43. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:3758-62.
44. Ardabilygazir A, Afshariyamchlou S, Mir D et al. Effect of high-dose biotin on thyroid function tests: case report and literature review. Cureus. 2018; 10:e2845.
45. Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Biotin treatment mimicking Graves' disease. N Engl J Med. 2016; 375:704-6.
46. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. 2014; 24:1670-751.

23

Nódulos Tireoidianos | Avaliação Diagnóstica e Manejo

Luciano Albuquerque • Aline Alves Lopes • Clarice Freitas Vilar • Lucio Vilar

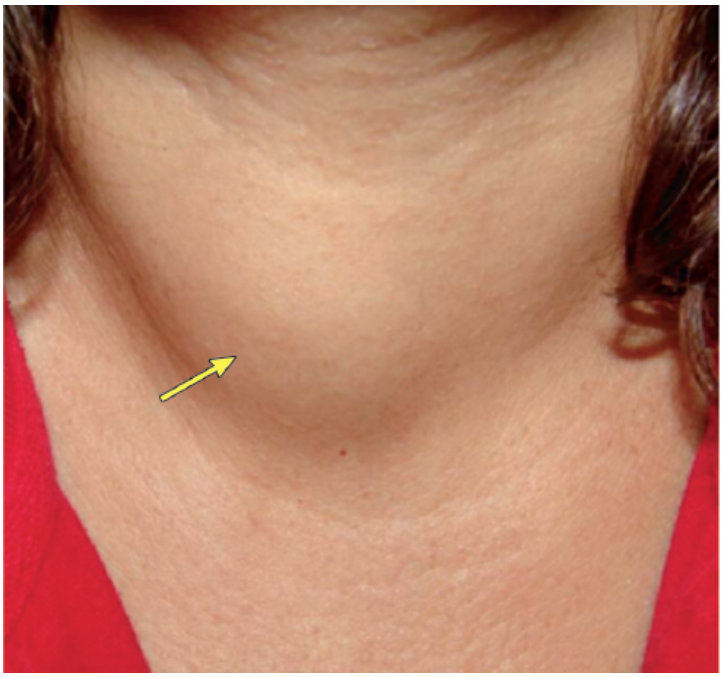
INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos (NT) são um achado clínico comum, com prevalência de 3 a 7% com base na palpação (Figura 23.1).[1-3] À ultrassonografia (US), a prevalência de NT na população geral é estimada em 20 a 76%, percentual similar ao relatado em estudos de necropsia.[4,5] Além disso, em 20 a 48% dos pacientes com um nódulo tireoidiano palpável, são encontrados outros nódulos na investigação por US.[5,6] Os NT são mais comuns em pessoas idosas, mulheres, indivíduos com deficiência de iodo e naqueles com história de exposição à radiação. A taxa de incidência anual estimada de 0,1% nos EUA indica que 300 mil novos NT são detectados nesse país a cada ano.[7,8]

A grande importância no manejo dos NT, apesar de a maioria representar lesões benignas, é descartar a possibilidade de câncer da tireoide, que ocorre em 5 a 10% dos casos em adultos e em até 26% em crianças. Esses percentuais não diferem significativamente se a glândula apresentar um nódulo único ou múltiplos nódulos.[8-10]

A doença nodular da tireoide, que contempla nódulos solitários e bócio multinodular, é, portanto, um problema clínico corriqueiro, com etiologias diversas e preponderantemente benignas (Quadro 23.1). As causas mais frequentes de NT são cistos coloides e tireoidites (80% dos casos), além de neoplasias foliculares benignas (10 a 15%) e carcinoma (5 a 10%).[2,8-10]

O mecanismo de formação de NT não é bem compreendido. Entre os fatores causais estudados, estão o hormônio tireoestimulante (TSH), fatores de crescimento e mutações como *BRAF* e *Ras*, porém a literatura atual ainda carece de evidências claras sobre o mecanismo fisiopatológico envolvido na formação da doença nodular da tireoide.[7-9]



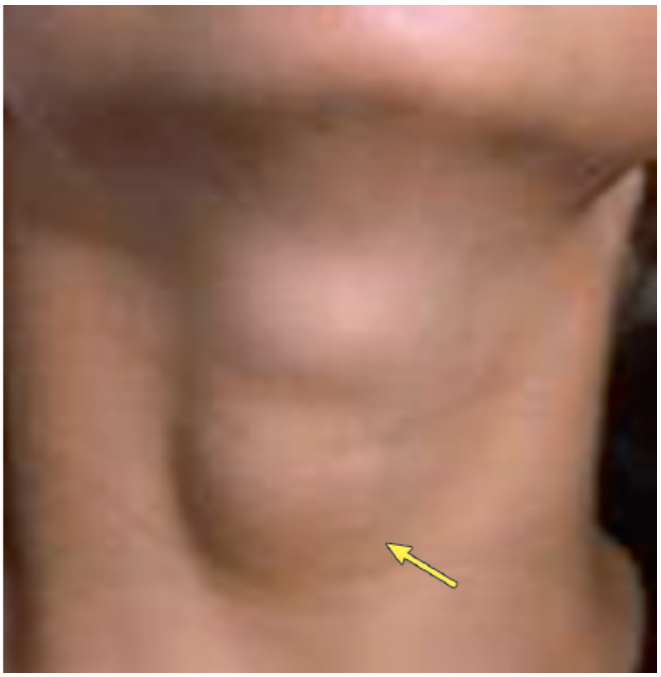


Figura 23.1 Nódulos tireoidianos (*setas*) são um achado bastante comum (prevalência de 3 a 7% à palpação e 20 a 76% à ultrassonografia). Pelo menos, 90% são benignos.

Quadro 23.1 Principais causas de nódulos tireoidianos.

- Bócio coloide ou adenomatoso
- Cistos simples ou secundários a outras lesões da tireoide
- Tireoidites (de Hashimoto, linfocítica, granulomatosa, aguda ou de Riedel)
- Doenças granulomatosas
- Neoplasias: adenomas, carcinomas, linfomas, tumores raros, lesões metastáticas
- Doença tireoidiana policística

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

NT mostram-se, em geral, com evolução insidiosa e assintomática, sendo frequentemente descobertos em exame clínico de rotina, ou acidentalmente, em avaliações por imagens da região cervical anterior, caracterizando os chamados *incidentalomas tireoidianos*. Estes últimos são, geralmente, não palpáveis e têm diâmetro < 1 cm. Estudos com US mostram NT em 13 a 50% dos pacientes sem anormalidades à palpação cervical.[8-10]

Quando se detecta um nódulo na tireoide, é fundamental descartar a possibilidade de neoplasia maligna e caracterizar o *status* funcional e anatômico da glândula. Essa investigação inclui história clínica completa, exame físico cuidadoso, testes de função tireoidiana, exames de imagem e, se necessário, punção aspirativa por agulha fina (PAAF).[10]

História clínica

Apesar de a história clínica, na maioria das vezes, não ser sensível ou específica, existem alguns fatores que interferem no risco para malignidade em NT (Quadro 23.2), entre os quais se destacam os descritos a seguir.

Sexo. Embora nódulos sejam 8 vezes mais comuns em mulheres, o risco de malignidade no sexo masculino é 2 a 3 vezes maior.[11]

Idade. O câncer da tireoide é mais comum em crianças (10 a 26% dos nódulos são malignos) e pessoas idosas, mas a maioria das lesões nodulares nessa faixa etária é benigna. Nódulos em indivíduos com menos de 20 anos e acima de 70 anos de idade apresentam maior risco de serem malignos.[9-10]

Quadro 23.2 Achados clínicos que indicam o diagnóstico de carcinoma tireoidiano em um paciente com um nódulo solitário, de acordo com o grau de suspeita.

Alta suspeita

- História familiar de carcinoma medular ou neoplasia endócrina múltipla
- Prévia radioterapia de cabeça ou pescoço
- Crescimento rápido, especialmente durante a terapia supressiva com L-tiroxina
- Nódulo muito firme ou endurecido
- Fixação do nódulo às estruturas adjacentes
- Paralisia das cordas vocais
- Linfadenopatia satélite
- Metástase a distância

Moderada suspeita

- Idade < 20 anos ou > 70 anos
- Sexo masculino
- História de radioterapia de cabeça ou pescoço
- Nódulo > 4 cm
- Presença de sintomas compressivos

Adaptado de Hegedüs, 2004;[4] Hegedüs et al., 2003.[12]

Sintomas locais. Sintomas como rápido crescimento do nódulo, rouquidão persistente ou mudança da voz e, mais raramente, disfagia e dor podem indicar invasão tissular local por um tumor. Entretanto, pacientes com câncer de tireoide geralmente evoluem sem sintomas. Lesões benignas mais vascularizadas podem apresentar rápido crescimento e dor em decorrência de hemorragia intranodular, achado mais frequente em neoplasias benignas, como os adenomas. A disfunção do nervo recorrente laríngeo, em 17 a 50% dos casos, resulta de patologias tireoidianas sem malignidade.[11,12]

Doenças associadas. Embora os dados da literatura sejam controversos sobre o tema, existem evidências de maior prevalência de nódulos tireoidianos e câncer de tireoide em pacientes com doença de Graves, em comparação à população geral.[13,14] Da mesma forma, foi relatado que um nódulo em paciente com tireoidite autoimune teria um risco significativamente maior de ser maligno.[14] Uma possível explicação seria o fato de que TSH e anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb) têm efeitos mitogênicos e antiapoptóticos sobre as células foliculares tireoidianas.[15] Por outro lado, a maioria dos casos do raro linfoma primário da tireoide ocorre em pacientes com tireoidite de Hashimoto.[16]

Outros fatores. Neste item, incluem-se história familiar de câncer de tireoide ou síndromes hereditárias como neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN-2), síndrome de Cowden, síndrome de Pendred, síndrome de Werner, polipose adenomatosa familiar, bem como radioterapia externa do pescoço durante a infância ou a adolescência.[10-12] Evidências recentes apoiam que, quanto mais elevado o TSH, maior o risco de o nódulo ser maligno (Quadro 23.3).[17,18]

Exame físico

A avaliação de um paciente com um ou mais NT deve incluir o exame detalhado do pescoço, com especial ênfase para algumas características do nódulo (tamanho, consistência, mobilidade e sensibilidade) e adenopatia cervical. Nódulo solitário, de consistência endurecida, pouco móvel à deglutição e associado à linfadenomegalia regional representa um achado bastante sugestivo de câncer, embora essas características sejam pouco específicas.[10-12] Na interpretação do exame físico cervical, algumas considerações são importantes:

- A consistência do nódulo pode ser enganosa, uma vez que alguns adenomas hemorrágicos ou calcificados têm aparência suspeita à palpação, e carcinomas papilíferos eventualmente se apresentam com consistência cística. A palpação da tireoide tem baixa sensibilidade para identificar nódulos, assim como para determinar o número real de nódulos presentes. A US detecta nódulos em pacientes com exame cervical normal. De fato, em 20 a 48% dos pacientes com um nódulo palpável, detectam-se nódulos adicionais à US[8,10-12]

Quadro 23.3 Hormônio tireoestimulante (TSH) como fator preditor independente de malignidade.

Sexo	Idade (anos)	Tipo de bócio	TSH (mμ/ℓ)	Risco calculado de malignidade (%)
Feminino	40	Nódulo solitário	0,3	8,1
Feminino	40	Nódulo solitário	0,5	8,4
Feminino	40	Nódulo solitário	1,0	9,4
Feminino	40	Nódulo solitário	3,0	14,6
Feminino	40	Nódulo solitário	5,0	21,9

Feminino	40	Nódulo solitário	6,0	26,4

Adaptado de Holm et al., 1985.[16]

Figura 23.2 A rara tireoidite de Riedel tem consistência pétrea, além de ser localmente invasiva e poder simular carcinoma.

- A tireoidite de Hashimoto pode parecer aderente às estruturas locais, e a rara tireoidite de Riedel tem consistência pétrea, além de ser localmente invasiva (Figura 23.2). Doença benigna da tireoide já foi demonstrada em 30% de nódulos endurecidos ou com aparente fixação às estruturas locais[10,11]
- Linfonodos cervicais são encontrados em cerca de 25 a 33% dos pacientes com carcinoma papilífero, mas já foram relatados em igual percentual de pacientes com doenças benignas.[8,10]

Em estudos prospectivos e retrospectivos, as taxas de sensibilidade e especificidade para diagnosticar malignidade tireoidiana por meio da história e do exame físico ficaram em torno de 60 e 80%, respectivamente.[10] Convém também comentar que a prevalência de câncer relatada para lesões tireoidianas não palpáveis (entre 5,4 e 7,7%) parece ser semelhante à descrita para nódulos palpáveis (5,0 a 6,5%).[2] Da mesma maneira, a incidência de câncer parece não diferir em glândulas com nódulos solitários ou múltiplos.[2,10,12] Por fim, já foi demonstrado que a frequência de malignidade é comparável em nódulos maiores ou menores de 1 cm.[10,11]

Avaliação laboratorial da função tireoidiana

A dosagem de TSH e tiroxina (T_4) livre deve obrigatoriamente fazer parte da avaliação inicial. A maioria dos pacientes com câncer de tireoide se apresenta eutireóidea. O achado de hipertireoidismo em paciente com bócio nodular é um forte indicativo contra o diagnóstico de neoplasia maligna.[2,10] Anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), em títulos elevados, confirmam o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, mas não descartam a concomitância de uma neoplasia tireoidiana.[17,18]

A elevação da calcitonina sérica (sCT) é o achado mais característico do carcinoma medular da tireoide (CMT).[19] A mensuração de rotina da sCT em todos os pacientes com NT não selecionados ainda é motivo de debate, principalmente devido à raridade do CMT.[1,2,20] Ela é, contudo, realizada na Europa, onde os estudos demonstram que o diagnóstico mais precoce do CMT possibilita um melhor prognóstico.[1,15]

Dosagem da sCT é imperativa em pacientes com histórico ou suspeita clínica de CMT familiar ou MEN-2.[20] Também é recomendada se os resultados citológicos das amostras obtidas por PAAF forem sugestivos de CMT e em pacientes com bócio nodular a serem submetidos à tireoidectomia, para evitar que o paciente se submeta a uma abordagem cirúrgica menos extensa do que a necessária (p. ex., lobectomia, em vez de tireoidectomia total).[2,21,22]

Vale a pena salientar que os níveis de calcitonina podem estar aumentados em pacientes com tumores endócrinos de pâncreas e pulmão, insuficiência renal, doença autoimune tireoidiana ou hipergastrinemia (p. ex., resultante da terapia com inibidores da bomba de prótons). Outros fatores que provocam aumento de calcitonina são consumo de álcool, tabagismo, sepse, bem como anticorpos heterofílicos anticalcitonina.[2,23] Além disso, sexo, idade, peso, aumento dos níveis de cálcio e o ensaio em si também afetam a concentração sérica da calcitonina.[2,23]

Avaliação por imagem

■ *Cintilografia*

A cintilografia com radioiodo ou tecnécio tem pouco valor para distinguir lesões malignas de benignas. A maior parte dos nódulos mostra-se hipocaptante ("frios") ou normocaptante à cintilografia (> 90%), porém não mais do que 15% dos nódulos "frios" são malignos (Figura 23.3). Em contrapartida, é excepcional o achado de malignidade em nódulos "quentes" ou hipercaptantes (1 a 2%).[9-11]

Devido a sua baixa especificidade, a cintilografia deve ser reservada para algumas situações específicas. A principal indicação seria a patologia nodular associada ao hipertireoidismo, para um preciso diagnóstico do adenoma tóxico ou do bócio multinodular tóxico (Figura 23.4).[10,13] Em caso de nódulo normo ou hipocaptante, deverá ser seguido o protocolo de investigação com PAAF, mesmo quando detectado em pacientes com doença de Graves. Nos casos com diagnóstico citológico de neoplasia folicular ou suspeito de neoplasia folicular, a cintilografia com radioiodo ou tecnécio poderá ser realizada na tentativa de se identificar um adenoma hipercaptante autônomo, o que afastaria a malignidade.[2,11]

Deve-se também considerar a utilização da cintilografia diante da suspeita de tecido tireoidiano ectópico ou bócio retroesternal.[2]

É preciso estar igualmente atento à ocorrência de hemiagenesia tireoidiana congênita, que pode simular a presença de bócio nodular (devido ao aumento compensatório do lobo único) e que, à cintilografia, pode se manifestar com um nódulo autônomo. A associação de hemiagenesia tireoidiana com doença de Graves, tireoidite de Hashimoto ou câncer de tireoide já foi relatada.[24]

■ *Ultrassonografia*

A US da tireoide é o melhor exame de imagem para a detecção de nódulos, com sensibilidade de aproximadamente 95%, superior a outros métodos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM).[10,24] A US torna possível a visualização de nódulos não palpáveis, avalia com precisão as características desses nódulos (volume, número) e diferencia cistos simples, que têm baixo risco de malignidade, de nódulos sólidos ou mistos. Além disso, a US pode também servir como guia para procedimentos diagnósticos (p. ex., PAAF) e terapêuticos (p. ex., aspiração de cistos, injeção de etanol e terapia com *laser*), assim como para o monitoramento de crescimento do nódulo.[10,24]

Na tireoidite de Hashimoto, embora a presença de contornos irregulares com padrão ecotextural difusamente grosseiro e noduliforme (pseudonódulos) seja o achado mais característico, formações nodulares verdadeiras, sólidas, hipo e/ou hiperecoicas também podem ser encontradas.[9,25]

A grande maioria (82 a 91%) dos cânceres de tireoide são sólidos ou com pouco conteúdo cístico. Entre 360 pacientes, 88% eram sólidos ou minimamente císticos (menos de 5%); 9% eram menos de 50% císticos; e somente 3% eram mais de 50% císticos.[11] A presença do artefato "cauda de cometa" indica benignidade para o nódulo, especialmente quando associada a área cística, quando o foco hiperecogênico representa o coloide espessado (Figura 23.5).[26] Em nódulo sólido, a presença de "cauda de cometa curta" associada a focos ecogênicos puntiformes pode representar microcalcificações.[26]

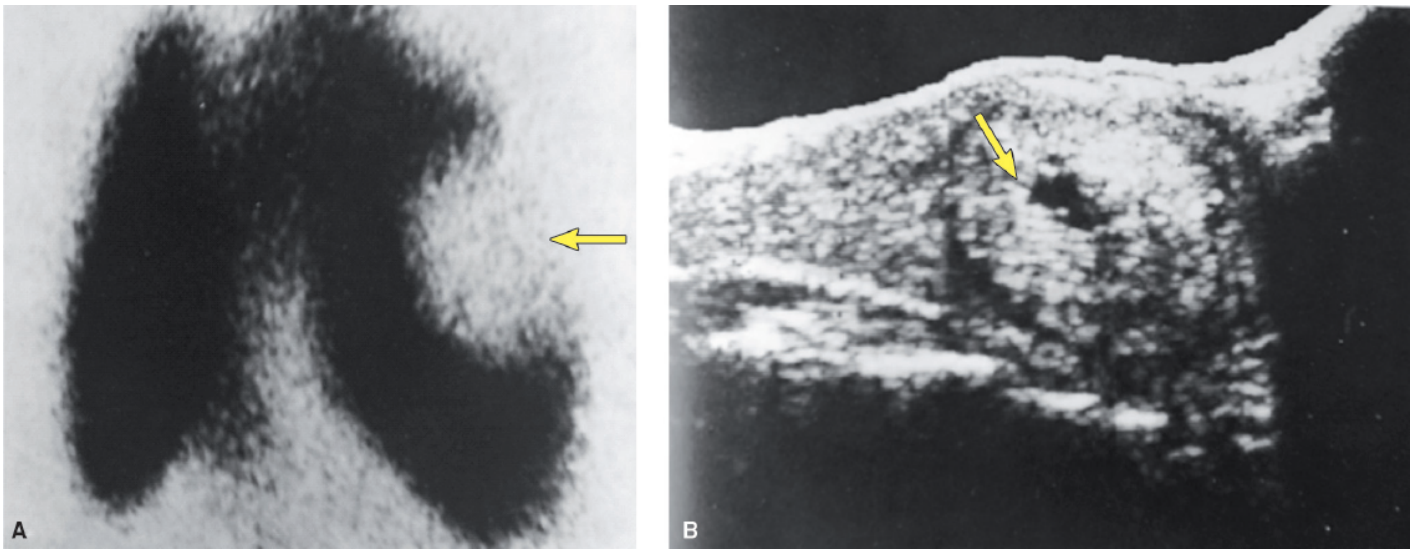


Figura 23.3 Nódulo no lobo direito (*setas*), hipocaptante à cintilografia (**A**) e sólido à ultrassonografia (**B**). Não mais de 15% dos nódulos com essas características são malignos.

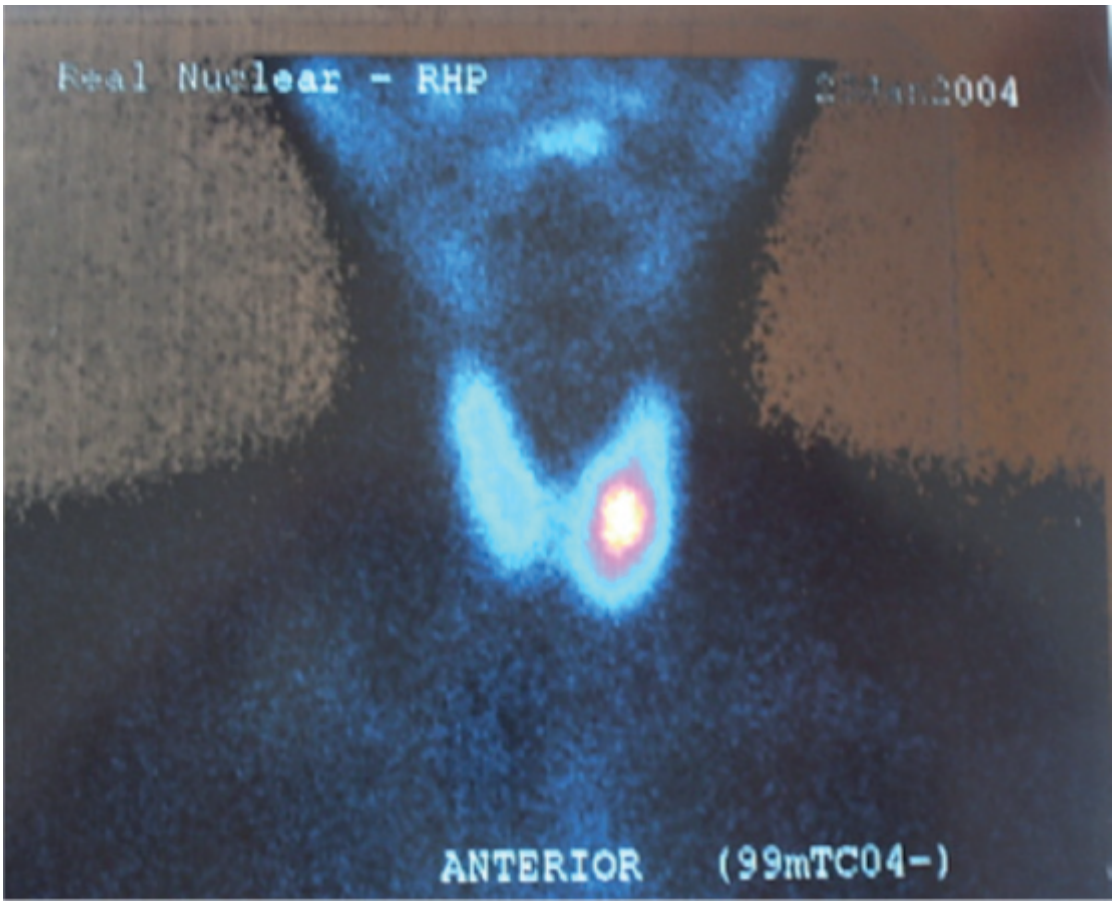


Figura 23.4 Cintilografia com ^{99m}Tc-pertecnetato, que mostra um bócio nodular tóxico à esquerda (no lobo contralateral, tipicamente, não há captação do marcador).

De acordo com a ecogenicidade, os nódulos sólidos podem ser classificados como *hipoecoicos*, *isoecoicos* ou *hiperecoicos*, quando apresentam amplitude de ecos, respectivamente, menor, igual ou maior que o parênquima tireoidiano normal (Figura 23.6). A hipoecogenicidade tem elevada sensibilidade (55 a 95%), porém com menor especificidade, visto que a maioria dos nódulos hipoecoicos são benignos. Nódulos classificados como marcadamente hipoecoicos (ecogenicidade menor ou igual à musculatura adjacente) apresentam risco bastante aumentado para malignidade.[9,10,25,26]

Além de hipoecogenicidade, outras características ultrassonográficas são associadas a maior risco de malignidade. De fato, as especificidades relatadas para prever malignidade foram de 41,4 a 92,2% para marcante hipoecogenicidade; 44,2 a

95% para microcalcificações (Figura 23.7); 48,3 a 91,8% para margens infiltrativas, irregulares ou microlobuladas; e cerca de 80% para o arranjo caótico ou imagens vasculares intranodulares.[2,10,25,27]

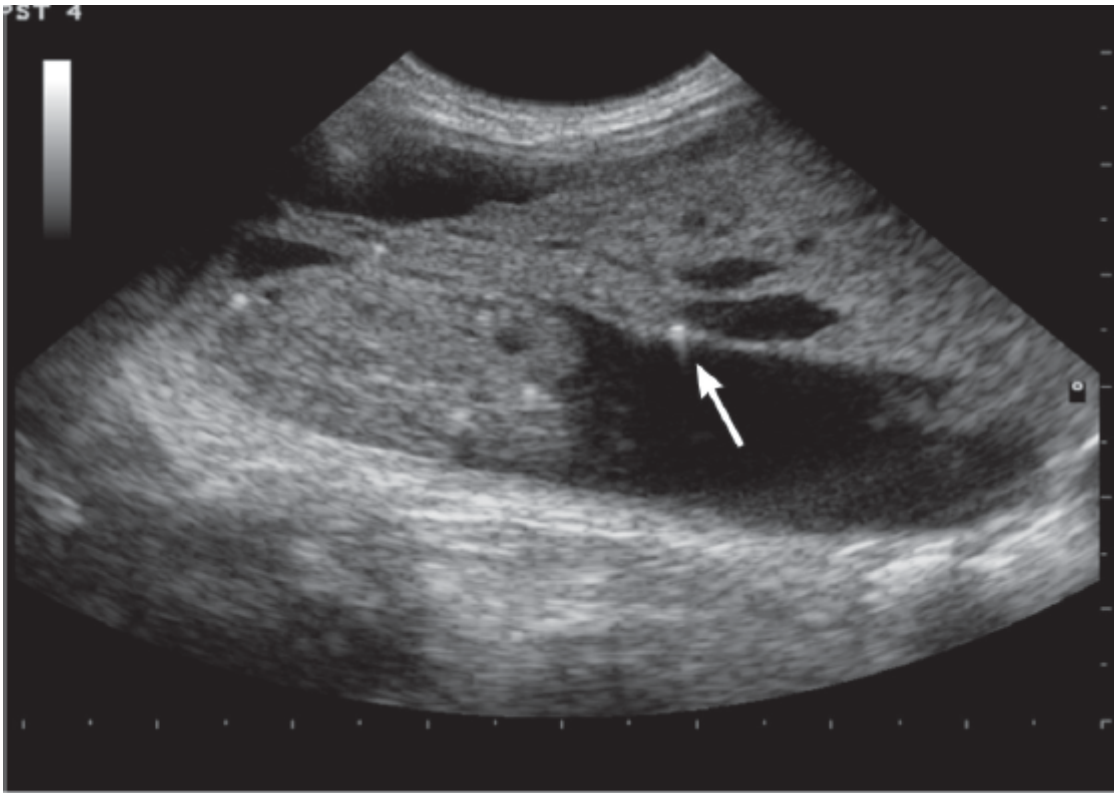
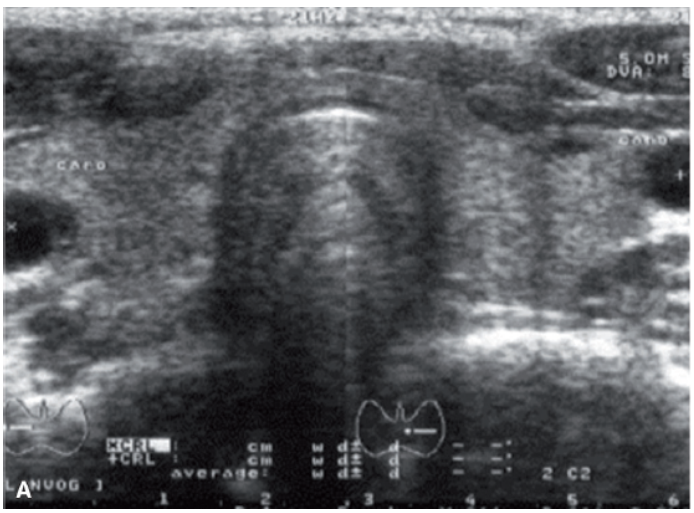


Figura 23.5 A presença do artefato "cauda de cometa" alongada (*seta*) em áreas císticas, indicativo de coloide espesso, é indício de benignidade.

Outros achados associados a maior risco de malignidade são aumento do diâmetro anteroposterior em relação ao transverso (Figura 23.8) e, particularmente, adenomegalia regional suspeita.[2,25,28]

A classificação proposta por Chammas et al.[28] separa os nódulos em cinco padrões, de acordo com os achados do Doppler colorido (Figura 23.9), em que o predomínio do fluxo central seria associado ao maior risco de malignidade. Estudos recentes têm desvalorizado tal achado. Um estudo com 700 neoplasias mostrou que 63% dos casos malignos não apresentavam predomínio de fluxo central na US pré-operatória.[29] De fato, as diretrizes recentes sobre manejo de doença nodular não utilizam o padrão de vascularização na estratificação de risco.[1,25]

É importante ressaltar que não existe um achado ultrassonográfico que possibilite a distinção de lesões malignas; os escores e as classificações levam em consideração o somatório de achados de forma a aumentar a acurácia da US na avaliação dos nódulos de tireoide. Tais achados descritos são característicos das lesões papilares; outros tipos de lesões, como o carcinoma folicular ou medular, podem apresentar achados ultrassonográficos distintos.[1,2,25]



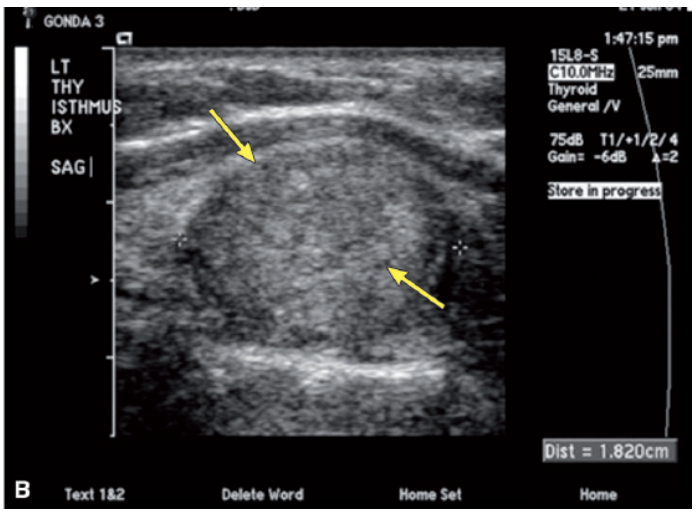


Figura 23.6 Ultrassonografia tireoidiana. **A.** Aspecto normal. **B.** Nódulo hipoecoico de 0,8 cm (*setas*), com limites bem precisos, detectado incidentalmente.

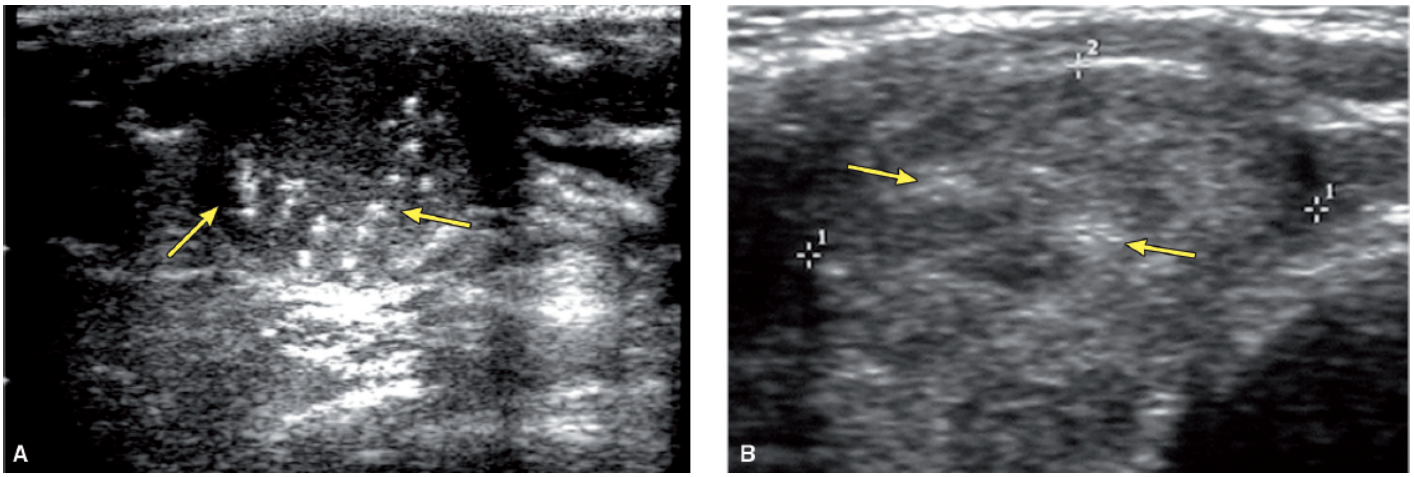


Figura 23.7 A e **B.** Microcalcificações (*setas*) são comuns no carcinoma papilífero, mas podem ser vistas em outros tipos de carcinomas, bem como em lesões benignas. Contudo, nódulos sólidos hipoecoicos de contornos irregulares e com microcalcificações em seu interior têm até 90% de chance de serem malignos.

Classicamente, nódulos císticos são considerados benignos. Contudo, a presença de vegetação sólida, vascularizada, de localização intracística pode indicar malignidade em cerca de 50% dos casos.[26] Além disso, aproximadamente 25% dos carcinomas papilíferos contêm elementos císticos em seu interior.[9,10,26]

Em uma coorte de 101 casos de carcinoma papilífero, 36% tinham menos de 1,5 cm, enquanto 64% mediam entre 1,5 e 3,5 cm, com ocorrência semelhante em tireoide uni ou multinodular à US (47 *vs*. 53%).[30] As características ultrassonográficas de uma coorte de pacientes com carcinoma papilífero estão resumidas no Quadro 23.4.

Na exploração dos linfonodos cervicais, a configuração de sua forma e o seu padrão ecotextural podem auxiliar na identificação de lesões suspeitas de malignidade. Linfonodos com diâmetro > 5 mm que apresentem calcificações finas e/ou degeneração cística em seu interior têm quase sempre uma etiologia maligna. Na ausência dessas características, o achado de forma arredondada, ausência de hilo e contornos irregulares ou espiculados são também fortes indicativos de malignidade (Figura 23.10). Em contrapartida, a detecção de linfonodos de forma alongada com mediastino ecogênico indica benignidade. A análise do fluxo sanguíneo pelo Doppler ajuda no diagnóstico diferencial, revelando hipervascularização periférica ou mista nos casos malignos.[24,26,29,31,32]

Na presença de linfonodos "suspeitos" à US, a combinação de citologia por PAAF e dosagem de tireoglobulina no aspirado da agulha possibilitam uma definição etiológica com elevada sensibilidade e especificidade de até 100%.[2,6,10]

■ *Elastografia*

A despeito do entusiasmo inicial com a elastografia, os dados mais recentes mostraram ser sua acurácia diagnóstica inferior à da US.[1]

■ *Tomografia computadorizada e ressonância magnética*

Avaliações por meio de TC ou RM não possibilitam diferenciar lesões benignas de malignas, e sua utilidade na avaliação dos nódulos tireoidianos fica restrita quando há suspeita de bócios mergulhantes e compressão traqueal.[33]

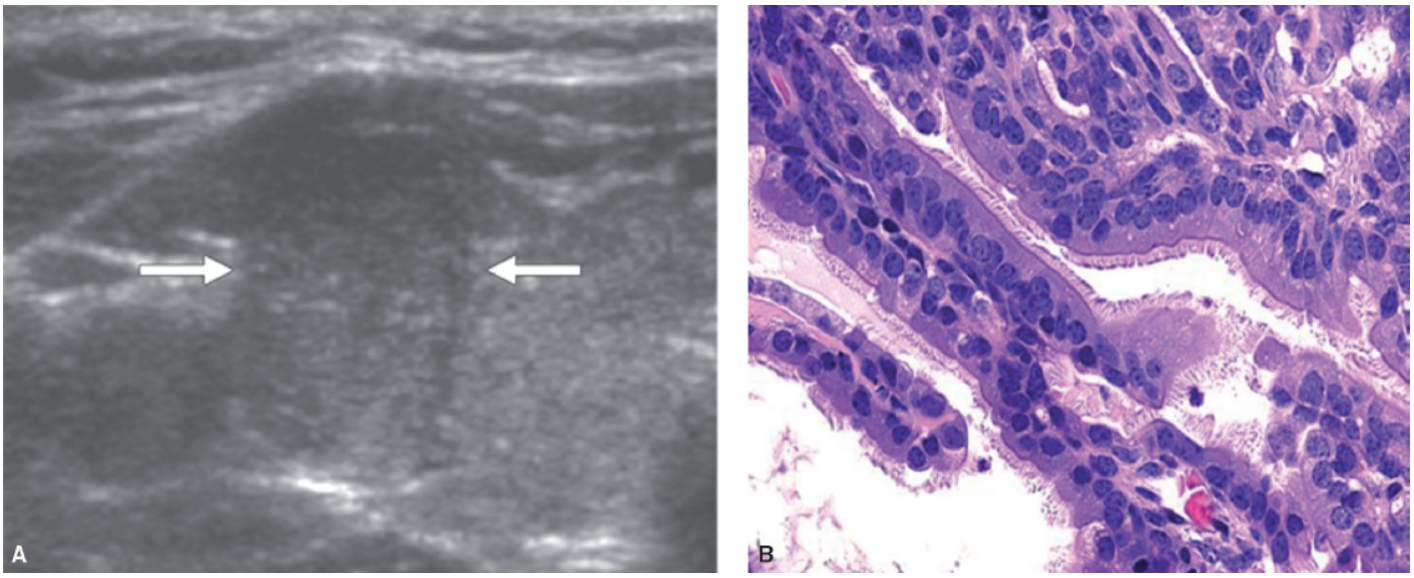


Figura 23.8 A. Nódulo tireoidiano hipoecoico com 1,8 cm e altura maior do que a largura (*setas*). **B.** A punção aspirativa por agulha fina confirmou tratar-se de carcinoma papilífero.

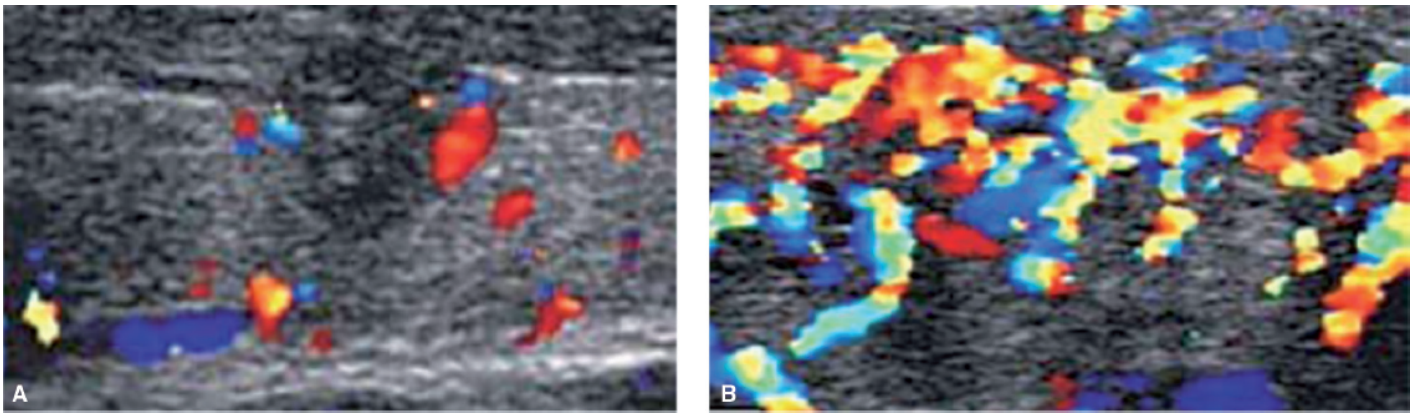


Figura 23.9 Doppler colorido em nódulos tireoidianos, de acordo com a classificação de Chammas. **A.** Fluxo com padrão II (vascularização exclusivamente periférica). **B.** Fluxo com padrão IV (vascularização predominantemente central).

Quadro 23.4 Características ultrassonográficas em uma coorte de 101 casos de carcinoma papilífero.

Característica	Frequência (%)
Nódulo sólido e hipoecogênico	87
Contornos irregulares ou anfractuosos	27
Calcificações finas	28
Adenomegalia cervical	14

Adaptado de Moura et al., 2005.[30]

■ *Tomografia por emissão de pósitrons*

O valor da tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodesoxiglicose (18-FDG PET) na distinção entre lesões nodulares benignas e malignas ainda não está estabelecido. Em um estudo-piloto, envolvendo 15 pacientes com diagnóstico citológico de neoplasia folicular, esse procedimento revelou ter baixa acurácia diagnóstica: sensibilidade de 57%, especificidade de 50%, valor preditivo positivo (VPP) de 50% e valor preditivo negativo (VPN) de 57%.[34] Em outro estudo,[35] a sensibilidade e a especificidade do método para detectar lesões malignas em pacientes com resultados indeterminados à PAAF foram de 100 e 39%, respectivamente. Resultados falso-positivos (captação intensa), indicativos de lesão maligna, foram relatados em casos de tireoidite de Hashimoto.[36] No entanto, nódulos tireoidianos detectados ao

acaso pela 18-FDG PET (incidentalomas tireoidianos) devem ser puncionados devido ao risco elevado de malignidade (1 em cada 3 é maligno).[1,2]

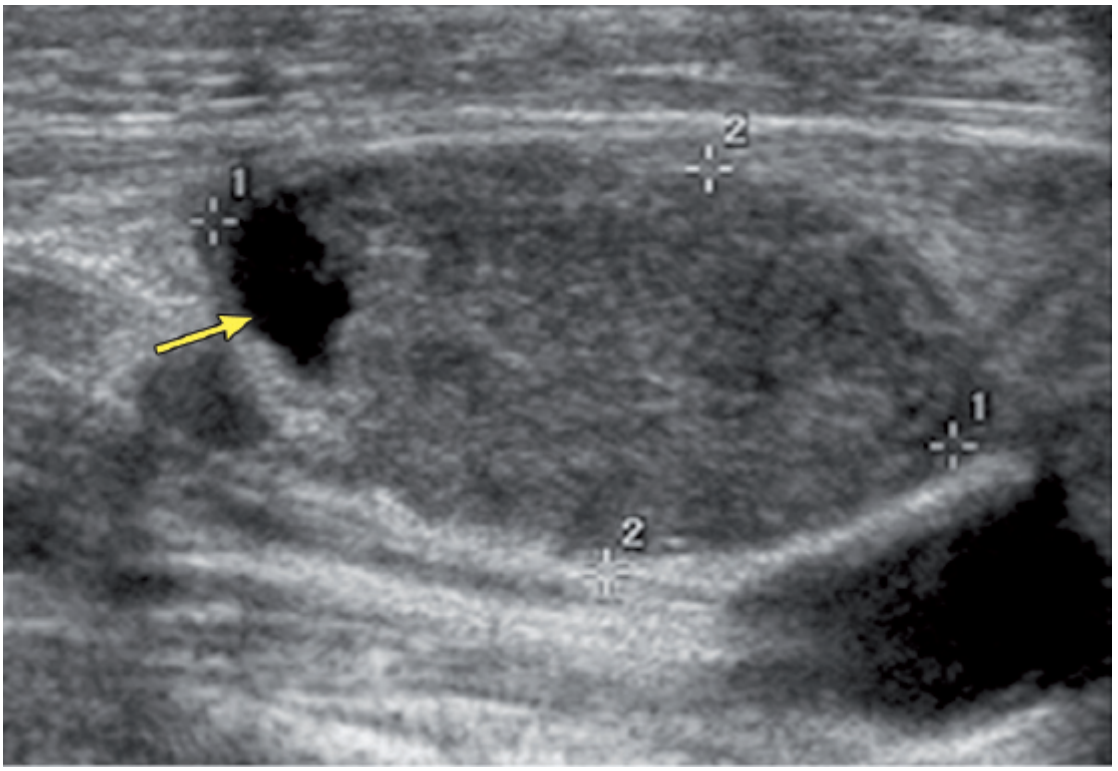


Figura 23.10 Linfonodo cervical metastático de carcinoma papilífero. Observar a área de degeneração cística (*seta*).

Punção aspirativa por agulha fina

A PAAF é o melhor método para diferenciação entre lesões benignas e malignas da tireoide, sendo tecnicamente simples e de fácil execução ambulatorial (Figura 23.11).[10,11]

■ *Interpretação*

Para padronizar a interpretação dos resultados citológicos da PAAF, adota-se no Brasil o sistema Bethesda para a classificação dos laudos citopatológicos, o que propicia uniformidade e estima o risco de malignidade (R_M) (Quadro 23.5).[37,38] As amostras são classificadas em 6 categorias: I – amostra não diagnóstica (R_M de 1 a 4%); II – benigno (0 a 3%); III – atipia ou lesão folicular de significado indeterminado (10 a 30%); IV – suspeito de neoplasia folicular (25 a 40%); V – suspeita para malignidade (50 a 75%); e VI – maligno (97 a 99%).[37,38]

■ *Acurácia*

A PAAF representa o procedimento mais sensível e específico para o diagnóstico etiológico dos nódulos tireoidianos, com sensibilidade de 68 a 98% (média de 83%) e especificidade de 72 a 100% (média de 92%).[2,38,39] A taxa média relatada de falso-negativos em PAAF guiadas por palpação variou de 1 a 11% (média de 5%).[38,39] No entanto, com o uso da PAAF guiada por US (US-PAAF), essa proporção reduz para aproximadamente 1 a 2%[40,41] e diminui ainda mais com repetidas US-PAAF.[42,43] Os erros mais comuns ocorrem em lesões > 4 cm ou < 1 cm, assim como nos nódulos císticos.[40-43] A incidência relatada de resultados falso-positivos varia de menos de 1 a 7,7%.[2,39-43]

Figura 23.11 Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia.

Quadro 23.5 Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide.

Categorias	Risco de malignidade estimado (%)*
I – Amostra não diagnóstica	1 a 4
II – Benigno	0 a 3
III – Atipia de significado indeterminado (AUS) ou lesão folicular de significado indeterminado (FLUS)	10 a 30
IV – Neoplasia folicular (FN) ou suspeito de neoplasia folicular (SFN)	25 a 40
V – Suspeito para malignidade	50 a 75
VI – Maligno	97 a 99

*Considerando neoplasia folicular tireoidiana não invasiva com aspectos nucleares semelhantes ao carcinoma papilífero (NIFTP) como lesão maligna (ver Capítulo 25, *Carcinoma Diferenciado de Tireoide | Tratamento e Seguimento*). Adaptado de Cibas e Ali, 2017.[38]

A PAAF tem como *principal limitação* diagnóstica a distinção das neoplasias foliculares e de células de Hürthle quanto a sua natureza benigna ou maligna.[40-43] Entre as lesões malignas, o carcinoma papilífero é o mais comum e o mais facilmente diagnosticado pela citologia, com raríssimos resultados falso-negativos.[38-41]

■ *Indicação*

Na indicação para PAAF, deve-se levar em conta o tamanho do nódulo e, sobretudo, seu aspecto ultrassonográfico.

Em 2017, o American College of Radiology (ACR) recomendou a avaliação dos nódulos tireoidianos por sistema de pontos, semelhante ao que já havia para outros órgãos. Nesse sistema, chamado de *Thyroid Imaging Reporting and Data*

System (TI-RADS), são atribuídas pontuações a cinco características ultrassonográficas: composição, ecogenicidade, forma, margens e presença de focos ecogênicos, devendo ser escolhida apenas uma opção em cada característica (Quadro 23.6).[44,45] A pontuação de cada característica deve ser somada e, ao final, estima-se o risco de malignidade e são atribuídos pontos de corte como recomendações para PAAF (Quadro 23.7).[44,45]

Quadro 23.6 Escore de pontos para avaliação de nódulos tireoidianos segundo o sistema ACR TI-RADS.

Características	Pontuação
Composição	
Cístico ou predominantemente cístico	0 ponto
Espongiforme	0 ponto
Misto (cístico e sólido)	1 ponto
Sólido ou predominantemente sólido	2 pontos
Ecogenicidade	
Anecoico	0 ponto
Hiperecogênico ou isoecogênico	1 ponto
Hipoecogênico	2 pontos
Marcadamente hipoecogênico	3 pontos
Forma	
Largura maior que altura	0 ponto
Altura maior que largura	3 pontos
Margens	
Regulares	0 ponto
Mal definidas	0 ponto
Lobuladas ou irregulares	2 pontos
Extensão extratireoidiana	3 pontos
Focos ecogênicos	
Ausentes ou artefato “cauda de cometa” alongada	0 ponto
Macrocalcificação	1 ponto
Calcificações periféricas em rim	2 pontos
Focos ecogênicos puntiformes (microcalcificações)	3 pontos

Adaptado de Tessler et al., 2017.[25]

Quadro 23.7 Recomendações para punção aspirativa por agulha fina (PAAF) segundo o sistema ACR TI-RADS.

Pontuação	Classificação	Risco de malignidade	Ponto de corte para PAAF
1 ponto	TR1	Benigno	PAAF não sugerida
2 pontos	TR2	Não suspeito	PAAF não sugerida
3 pontos	TR3	Levemente suspeito	PAAF se ≥ 2,5 cm Acompanhamento ultrassonográfico se ≥ 1,5 cm
4 a 6 pontos	TR4	Moderadamente suspeito	PAAF se ≥ 1,5 cm Acompanhamento ultrassonográfico se ≥ 1 cm
7 ou mais pontos	TR5	Altamente suspeito	PAAF se ≥ 1 cm Acompanhamento ultrassonográfico se ≥ 0,5 cm

Adaptado de Tessler et al., 2017.[25]

Nódulos < 1 cm, a princípio, não devem ser puncionados, exceto em indivíduos com padrão ultrassonográfico de alto risco ou se houver adenomegalia cervical de aspecto não reacional.[1,10]Tal abordagem se baseia nas dificuldades técnicas para a adequada coleta da amostra (maior risco de falso-negativo ou amostra insatisfatória) e, sobretudo, no habitual bom prognóstico do microcarcinoma papilífero (< 1 cm).[1,7,10] Estudo brasileiro sugere situações clínicas e laboratoriais em que a PAAF poderia ser realizada em nódulos < 1 cm (Quadro 23.8).[46]

■ *Repetição*

A PAAF deve ser repetida diante de um resultado citológico insatisfatório ou indeterminado. Geralmente, recomenda-se que o novo exame seja realizado após 3 meses para evitar alterações reativas da punção prévia. No entanto, esse período deve ser menor quando houver suspeita maior de malignidade.[1]

As diretrizes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/European Thyroid Association (ETA)[2] e da American Thyroid Association (ATA),[1] bem como o consenso brasileiro,[10] são mais favoráveis ao acompanhamento clínico, com realização de US 6 a 24 meses após a PAAF inicial, repetindo-se o procedimento apenas se o nódulo aumentar em mais de 20% em pelo menos duas dimensões, tiver aumento de volume > 50% ou caso surjam características ultrassonográficas indicativas de malignidade. Essa recomendação baseia-se na baixa ocorrência de resultados falso-negativos (1 a 2%), em centros com larga experiência em PAAF, quando a amostra é retirada por meio de PAAF guiada por US.[1]

■ *Papel dos marcadores moleculares*

Testes moleculares foram desenvolvidos para melhorar a acurácia da PAAF nos casos em que o diagnóstico citológico é indeterminado (categorias III e IV, que respondem por 15 a 30% dos casos), particularmente quando se está em dúvida em relação à indicação cirúrgica. Juntas, as mutações *BRAF, RAS, TERT e PAX8/PPARγ*, bem como as translocações *RET/PTC*, representam cerca de 70% de todas as alterações genéticas conhecidas no carcinoma diferenciado de tireoide (CDT).[47] Enquanto a presença de mutações no genes *BRAF* e *TERT* indicam malignidade em 100% dos casos, sugerindo ainda maior agressividade, mutações no RAS ocorrem também em adenomas foliculares, associadas a variantes de menor agressividade.[47]

Quadro 23.8 Indicação de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) em nódulos < 1cm.

- Idade < 40 anos ou metástases a distância conhecidas
- Nódulos com evidência ultrassonográfica de extensão extratireoidiana ou adjacente à traqueia ou ao nervo laríngeo recorrente
- Presença de múltiplos nódulos suspeitos à ultrassonografia
- Presença de linfonodos suspeitos de metástases
- Presença de hipercalcitoninemia (sugestivo de carcinoma medular de tireoide)
- Situações em que a presença de microcarcinoma papilífero confirmada pela citologia da PAAF indicaria terapia com levotiroxina*
- Desejo do paciente

*Terapia com levotiroxina para manter TSH entre 0,5 e 2 mU/ℓ pode ser prescrita para pacientes < 65 anos com TSH entre 2,5 e 4 mU/ℓ e é recomendada para aqueles com TSH > 4,0 mU/ℓ. Adaptado de Rosario et al., 2019.[46]

Nos últimos anos, os testes moleculares têm sido aperfeiçoados, com aumento no número de genes avaliados e, consequentemente, incremento de sensibilidade e VPN no diagnóstico do CDT. Inicialmente foi utilizado um painel molecular de 7 genes que tinha elevada especificidade (86 a 94%) e alto VPP (87 a 100%), mas baixa sensibilidade (67%). Dentre os testes posteriormente desenvolvidos, destacam-se o Afirma® GEC e os ThyroSeq® v2 e v3. No Afirma® GEC, são analisados 167 genes, resultando em alto VPN (94 a 96%) nas categorias III e IV de Bethesda.[47-49] No ThyroSec® v2, são analisados 52 genes (sensibilidade de 90%) e, no ThyroSec® v3, 112 genes (sensibilidade de 94%).[47]

Atualmente, os testes moleculares são divididos em dois grupos: *rule-in* e *rule-out*, com objetivos de, respectivamente, confirmar e descartar malignidade e, com isso, definir quanto à indicação cirúrgica.[47,49] O teste *rule-out* disponível no mercado é o Afirma® GEC (o Rosetta GX Reveal® atualmente não está disponível); ThyroSeq® v2 e v3 e ThyraMIR® apresentam capacidade de identificar lesões benignas e malignas e, portanto, são classificados como *rule-in* e *rule-out*.[49] Para o teste afastar malignidade com segurança, com resultado negativo quanto à presença de mutação genética (*rule-out*), é necessário o VPN mínimo de 94%, o que corresponderia a um risco residual de malignidade comparável à categoria citológica II de Bethesda. No entanto, o VPN é variável de acordo com a prevalência do agravo na população, e seria necessário um teste com sensibilidade mínima de 90% para garantir VPN ≥ 94%.[49-51]Para confirmar malignidade com segurança (*rule-in*), não há consenso do valor mínimo necessário de VPP considerado adequado, mas sugere-se que um bom teste *rule-in* deveria ter especificidade mínima de 80% para garantir VPP > 60%.[49-51]

Em parceria com o Hospital de Câncer de Barretos, a empresa ONKOS Diagnósticos Moleculares LTDA desenvolveu e validou o teste molecular brasileiro mir-THYpe®, o único criado e validado exclusivamente para a população brasileira de portadores de NT com citologia indeterminada. O mir-THYpe® utiliza como material a lâmina confeccionada após a PAAF, analisando a expressão de 11 microRNA. Em seu estudo de validação, apresentou resultado satisfatório tanto como teste *rule-in*, quanto *rule-out*, alcançando VPN de 96%, VPP de 76%, sensibilidade de 94,6% e especificidade de 81%. Apesar dos dados promissores para a população brasileira, ainda são necessários estudos multicêntricos e randomizados, em centros independentes, para fortalecer a recomendação deste teste.[49,52]

Destaca-se que, na interpretação do resultado do ThyroSeq® v2 e v3, alguns aspectos são relevantes. O resultado "positivo" vem acompanhado dos aspectos prognósticos: mutações positivas do *RAS* são geralmente caracterizadas como "baixo risco", com o "alto risco" reservado para positividade das mutações *BRAF* e *TERT*. Para o resultado "negativo", são descritas duas possibilidades. A primeira é que não tenham sido encontradas mutações para câncer de tireoide na amostra e que o resultado negativo seja realmente característico de lesão benigna. A segunda possibilidade é descrita quando se encontram mutações pontuais em pequenos nichos celulares ou mutações de baixo risco de progressão de doença, que isoladamente seriam insuficientes para o desenvolvimento do câncer de tireoide, a exemplo das mutações do *PTEN*. Esses casos são descritos como "atualmente negativos", e sugere-se a vigilância ativa para esses pacientes, com repetição da PAAF e, eventualmente, do teste molecular durante o acompanhamento destes pacientes.[51,53] No entanto, os testes moleculares ainda têm elevado custo, o que limita sua utilização.

MANEJO DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS

Condutas na avaliação de um nódulo tireoidiano variam de um serviço a outro. No entanto, hoje é consenso que a PAAF representa o principal exame de investigação e, sempre que possível, deve ser guiada por US. A conduta adotada pelos autores deste capítulo está esquematizada na Figura 23.12. Inicialmente, solicitam-se TSH, T_4 livre e US. Na ausência de hipertireoidismo, todo nódulo sólido ou predominantemente sólido hipoecoico ≥ 1 cm (ou ≥ 1,5 cm, se for iso ou hiperecoico) deve ser puncionado. Tal recomendação, apesar de diferir da apresentada pela ACR TI-RADS[25] (ver Quadro 23.7), ainda é adotada na prática clínica, seguindo a recomendação da ATA.[1] No caso de nódulos menores (≥ 0,6 e < 1 cm), só indica-se PAAF se houver aspectos sugestivos de malignidade (ver Quadro 23.8). Na dependência do laudo citopatológico, o caso será conduzido conforme a seguir.

Categoria I (não diagnóstico ou insatisfatório). Submete-se o paciente à nova PAAF (sempre guiada por US), que possibilitará a definição diagnóstica em cerca de 60 a 80% dos casos, sobretudo quando o componente cístico for < 50%.[1] Persistindo a indefinição, indica-se a cirurgia para os pacientes considerados de alto risco pela avaliação clínica e ultrassonográfica (p. ex., presença de sintomas compressivos; nódulos ≥ 4 cm ou nódulos menores que apresentem aspectos de suspeita maior para malignidade à US). Os demais pacientes poderão ser acompanhados clinicamente, com acompanhamento periódico por meio de US.

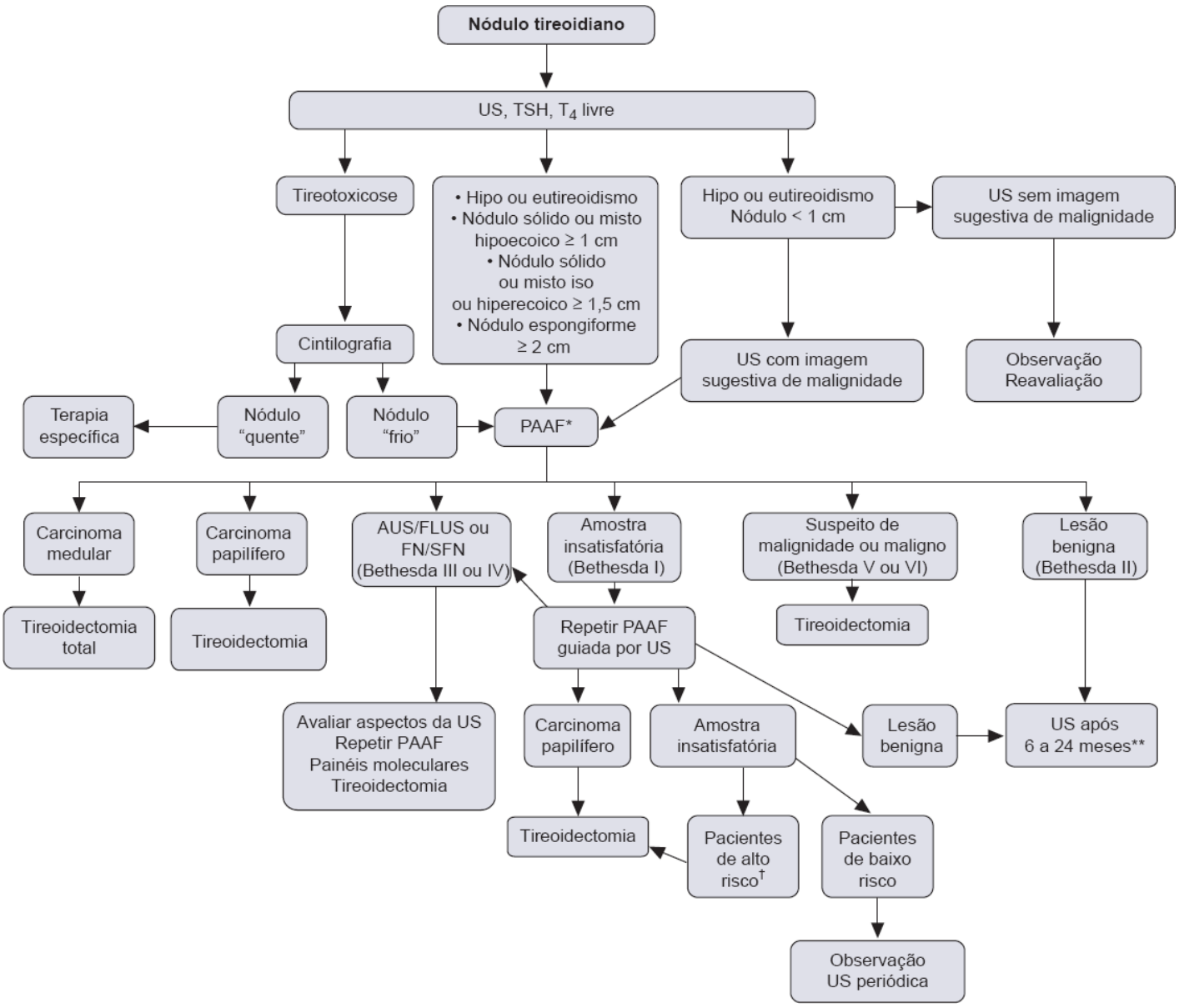


Figura 23.12 Fluxograma proposto pelos autores para o manejo do nódulo tireoidiano. As conduta mais indicadas diante de citologias compatíveis com AUS/FLUS (Bethesda III) ou FN/SFN (Bethesda IV) são repetir a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e a tireoidectomia, respectivamente. Os painéis moleculares podem ser úteis quando se está em dúvida em relação à indicação cirúrgica nas duas situações. *Sempre que possível, a PAAF deve ser guiada por ultrassonografia (US). **As diretrizes atuais não recomendam a repetição rotineira da PAAF se a amostra citológica inicial for benigna. Ela está indicada se, na US realizada 6 a 24 meses após a PAAF inicial, forem constatados achados

ultrassonográficos sugestivos de malignidade ou se houver crescimento significativo do nódulo (aumento > 50% no volume total ou > 20% em pelo menos duas dimensões). † Pacientes com alto risco para malignidade: sexo masculino, idades extremas (crianças e idosos), exposição à irradiação na infância (cabeça e pescoço), história familiar de carcinoma tireoidiano, diâmetro > 4 cm, sintomas compressivos e certas características dos nódulos (p. ex., aspectos de alto risco à US; crescimento rápido, consistência pétrea, pouca mobilidade à deglutição). AUS/FLUS: atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (Bethesda III); FN/SFN: neoplasia folicular/suspeito de neoplasia folicular (Bethesda IV).

Categoria II (benigno). O seguimento do paciente poderá ser feito com US, inicialmente a cada ano e depois em intervalos maiores. As diretrizes da ATA recomendam repetir a PAAF apenas em caso de detecção de crescimento nodular > 20% em pelo menos duas dimensões, aumento no volume total > 50% ou aparecimento de características ultrassonográficas sugestivas de malignidade.[1] Se a segunda amostra citológica for benigna, as chances de falso-negativo para malignidade são praticamente nulas e não há necessidade de avaliações ultrassonográficas posteriores.[1]

Categoria III (AUS/FLUS). Nesta situação, o risco estimado de malignidade varia de 10 a 30%.[1,53] Deve-se, pois, repetir a PAAF e, diante da manutenção do resultado, costuma-se indicar a cirurgia, na dependência de fatores de risco, aspectos ultrassonográficos e preferência do paciente. Os testes moleculares podem também ser úteis na decisão da cirurgia.[50,52]

Categoria IV (FN/SFN). Nesta categoria, o risco estimado de malignidade é de 25 a 40%.[1,53,54] Lobectomia é a conduta mais habitualmente recomendada. Contudo, ela poderia não ser considerada de imediato em pacientes de baixo risco, sem nódulos de aspecto de alto risco à US e teste molecular negativo para malignidade, quando se empregam testes moleculares com elevado VPN (> 90%), como Afirma® GSC, mir-THYpe®, ThyroSeq® v2 e v3 ou ThyGenX/ThyraMIR®. Por outro lado, nódulos citologicamente classificados como AUS/FLUS ou FN/SFN, e que sejam positivos para mutações de *BRAF*^{V600E}, *RET/PTC* ou *PAX8/PPARγ*, têm um risco estimado de malignidade > 95% e devem, pois, ser considerados como categoria similar a carcinoma da tireoide citologicamente confirmado.[1] Para esses casos, a tireoidectomia total seria preferível à lobectomia.

Categoria V (suspeito de malignidade). Nesta situação, a conduta é sempre cirúrgica, devido ao estimado risco de 50 a 75% para malignidade. Em alguns estudos, esse risco foi confirmado em até 87% das vezes à histopatologia.[1,53,54]

Categoria VI (maligno). Nesta situação, indica-se tireoidectomia total, seguida, na maioria das vezes, de ablação do tecido tireoidiano remanescente com iodo radioativo, 8 a 12 semanas após cirurgia.[1,10]

No caso de nódulos puramente císticos, não está indicada PAAF, exceto quando são muito volumosos ou quando está programada alcoolização. Indica-se cirurgia para os cistos recidivantes e mais volumosos, bem como para aqueles em que haja uma vegetação sólida intracística à US. Acompanham-se clinicamente, pela US, cistos menores, aqueles que permaneceram colabados ou que foram tratados com etanol.[1,10]

Manejo em situações especiais

■ *Incidentalomas tireoidianos*

Diante do achado incidental de NT em exames por imagem cervical, avalia-se inicialmente a função tireoidiana. Para pacientes sem hipertireoidismo, a PAAF (de preferência, guiada por US) está prioritariamente indicada para lesões ≥ 1 cm ou ≥ 1,5 cm, na dependência das características ultrassonográficas do nódulo.[1,10]

■ *Gravidez*

Na ausência de hipertireoidismo, devem ser puncionados nódulos ≥ 1 ou 1,5 cm, dependendo de suas características ultrassonográficas.[1,10] Se o laudo citopatológico for compatível com malignidade, deve-se esperar o término da gravidez para se submeter a paciente à cirurgia. Esta última pode, contudo, ser realizada mais precocemente (antes da 24ª à 26ª semana de gestação), caso aconteça crescimento nodular significativo ou a US revele linfonodos cervicais suspeitos de doença metastática.[1]

■ *Nódulos ≥ 4 cm*

Alguns estudos, mas não todos, revelaram que nódulos ≥ 4 cm têm maior risco de ser malignos e/ou maior propensão a resultados falso-negativos à PAAF.[55,56] Assim, tireoidectomia total ou quase total pode ser considerada para esses casos, mesmo se a citologia for benigna.[1,55]

Outras formas de tratamento

■ *Terapia supressiva*

No passado, costumava-se empregar a terapia supressiva com levotiroxina ($L\text{-}T_4$) em pacientes cujos nódulos se mostrassem benignos à PAAF, com intuito de inibir o crescimento desses nódulos pela supressão do TSH.[10,11] No entanto, além de ser pouco eficaz, essa conduta não é isenta de riscos, podendo predispor a osteoporose (principalmente em mulheres na pós-menopausa) e distúrbios cardíacos importantes, como taquicardia, fibrilação atrial e aumento da massa ventricular esquerda, entre outros.[2,8,57]

■ *Injeção percutânea com etanol*

A injeção percutânea com etanol (PEI) ou "escleroterapia com etanol" foi inicialmente utilizada no tratamento de nódulos autônomos. Mais recentemente, também se passou a utilizar esse tipo de terapia em nódulos císticos e sólidos considerados benignos pela PAAF, com indicação terapêutica, seja por queixas compressivas, seja por motivos estéticos. Estudos prospectivos evidenciaram excelentes resultados a longo prazo no tratamento dos nódulos císticos tireoidianos com o etanol.[9,57] Em relação aos nódulos sólidos benignos, os resultados também foram animadores.[58] Dor, febre e extravasamento do etanol para tecidos adjacentes estão entre os principais efeitos adversos da PEI. A necessidade frequente de múltiplas sessões é um importante inconveniente para o procedimento.[1,58]

■ *Radioiodoterapia*

Outra possibilidade terapêutica (ainda pouco utilizada) para o bócio multinodular nodular é o iodo radioativo (^{131}I). Em um estudo, foi observada redução significativamente maior do tamanho do bócio com ^{131}I do que com a supressão com $L\text{-}T_4$ (44% *vs*. 1%), após 2 anos.[59] O ^{131}I também foi mais bem tolerado, mas 45% dos pacientes tratados desenvolveram hipotireoidismo. A administração do TSH recombinante humano (Thyrogen®), em dose única (0,45 mg), pode otimizar esse modo de tratamento, já que o TSH pode duplicar a captação e provocar uma distribuição mais homogênea do ^{131}I, aumentando, assim, a efetividade do tratamento.[60] Outra estratégia em estudo seria o uso prévio de metimazol, que inibe a síntese dos hormônios tireoidianos, para promover elevação do TSH e aumentar a captação do ^{131}I.[61]

■ *Ablação percutânea com laser guiada por US*

Trata-se de uma modalidade terapêutica ainda pouco utilizada no Brasil, que tem sido reservada sobretudo para nódulos benignos atóxicos, propiciando redução do volume nodular e dos sintomas compressivos. Pode ser uma alternativa potencial para a cirurgia em pacientes de alto risco cirúrgico com sintomas de compressão, ou naqueles que se recusem a se submeter à cirurgia.[62,63] Em um estudo multicêntrico italiano, com 1.531 pacientes, a redução do volume nodular após 1 ano variou de 48 a 96%, com média de 72%.[64] Entre 30 nódulos tratados em um serviço de São Paulo, a redução volumétrica média após 12 meses foi de 53%.[65]

▸ Resumo

A doença nodular da tireoide, que contempla nódulos solitários e bócio multinodular, é um problema clínico corriqueiro, com etiologias diversas e preponderantemente benignas (cerca de 90%), mais comum em mulheres, idosos e em regiões com deficiência de iodo. As causas mais frequentes de nódulos tireoidianos são cistos coloides e tireoidites (80% dos casos), além de neoplasias foliculares benignas (10 a 15%) e carcinomas (5 a 10%). Na investigação dos nódulos, devem-se avaliar os achados ultrassonográficos, a função tireoidiana e, se houver hipertireoidismo, a cintilografia tireoidiana. O bócio nodular tóxico deve ser tratado com radioiodoterapia ou cirurgia. Uma vez excluído o hipertireoidismo, está indicada a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), preferencialmente guiada por ultrassonografia (US). A PAAF é o procedimento de escolha na diferenciação entre lesões benignas e malignas. O ponto de corte para realização da PAAF depende do risco para malignidade, de acordo com os achados da US. A PAAF não está indicada em pacientes com lesões puramente císticas, bem como naqueles com nódulos < 1 cm, excluídos casos particulares com alto risco de malignidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26:1-133.

2. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. Endocr Pract. 2010; 16:468-75.
3. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977; 7:481-93.
4. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med. 2004; 351:1764-71.
5. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med. 1994; 154:1838-40.
6. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med. 1997; 126:226-31.
7. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E et al. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7:354-61.
8. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36:707-35.
9. Rapkin L, Pashankar FD. Management of thyroid carcinoma in children and young adults. J Hematol Oncol Pediatr. 2012; 34(Suppl 2):S39-46.
10. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:867-93.
11. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995; 24:663-710.
12. Hegedüs L, St Bonnema SJ, Bennedbaek FN et al. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev. 2003; 24:102-32.
13. Gerenova J, Buysschaert M, de Burbure CY et al. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. Eur J Intern Med. 2003; 14:321-5.
14. Tam AA, Kaya C, Kılıç FB et al. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:933-8.
15. Fiore E, Rago T, Latrofa F et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. Endocr Relat Cancer. 2011; 18:429-37.
16. Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med. 1985; 312:601-4.
17. Boelaert K, Horacek J, Holder RL et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:4295-301.
18. Golbert L, de Cristo AP, Faccin CS et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: a prospective study. PLoS One 2017; 12:e0188123.
19. Ahmed SR, Ball DW. Clinical review: incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1237-45.
20. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:5658-71.
21. Vilar L, Albuquerque JL, Lyra R et al. Routine measurement of serum calcitonin in patients with nodular thyroid diseases: is worthwhile? Arch Endocrinol Metab. 2015; 59(Suppl 2):S20.
22. Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:163-8.
23. Cheung K, Roman SA, Wang TS et al. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:2173-80.
24. Peteiro-Gonzalez D, Cabezas-Agricola JM, Casanueva FF. Thyroid hemiagenesis: report of five cases and literature review. Endocrinol Nutr. 2013; 60:e15-7.
25. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. J Am Coll Radiol. 2017; 14:587-95.
26. Camargo RY, Tomimori EK. Usefulness of ultrasound in the diagnosis and management of well-differentiated thyroid carcinoma. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:783-92.
27. Ito Y, Amino N, Yokozawa T et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. Thyroid. 2007; 17:1269-76.
28. Chammas MC, Gerhard R, Oliveira IRS et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 132:874-82.
29. Yang GCH, Fried KO. Most thyroid cancers detected by sonography lack intranodular vascularity on color Doppler imaging: review of the literature andsonographic-pathologic correlations for 698 thyroid neoplasms. J Ultrasound Med. 2017; 36:89-94.
30. Moura E, Vilar L, Brito AM et al. Carcinoma de tireoide: análise retrospectiva de 200 casos atendidos no Hospital das Clínicas-UFPE, entre 1995 e março de 2005. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2005; 49:S222.
31. Sultan LR, Xiong H, Zafar HM et al. Vascularity assessment of thyroid nodules by quantitative color Doppler ultrasound. Ultrasound Med Biol. 2015; 41:1287-93.
32. Papini E, Guglielm R, Bianchini A et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive valor of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:1941-6.
33. Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001; 30:401-14.
34. Hales NW, Krempl GA, Medina JE. Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? Am J Otolaryngol. 2008; 29:113-8.

35. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4485-8. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:81.
36. Yoshihara A, Isozaki O, Okubo Y et al. Huge thyroid uptake of 18F-FDG in a patient with Hashimoto's thyroiditis referred for a malignant thyroid lesion. Thyroid. 2008; 18:579-80.
37. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES et al. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. Am J Clin Pathol. 2010; 134:343-4.
38. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2017; 27:1341-6.
39. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008; 22:929-39.
40. Graf H. Thyroid nodular disease. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004; 48:93-104.
41. Sidoti M, Marino G, Resmini E et al. The rational use of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in diagnosing thyroid nodules. Minerva Endocrinol. 2006; 31:159-72.
42. Orija IB, Piñeyro M, Biscotti C et al. Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. Endocr Pract. 2007; 13:735-42.
43. Orlandi A, Puscar A, Capriata E et al. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. Thyroid. 2005; 15:274-8.
44. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. J Am Coll Radiol. 2017;14:587-95.
45. Durante C, Grani G, Lamartina L et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. JAMA. 2018; 319:914-24.
46. Rosario PW, Ward LS, Graf H et al. Thyroid nodules ≤ 1 cm and papillary thyroid microcarcinomas: Brazilian experts opinion. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:456-61.
47. Mehta V, Nikiforov YE, Ferris RL. Use of molecular biomarkers in FNA specimens to personalize treatment for thyroid surgery. Head Neck. 2013; 35:1499-506.
48. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW et al. Pre-operative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med. 2012; 367:705-15.
49. Ferraz C. Can current molecular tests help in the diagnosis of indeterminate thyroid nodule FNAB?. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:576-84.
50. Vargas-Salas S, Martínez JR, Urra S et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2018; 25:R163-77.
51. Danilovic DL, Marui S. Critical analysis of molecular tests in indeterminate thyroid nodules. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:572-5.
52. Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR et al. Molecular classification of thyroid nodules with indeterminate cytology: development and validation of a highly sensitive and specific new mirna-based classifier test using fine-needle aspiration smear slides. Thyroid. 2018; 28:1618-26.
53. Mayson SE, Haugen BR. Molecular diagnostic evaluation of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019; 48:85-97.
54. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T. A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? Cancer Cytopathol. 2015; 123:713-22.
55. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? World J Surg. 2014; 38:614-21.
56. Giles WH, Maclellan RA, Gawande AA et al. False negative cytology in large thyroid nodules. Ann Surg Oncol. 2015; 22:152-7.
57. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Supressive therapy with levo-thyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative metaanalyses. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:3881-5.
58. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus supressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:830-5.
59. Wesche MFT, Tiel-v Buul MMC, Lips P et al. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:998-1005.
60. Silva MN, Rubio IG, Romao R et al. Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goitres. Clin Endocrinol. (Oxf). 2004; 60:300-8.
61. Albino CC, Graf H, Sampaio AP et al. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. Expert OpinInvestig Drugs. 2008; 17:1781-6.
62. Piana S, Riganti F, Froio E et al. Pathological findings of thyroid nodules after percutaneous laser ablation: a series of 22 cases with cyto-histological correlation. Endocr Pathol. 2012; 23:94-100.
63. Papini E, Bizzarri G, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of benign and malignant thyroid nodules. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008; 15:434-9.
64. Pacella CM, Mauri G, Achille G et al. Outcomes and risk factors for complications of laser ablation for thyroid nodules: a multicenter study on 1531 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3903-10.
65. Rahal A Jr, Falsarella PM, Mendes GF et al. Percutaneous laser ablation of benign thyroid nodules: a one year follow-up study. 2018; 16:eAO4279.

24

Câncer de Tireoide | Classificação e Diagnóstico

Pedro Wesley Rosario • Luciano Albuquerque • Aline Alves Lopes • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é raro (cerca de 1% de todas as neoplasias), mas, entre as neoplasias endócrinas malignas, é o mais frequente.[1,2] Sua incidência anual é baixa e variável, dependendo da população estudada. Nos EUA, estima-se que seja de 5 a 9 casos por 100.000 mulheres e 2 a 4 casos por 100.000 homens, mas ela vem se elevando em mais 5% ao ano.[3-5]Por outro lado, a prevalência de carcinomas ocultos é significativamente maior do que a das neoplasias clinicamente aparentes, alcançando 2 a 36% em achados de necropsia, 3 a 7% em pacientes submetidos à tireoidectomia por bócio multinodular e 2,8 a 4,5% em pacientes tratados cirurgicamente por doença de Graves.[6,7] Em um estudo brasileiro, a prevalência de microcarcinomas ocultos foi de 7,8% em 166 necropsias consecutivas e 7,2% em 261 glândulas ressecadas cirurgicamente por doenças tireoidianas em geral.[8]

As neoplasias malignas tireoidianas podem se originar de três diferentes tipos de células: foliculares, parafoliculares e outras células existentes na tireoide. As células foliculares, que constituem a quase totalidade dos elementos celulares da tireoide, são responsáveis por 90% ou mais dos carcinomas tireoidianos. Nesses casos, há nítida diferenciação histológica entre os carcinomas bem diferenciados e os indiferenciados. Os *bem diferenciados*, que são a maioria absoluta dos derivados das células foliculares (mais de 90%), são subdivididos em três grupos: os *papilíferos,* os *foliculares* e os *de células de Hürthle*. Os *indiferenciados* ou *anaplásicos* constituem menos de 5% dos carcinomas tireoidianos. Há ainda o carcinoma *pouco diferenciado*, que representa um grupo intermediário. Por outro lado, os *carcinomas medulares* são derivados das células parafoliculares, produtoras de calcitonina, representam 3 a 4% dos carcinomas tireoidianos e podem ser esporádicos (75 a 80% dos casos) ou, menos comumente, hereditários ou familiares (isoladamente ou associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 2). Entre os tumores mais raros (até 5% do total), destacam-se *linfomas*, *sarcomas*, *metástases*, *teratomas* e *hemangioendoteliomas* (Quadro 24.1).[2,9-14]

Apesar da semelhança quanto à apresentação clínica usual, ou seja, doença nodular atóxica, há importantes diferenças entre os principais tipos de câncer de tireoide, as quais estão detalhadas no Quadro 24.2. Ademais, eles apresentam evolução clínica bastante variável. De fato, embora a maioria dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) tenham bom prognóstico quando tratados adequadamente, apresentando índices de mortalidade similares aos da população geral, recidivas são comuns.[2,3,10] Ademais, alguns deles apresentam doença agressiva, com metástases já ao diagnóstico.[10,12] O carcinoma medular tem pior prognóstico, já que metástases são comuns ao diagnóstico. Finalmente, o raro carcinoma anaplásico é um tumor altamente agressivo, e a maior parte dos pacientes falece em curto ou médio prazo.[2,3]

Quadro 24.1 Classificação simplificada dos tumores tireoidianos com base na classificação da Organização Mundial da Saúde.

Benignos

- Adenoma folicular
- Adenoma de células de Hürthle

Limítrofes

- Tumor trabecular hialinizante
- NIFTP
- Tumor folicular de potencial maligno incerto
- Tumor bem diferenciado de potencial maligno incerto

Malignos

- Carcinoma bem diferenciado
  - Carcinoma papilífero clássico
  - Microcarcinoma papilífero
  - Carcinoma papilífero, variante folicular
  - Outras variantes: células altas; células colunares; oxifílico; *Hobnail*; esclerosante difusa; oxifílico; trabecular-sólido; morular
  - Carcinoma folicular
    - Minimamente invasivo
    - Angioinvasivo
    - Extensamente invasivo
- Carcinoma pouco diferenciado
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- Carcinoma medular
- Outros
  - Linfoma primário
  - Sarcoma
  - Carcinoma de células epidermoides
  - Fibrossarcoma
  - Carcinoma mucoepitelial
  - Tumor metastático

Quadro 24.2 Comportamento biológico dos principais cânceres tireoidianos.

Tumor	Idade	Crescimento	Características hormonais	Metástases (MET)	Prognóstico
Papilífero	Todas	Lento	Eutireoidismo	MET-Linf > MET-D	Bom
Folicular e de células de Hürthle	> 40 anos	Lento	Eutireoidismo; muito raramente, hipertireoidismo	MET-D > MET-Linf	Bom

			(metástases funcionantes)		
Medular	Todas	Moderado	Eutireoidismo; calcitonina	Ao diagnóstico, MET-Linf em 50% e MET-D em 20%	Sobrevida em 10 anos: 20 a 90%
Indiferenciado	Idosos	Rápido	Eutireoidismo; muito raramente, hipotireoidismo	MET-Linf e MET-D são frequentes	Letalidade > 90%

MET-Linf: metástases para linfonodos; MET-D: metástases a distância.

CARCINOMAS DIFERENCIADOS DE TIREOIDE

Neste grupo, incluem-se o carcinoma papilífero (80% ou mais dos casos), o folicular e o de células de Hürthle.[2,13-15] Os CDT habitualmente são encontrados na tireoide que apresenta um ou mais nódulos, em um indivíduo eutireóideo.[10,15-17] Excepcionalmente, o carcinoma diferenciado pode se apresentar como nódulo tireoidiano autônomo e hipertireoidismo.[18]Carcinoma folicular[19] ou papilífero[20] dentro de um *struma ovarii* também já foi relatado. CDT, sobretudo o carcinoma papilífero, muito raramente pode ser encontrado em tireoides linguais (cerca de 50 casos descritos)[21] e cistos do ducto tireoglosso.[22]

Mecanismos genéticos e moleculares

Os CDT são caracteristicamente esporádicos, mas raramente podem ter agregação familiar, de forma isolada, ou surgir associados a doenças hereditárias complexas, como doença de Cowden, síndrome de Gardner ou complexo de Carney, entre outras (Quadro 24.3). Eles também podem ocorrer como uma síndrome familiar independente em 5 a 10% dos casos.[5]

No carcinoma papilífero de tireoide (CPT) esporádico, a prevalência média da mutação no gene *BRAFV600E* é de 55%, seguida de fusão *RET/PTC* em 8%, mutação do *RAS* em 6%, fusão *NTRK* em 2% e mutações no *PAX8*/*PPARγ* em 1%. A via MAPK é ativada em 65 a 70% dos casos. No carcinoma folicular de tireoide (CFT) esporádico, são mais frequentes mutações no *RAS* (40 a 50%), fusão *PAX8/PPARγ* (em até 35%), fusão *THADA* e mutações do *PTEN* com perda da heterozigosidade (em até 27%), via PI3K-Akt-mTOR. Mutações no gene *EIF1AX* são encontradas em lesões foliculares benignas e malignas, assim como no carcinoma anaplásico.[23-25]

Em algumas das alterações, predominam certos fenótipos histopatológicos e determinados aspectos clínicos:

- Mutações *BRAFV600E*: altamente específicas para malignidade. Predominância nas variantes do CPT clássica e de células altas, bem como nos casos de extensão extratireoidiana. Presente nos tumores menos diferenciados originados de CPT. Ausente nas lesões benignas foliculares e no CFT. Controverso papel no risco para metástases a distância e recorrências[23-25]
- *RET/PTC*: mais prevalente nas variantes clássica e sólida do CPT. Associado também a linfonodos metastáticos, exposição prévia à radiação ionizante e CPT em jovens, podendo ocorrer em lesões benignas[23-25]
- Mutações *RAS*: maior prevalência no CFT e, quando no CPT, na variante folicular. Também encontrado em lesões benignas (adenomas foliculares) e no carcinoma anaplásico de tireoide. Neoplasias mutadas em *RAS* estão associadas a melhor prognóstico[23-25]
- *PAX8/PPARγ*: predomina no CFT (36 a 45%); raramente visto no CPT, com exceção da variante folicular (presente em 37,5%) em lesões benignas[23-25]
- Mutações do promotor da telomerase da transcriptase reversa (TERT): presentes em 10 a 13% dos CDT, estão associadas a maior agressividade do tumor e risco aumentado para metástases a distância e recorrência. A presença dessa mutação muitas vezes vem acompanhada do *BRAFV600E*. Tal associação classifica a neoplasia como de alto risco para recorrência, com elevada prevalência de doença metastática.[26]

Quadro 24.3 Raras síndromes hereditárias associadas ao carcinoma diferenciado de tireoide (CDT).

Síndrome		Tumor	

	Apresentação clínica		Gene e localização
CA papilífero familiar	Associado a CA papilífero renal	CPT	*Locus* no cromossomo 1q21
CA familiar não medular	–	CPT	*Locus* no 2q21
Tumores tireoidianos com oxifilia	–	Nódulos benignos e CPT	*Locus* no 19p13.2
CA papilífero sem oxifilia	–	CPT	*Locus* no 19p13
Polipose familiar	Pólipos no cólon e outros tumores gastrintestinais	CPT	*APC* no 5q21
Síndrome de Gardner	Pólipos no intestino delgado e cólon; osteomas; fibromas; lipomas	CPT	*APC* no 5q21
Síndrome de Turcot	Pólipos no cólon; tumores cerebrais	CPT	*APC* no 5q21
Doença de Cowden	Hamartomas múltiplos e tumores de mama	Adenoma e CA folicular	Desconhecidos
Complexo de Carney	Nódulos pigmentados adrenais; adenomas hipofisários; manchas cutâneas pigmentadas; mixomas	Adenomas tireoidianos; raramente, CDT	*PRKAR1A*, localizado no 17q23-q24, enquanto o complexo de Carney tipo 2 foi mapeado no cromossomo 2p16

CA: carcinoma; CPT: carcinoma papilífero de tireoide. Adaptado de Pacini e DeGroot, 2013.[5]

Carcinoma papilífero

Em diversos estudos, o CPT representa mais de 80% dos carcinomas tireoidianos. Ocorre em qualquer faixa etária, porém predomina em indivíduos mais jovens (entre a 3ª e a 5ª década de vida). Seu crescimento, em geral, é lento e apresenta baixo grau de progressão, de modo que sua detecção leva um longo período. De maneira geral, o prognóstico é bom, e pelo menos 80% dos pacientes permanecem vivos cerca de 10 anos após o diagnóstico. Costuma ter excelente evolução nos adultos jovens e raramente leva a óbito pacientes com menos de 40 a 45 anos de idade.[1,11,27,28]

A disseminação do CPT dá-se por meio dos linfáticos intraglandulares, evoluindo do foco inicial para as outras partes da tireoide e para linfonodos cervicais. Dessa forma, lesões multicêntricas na tireoide são comuns, e, por ocasião da apresentação, 25% dos pacientes têm metástases cervicais, 20% têm invasão extratireoidiana e 5% apresentam metástases a distância, especialmente para os pulmões. As metástases pulmonares podem ter distribuição miliar (geralmente com boa resposta ao radioiodo) ou podem apresentar-se na forma de imagens numulares (Figura 24.1).[4,15,16,28]

Os 5 a 10% dos casos de CPT que evoluem para morte são essencialmente constituídos pelo grupo de pacientes com idade superior a 45 anos que apresentam lesões aderentes às estruturas adjacentes, com metástases invasivas cervicais ou a distância e que apresentam variantes histológicas mais agressivas, como a variante de células altas ou colunares ou com invasão vascular.[15,16,27]

Carcinoma folicular

O carcinoma folicular de tireoide corresponde a até 10% de todos os carcinomas tireoidianos e apresenta maior prevalência em regiões onde a ingestão de iodo é deficiente. Ocorre em um grupo etário mais avançado do que o CPT, com pico de

incidência na 5ª década de vida. A exemplo do CPT, o carcinoma folicular geralmente é diagnosticado pelo achado de nódulo único na tireoide, descoberto casualmente. Outras vezes, porém, apresenta-se como crescimento recente de um nódulo em bócio de longa duração ou por metástase a distância (15 a 20% dos casos), com envolvimento pulmonar (Figura 24.2) ou comprometimento ósseo (Figuras 24.3 e 24.4), associado ou não a fraturas patológicas.[3,11,15,16,29] Vale ressaltar que metástases a distância podem ser a manifestação inicial do carcinoma folicular, mesmo quando o tumor é pequeno (Figura 24.5).[30] Menos comuns são as metástases cerebrais, que, excepcionalmente, são tão volumosas como as da paciente da Figura 24.6. Diferentemente do carcinoma papilífero, o folicular raramente cursa com metástases para linfonodos cervicais.[10,12,15,31] Além disso, são também raras metástases cutâneas (Figura 24.7), hepáticas, adrenais, renais, cardíacas ou para a região selar.[31-35] Existem alguns relatos de casos de hipertireoidismo ocasionado por metástases funcionantes localizadas em pulmões, esqueleto e, mais raramente, fígado ou glândulas adrenais.[36-39]

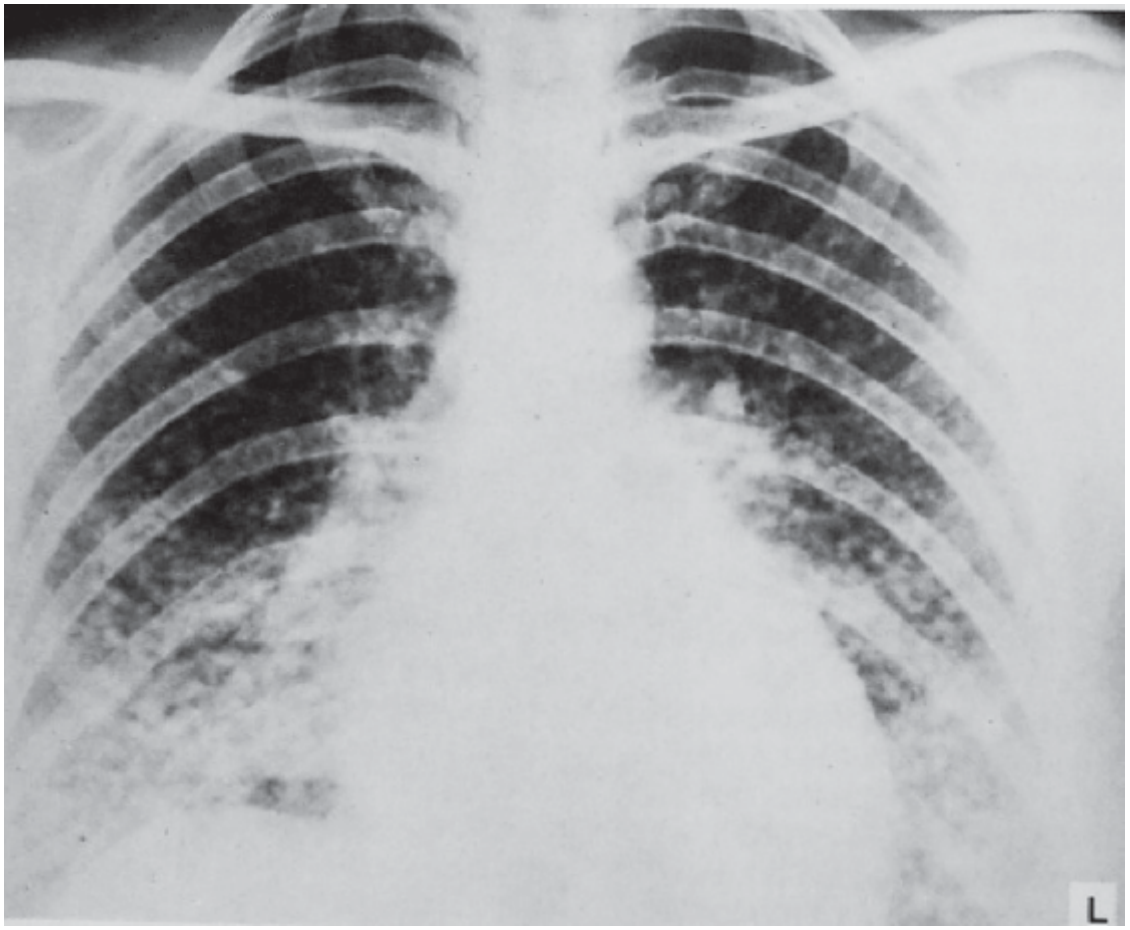


Figura 24.1 Metástases pulmonares com padrão miliar em homem com carcinoma papilífero.

Manifestações clinicolaboratoriais

A apresentação típica do CDT é de um nódulo, associado a valores normais de hormônio tireoestimulante (TSH) e tiroxina (T_4) livre. Na literatura há poucos relatos de CDT em um bócio nodular tóxico, e isso geralmente reflete a concomitância das duas condições. Também é rara a produção de T_4 e tri-iodotironina (T_3) por metástases de carcinoma folicular, levando eventualmente a hipertireoidismo.[36-39]

Na maioria das vezes, o CDT é descoberto incidentalmente, seja por meio de ultrassonografia cervical, seja pelo paciente ou pelo médico, à inspeção ou palpação do pescoço. Cada vez menos, CDT é detectado como massa que causa sintomas compressivos, levando a rouquidão, disfagia, disfonia e/ou dificuldades para respirar.

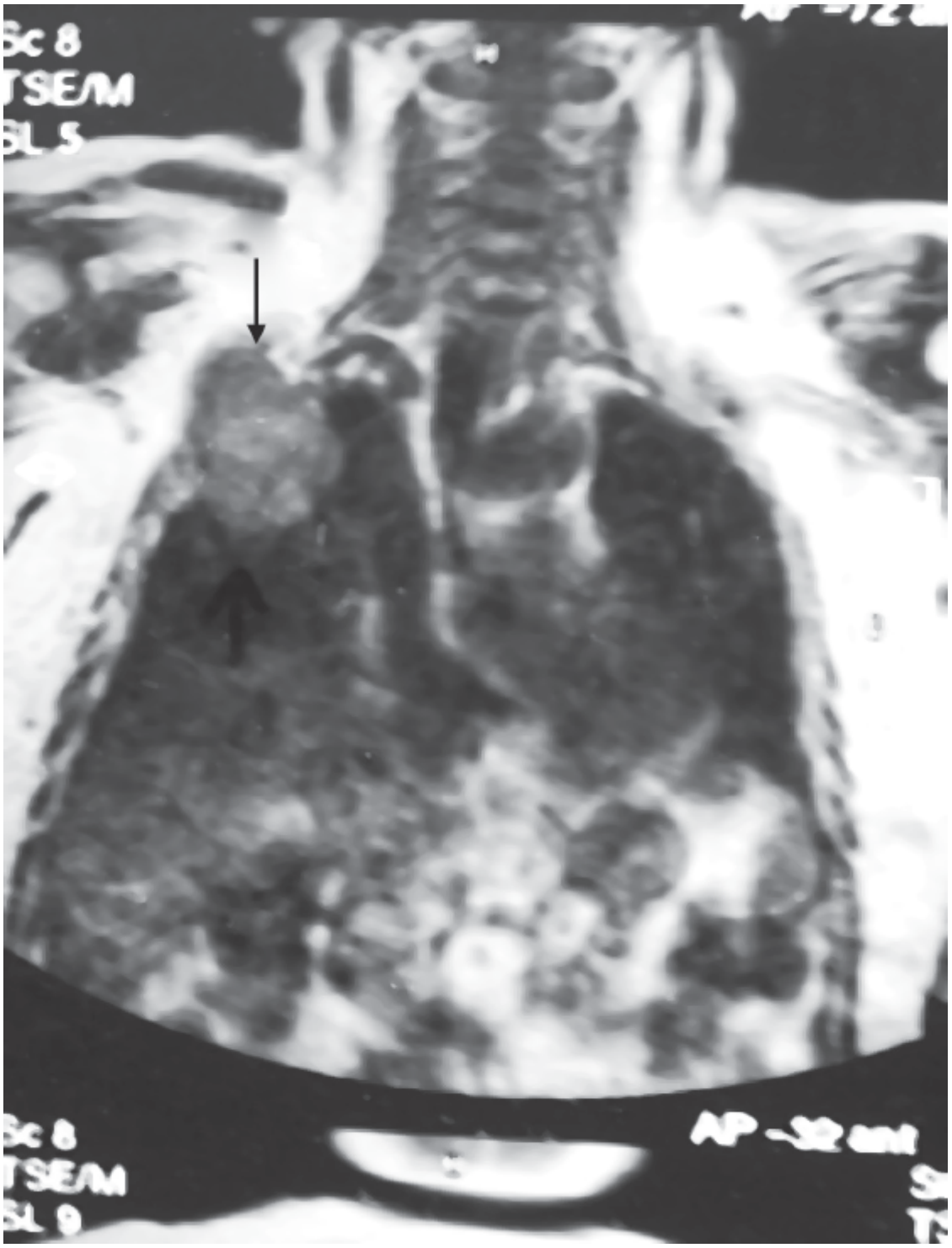


Figura 24.2 Metástase de carcinoma folicular, manifestando-se por volumoso nódulo no ápice do pulmão direito (*seta*).

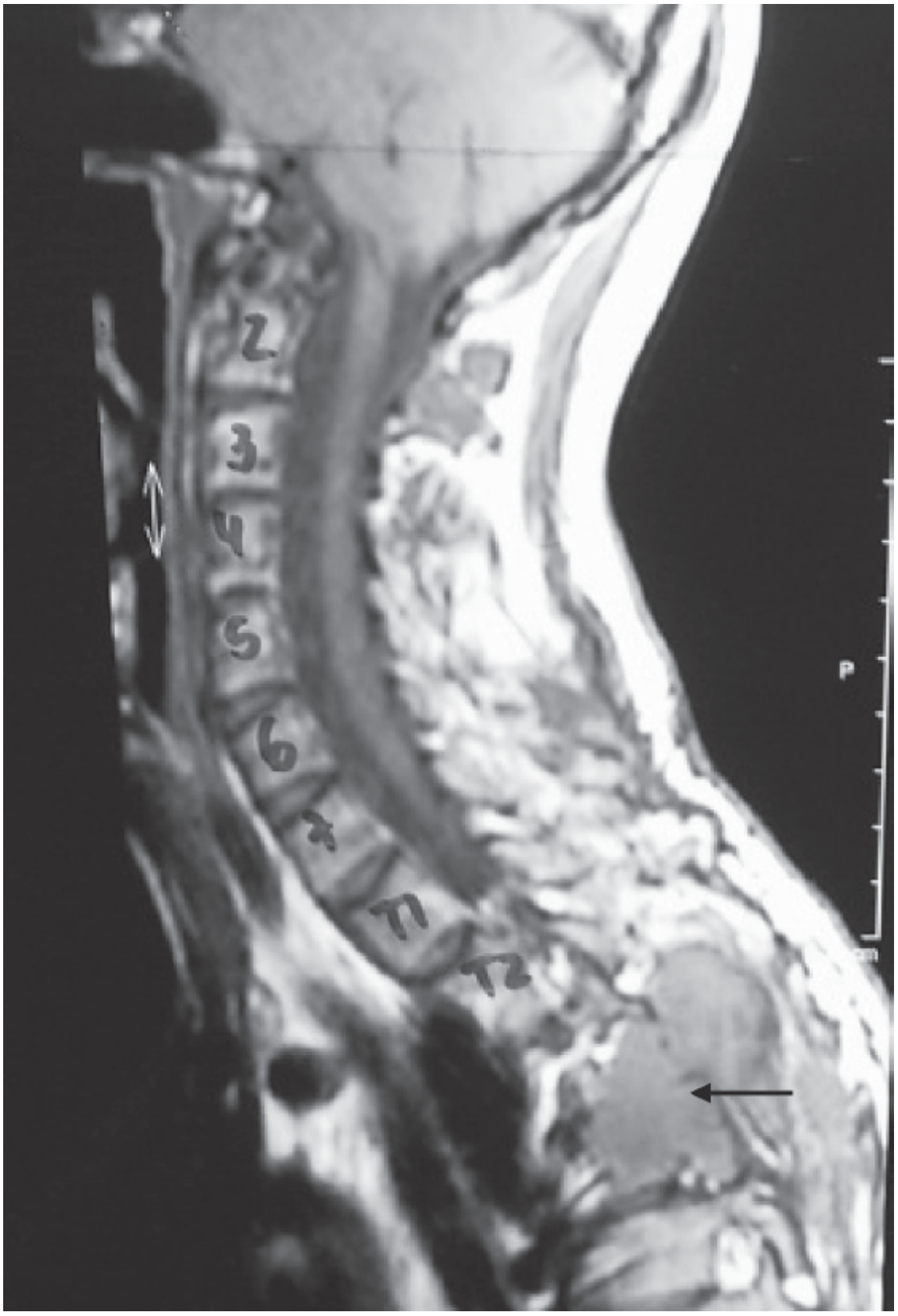


Figura 24.3 Carcinoma folicular cuja manifestação inicial foi dificuldade progressiva para deambulação, consequente à lesão metastática que comprometia os corpos vertebrais T3 e T_4 e invadia o canal medular (*seta*).

Prognóstico

Quanto aos fatores prognósticos do CDT, a idade parece ser o mais relevante.[12,28] De fato, a mortalidade aumenta a partir dos 45 anos, e a taxa de recorrência é maior nos extremos de idade (< 20 e > 60 anos).[11,31] Da mesma maneira, o diagnóstico de invasão vascular ou extratireoidiana macroscópica, bem como de metástases a distância, está associado a pior evolução.[11,12,25] Globalmente, a taxa de recidiva e mortalidade em 30 anos para o carcinoma papilífero é de 31% e 6%, respectivamente, e, para o carcinoma folicular, de 24% e 15%.[12,15,31]Os carcinomas foliculares e de células de Hürthle parecem ter pior prognóstico quando angioinvasivos com muitos vasos acometidos, e particularmente os tumores

amplamente invasivos, ou seja, estádios III e IV do sistema de estadiamento TNM (do inglês, *tumor, node metastasis, distant metastasis*).[40] O mesmo se aplica à variante de células altas do carcinoma papilífero, que também tende a ser mais agressiva.[1,27]

Neoplasia folicular tireoidiana não invasiva com aspectos nucleares semelhantes ao carcinoma papilífero

Descrita em 2016, a neoplasia folicular tireoidiana não invasiva com aspectos nucleares semelhantes ao carcinoma papilífero (*NIFTP*; do inglês, *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*) faz parte do espectro de neoplasias foliculares, subgrupo *RAS-like*. É atualmente considerada uma neoplasia de muito baixo risco e progressão indolente.[41]

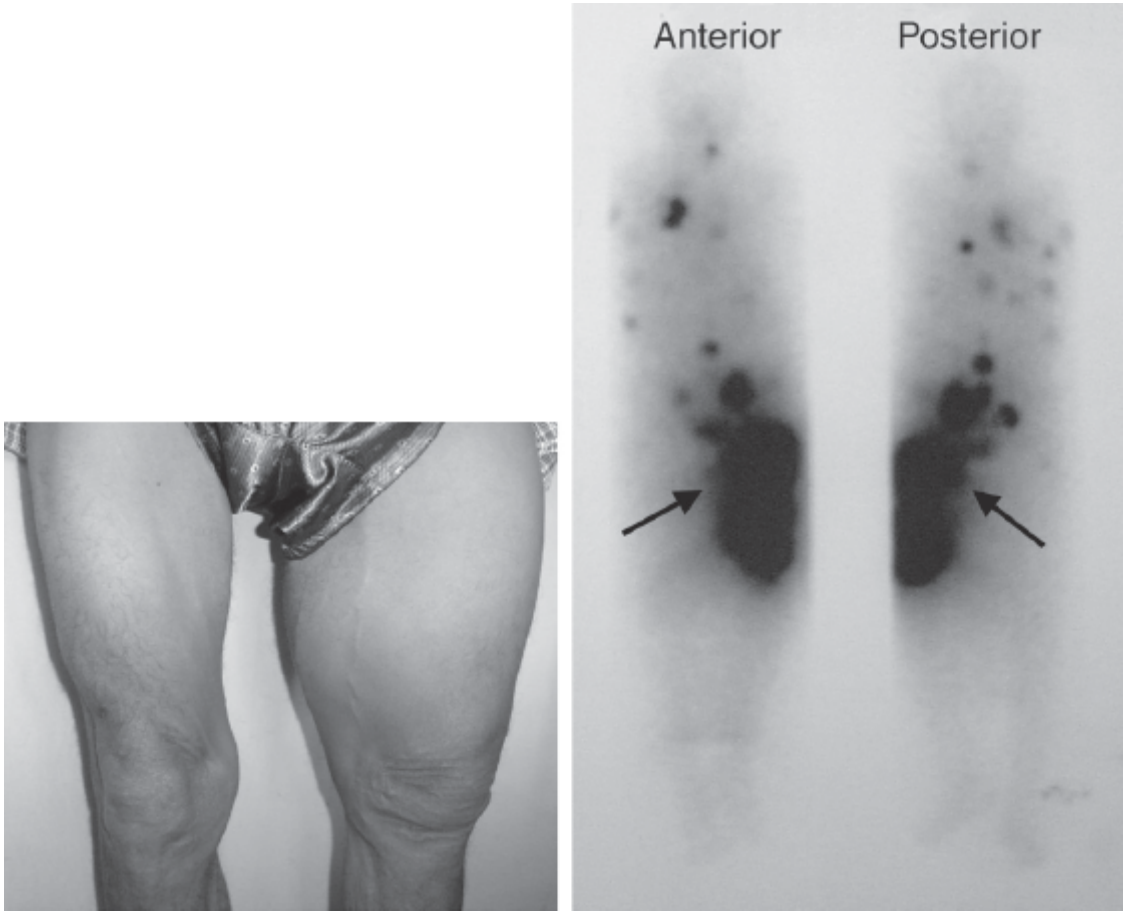


Figura 24.4 Extensa metástase de carcinoma folicular no fêmur esquerdo, com intensa captação do radioiodo (^{131}I) à pesquisa de corpo inteiro (*setas*).

Figura 24.5 Extensa metástase osteolítica na bacia, como manifestação inicial de um carcinoma folicular (*seta*).

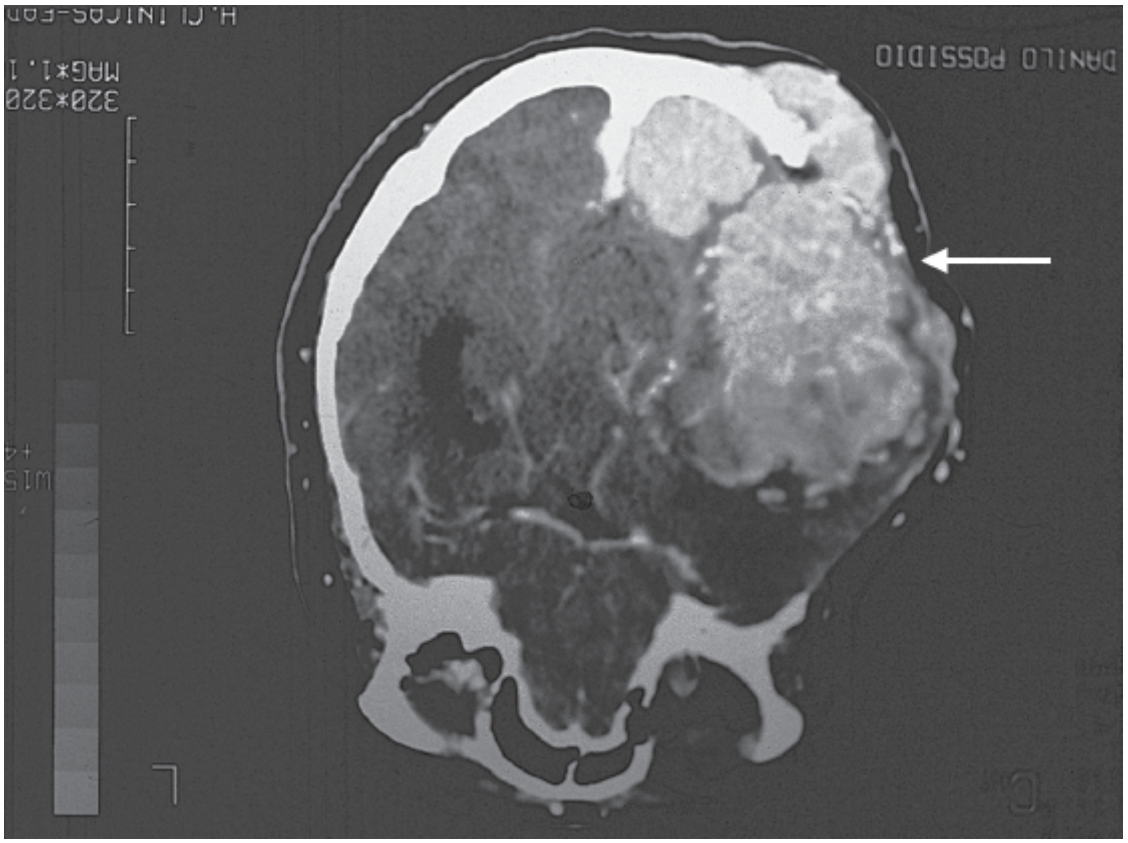


Figura 24.6 Carcinoma folicular e metástase cerebral volumosa (*seta*) na região temporoparietal direita. A apresentação inicial do tumor foi uma metástase para a calota craniana, retirada cirurgicamente, 3 anos antes.

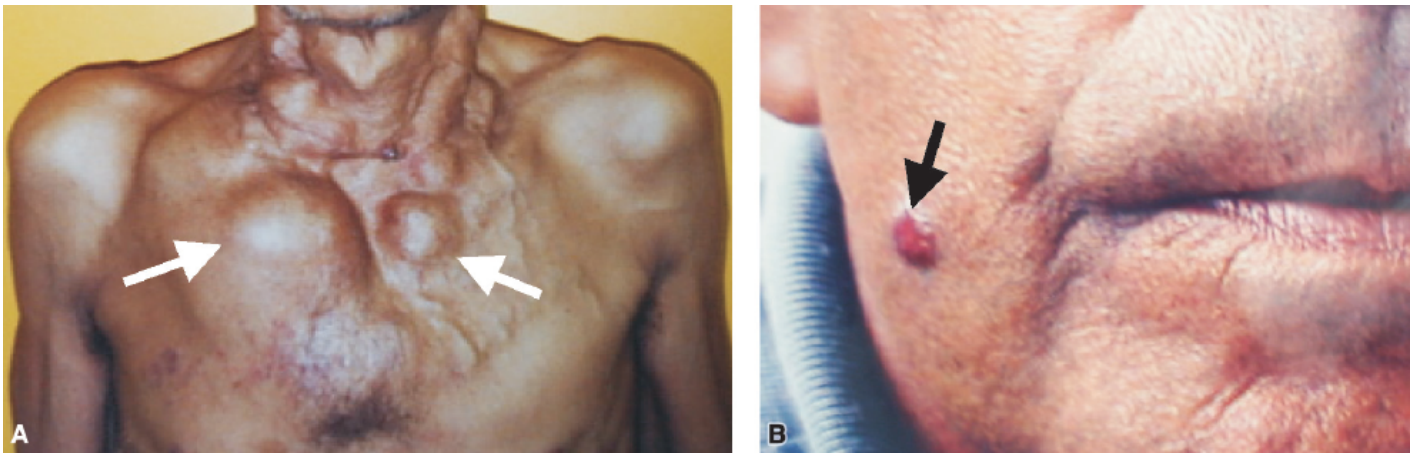


Figura 24.7 Metástases de carcinoma folicular, manifestando-se por nódulos subcutâneos (**A**) e lesão papular eritematosa facial (**B**), indicados pelas *setas*.

O seu diagnóstico requer o exame histopatológico, com critérios estritos e padronizados, incluindo: lesão completamente encapsulada (ou com nítida limitação da lesão no restante do parênquima tireoidiano normal), padrão de crescimento e organização folicular sem a presença de papilas bem formadas ou dos corpos psamomatosos, aspectos nucleares semelhantes ao carcinoma papilífero de tireoide, ausência de invasão de cápsula ou invasão vascular, ausência de necrose tumoral ou de alto índice de atividade mitótica.[41,42] Ainda, na NIFTP classicamente não há mutações que indiquem agressividade, como *BRAFV600E* ou promotores do TERT.[43]

Alguns autores consideram o NIFTP como lesão pré-maligna.[42] Em estudo multicêntrico com 109 pacientes com tumores > 1 cm, não houve surgimento de metástases em seguimento de até 10 anos, mesmo sem tratamento adjuvante com radioiodoterapia, reforçando o bom prognóstico dessa neoplasia.[42] Assim, como não é considerado um tumor maligno, não há necessidade de classificação dos sistemas de estadiamento tumoral, como o TNM.[44]

Não há consenso sobre como deve ser o seguimento a longo prazo dos pacientes que receberam o diagnóstico de NIFTP. Nas atuais diretrizes da American Thyroid Association (ATA), consta que o seguimento com exames laboratoriais (tireoglobulina e antitireoglobulina), bem como ultrassonografia cervical, não são obrigatórios.[1] De fato, na ausência de lesões suspeitas no lobo remanescente e de outros fatores de mal prognóstico na avaliação pós-operatória inicial (linfonodos ou tireoglobulina elevada), o acompanhamento deve ser semelhante ao do adenoma folicular.[42]

CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE

Características gerais

O carcinoma medular de tireoide (CMT) se origina das células C ou parafoliculares e pode apresentar-se de duas formas: esporádica ou familiar (Quadro 24.4). Cerca de 75 a 80% desses tumores são de origem esporádica, enquanto 20 a 25% podem fazer parte da síndrome genética conhecida como neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN-2). Esta última é transmitida de modo autossômico dominante (ou seja, 50% dos filhos de um indivíduo afetado têm o risco de apresentar a doença), com alta penetrância e expressão variável. O CMT pode vir isoladamente (CMT familiar [CMTF]) ou como parte da MEN-2A clássica e da MEN-2B, com penetrância > 90%.[46-49] A concomitância de CMT e carcinoma papilífero ou folicular já foi relatada, mas é bastante rara.[50]

Entre as formas familiares ou hereditárias do CMT, a MEN-2A é a doença mais comum (55 a 80% dos casos), seguida pelo CMTF (15 a 35%) e a MEN-2B (5%). Na MEN-2A, o CMT está quase sempre presente e vem associado a feocromocitoma (presente em 50% dos casos) e/ou hiperparatireoidismo primário (25%).[51,52] Líquen amiloidótico cutâneo e doença de Hirschsprung também podem estar presentes na MEN-2A.[51] A MEN-2B representa a forma mais agressiva e mais precoce de CMT. Suas manifestações incluem CMT (> 90%), feocromocitoma (45%), ganglioneuromatose (100%), hábito marfanoide (65%) e anormalidades oculares (p. ex., espessamento dos nervos corneanos, ceratoconjuntivite *sicca* e incapacidade de produzir lágrimas).[48,51] A ganglioneuromatose se expressa por neuromas múltiplos de língua, pálpebras e mucosa oral, acompanhados de ganglioneuromas espalhados pelo sistema digestório, que podem provocar quadros clínicos que variam de megacólon a diverticulite.[47-49,51]

Quadro 24.4 Tipos de carcinoma medular de tireoide (CMT).

- Forma esporádica (75 a 80%)
- Forma familiar (20 a 25%)
  - Neoplasia endócrina múltipla do tipo 2A (MEN-2A)
    - CMT
    - Feocromocitoma
    - Hiperparatireoidismo primário
    - Líquen amiloidótico cutâneo
    - Doença de Hirschsprung
  - Neoplasia endócrina múltipla do tipo 2B (MEN-2B)
    - CMT
    - Feocromocitoma
    - Fenótipo anormal
      - Neuromas mucosos
      - Hábito marfanoide
  - CMT familiar isolado

O CMTF é considerado uma variante da MEN-2A, e seu diagnóstico baseia-se na ausência de feocromocitoma ou hiperparatireoidismo, em duas ou mais gerações da família, ou na presença de mutações classicamente associadas a CMTF.[47]

Genética

As formas hereditárias do CMT são causadas por mutações ativadoras no proto-oncogene *RET* (*rearranged during transfection*), o qual está localizado no cromossomo 10q11.2. Mutações germinativas, localizadas nos éxons 8, 10, 11, 13 e 14, são encontradas em 95% dos pacientes com MEN-2A e em 85% daqueles com CMTF. A mutação característica da MEN-2B ocorre no éxon 16, códon 918 (encontrado em 95 a 98% dos pacientes). Contudo, em mais de 50% dos pacientes com MEN-2B e em 5 a 10% dos casos de MEN-2A e CMTF, não há história familiar, devido à ocorrência de mutações *de novo*.[47,48,52]

Em relação ao CMT esporádico, não há mutações germinativas, mas cerca de 50% dos casos exibem mutações somáticas no gene *RET*.[44,49] Há evidências de que essas mutações confiram maior agressividade ao CMT esporádico. Mais importante ainda, em 1 a 7% dos casos de CMT aparentemente esporádico são encontradas mutações germinativas do *RET*. Portanto, tais mutações devem ser pesquisadas em todo paciente com CMT.[47,52]

Epidemiologia

O CMT tem leve predominância no sexo feminino e apresenta-se em qualquer faixa etária.[47] A forma esporádica tem pico de incidência durante a 5ª e a 6ª década de vida, enquanto as formas familiares manifestam-se mais precocemente. A forma familiar isolada tem idade típica de aparecimento na 3ª década; MEN-2A, na 2ª década; e MEN-2B, em pessoas com menos de 10 anos, inclusive no 1º ano de vida.[48,49] O CMT que se apresenta na MEN-2B é muito mais agressivo que aquele observado na MEN-2A e, ao diagnóstico, frequentemente está associado a extensão extratireoidiana e metástases para linfonodos regionais e mesmo a distância.[47-49]Poucos pacientes com MEN-2B sobrevivem além dos 20 anos de idade quando o CMT é detectado clinicamente, e não por rastreamento genético. É importante ressaltar que, com o início do rastreamento genético, o diagnóstico e o tratamento do CMT têm sido cada vez mais precoces.[47-49]

Partindo do princípio de que a porcentagem de CMT é semelhante à relatada em outros países, cerca de 430 novos casos de CMT seriam diagnosticados anualmente no Brasil.[47]

Biopatologia

Na qualidade de tumor neuroendócrino, além de calcitonina (CT), o CMT pode secretar diversas substâncias bioativas, listadas no Quadro 24.5. Entre elas se incluem antígeno carcinoembriogênico (CEA), cromogranina A, prostaglandinas, serotonina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio liberador de corticotrofina (CRH), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), hormônio liberador de tireotrofina (TRH) etc. Entre esses marcadores, CT e CEA são os mais úteis clinicamente para fins diagnósticos e prognósticos. De fato, quanto mais elevados os níveis desses marcadores, maior o risco de metástases a distância (ver adiante).[47-49]

Quadro clínico

Os pacientes com CMT, seja da forma esporádica ou familiar, apresentam-se geralmente com um nódulo palpável, duro, localizado nos dois terços superiores da tireoide, onde concentram-se as células parafoliculares. Eventualmente, o tumor pode ser detectado incidentalmente em exames de imagem da região cervical. O CMT esporádico, em geral, é um tumor indolente e solitário, enquanto o hereditário normalmente é multicêntrico. Sintomas como disfagia, rouquidão e pressão local são pouco frequentes e dependem do tamanho e da invasibilidade do tumor.[47-49]

Quadro 24.5 Produtos secretados pelo carcinoma medular de tireoide.

Calcitonina	
Outros hormônios polipeptídeos	
• ACTH	• CRH
• Endorfina	• Somatostatina
• VIP	• POMC
• TRH	• Peptídeo liberador da gastrina, entre outros
Aminas bioativas e enzimas	
• Dopamina	• Dopa-descarboxilase
• Histaminase	• Serotonina
• Prostaglandinas	• Betaendorfina
• Substância P	• Enolase neurônio-específica
Outras substâncias	
• CEA	• Cromogranina A
• Prostaglandinas	• Fator de crescimento do nervo
• Melanina	• Outros

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; VIP: peptídeo intestinal vasoativo; TRH: hormônio liberador de tireotrofina; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; POMC: pró-opiomelanocortina; CEA: antígeno carcinoembriogênico.

Metástases linfonodais ocorrem em 50% dos pacientes ao diagnóstico e podem ser o primeiro achado ao exame físico. Metástases para fígado, pulmão e ossos são observadas em 20% dos pacientes ao diagnóstico.[37-40] Mais raras são metástases para pele, glândulas adrenais, cérebro ou mamas.[53-58]

A produção das citadas substâncias bioativas pelo CMT justifica muitas de suas manifestações sistêmicas, tais como diarreia aquosa ou rubor (*flushing*) facial e torácico. Encontrados em um terço dos pacientes, esses sintomas são mais frequentes naqueles com grandes tumores e, raramente, podem ser a manifestação clínica inicial.[47,48] Síndrome de Cushing pode também ocorrer, devido à produção tumoral de ACTH.[59] Outras possíveis manifestações são fraturas, decorrentes de metástases ósseas.[53]

Manifestações específicas dos outros componentes da MEN-2A, como feocromocitoma e hiperparatireoidismo, podem preceder o CMT, ocorrer simultaneamente ou, mais comumente, posteriormente a ele.[47,48,50] Os neuromas de mucosa (congênitos ou de aparecimento na infância), mais comuns em lábios e língua, bem como o hábito marfanoide, são características fenotípicas da MEN-2B que facilitam o diagnóstico.[51]

Diagnóstico

■ *Dosagens hormonais*

Laboratorialmente, o CMT se caracteriza por função tireoidiana normal e níveis séricos elevados de CT, observados na grande maioria dos pacientes.[46-49] Valores de CT > 100 pg/mℓ basais são altamente sugestivos de CMT, na ausência de insuficiência renal. Podem, contudo, ser também observados em pacientes com hiperplasia de células C (HCC), que pode preceder o CMT. Níveis < 10 pg/mℓ praticamente excluem esse diagnóstico, ao passo que valores entre 25 e 100 pg/mℓ implicam um risco de 25%.[47-49,60] Níveis basais de CT > 100 pg/mℓ são observados em 50% ou mais dos casos de CMT. Quando há valores entre 10 e 100 pg/mℓ, deve-se dosar a CT após estímulo com pentagastrina (não disponível no Brasil) ou com cálcio (Quadro 24.6).[60,61] Valores de 30 a 100 pg/mℓ após pentagastrina ou cálcio sugerem hiperplasia de células C (HCC), enquanto níveis > 100 pg/mℓ apontam para a presença de CMT, embora também ocorram na HCC. Convém comentar que não há consenso sobre os pontos de corte para a CT estimulada (eCT), e valores preditivos positivos entre 22 e 100% foram relatados para níveis de eCT > 100 pg/mℓ.[47,48] Mian et al.[61] propuseram pontos de corte de 79 pg/mℓ para mulheres (100% de sensibilidade e 76,6% de especificidade) e 544 pg/mℓ para homens (77,8% de sensibilidade e 85,4% de especificidade). Papadakis et al.[62] sugeriram 274 pg/mℓ para mulheres (100% de sensibilidade e 74% de especificidade) e 452 pg/mℓ?para homens (75% de sensibilidade e 80% de especificidade). Já no estudo de Rosario e Calsolari,[63] especificidade de 100% para o CMT foi observada com eCT > 521 pg/mℓ em mulheres e > 622 pg/mℓ em homens.[63] Neste estudo, 14,6% dos pacientes tinham CT basal < 100 pg/mℓ, com valor mínimo de 28 pg/mℓ.[63]

Em pacientes com CMT, os níveis de CT no pré-operatório correlacionam-se com o tamanho do tumor e a presença de metástases.[47-49] Níveis de CT < 100 pg/mℓ estão associados a diâmetro médio do tumor de 3 mm, enquanto níveis > 1.000 pg/mℓ estão associados a diâmetro médio de 2,5 cm. Valores de CT > 400 pg/mℓ são indicativos de metástases a distância.[47,63,65] Os valores do CEA também são úteis para estratificação de risco no CMT. De fato, níveis > 30 ng/mℓ são sugestivos de metástases em linfonodos nos compartimentos ipsilaterais centrais e laterais do pescoço, enquanto valores > 100 ng/mℓ correlacionam-se com metástases em linfonodos contralaterais e metástases a distância.[47,66]

Quadro 24.6 Testes de estímulo para investigação do carcinoma medular de tireoide (CMT).

Teste	Procedimento	Interpretação
Pentagastrina	Infusão intravenosa de pentagastrina (0,5 mg/kg em 5 a 10 s), seguida da dosagem dos níveis de CT após 0, 2, 5 e 10 min	• CT entre 30 e 100 pg/mℓ: indicativa de HCC • CT > 100 pg/mℓ: indicativa de CMT (mas pode ser HCC)
Cálcio	Infusão intravenosa de gliconato de cálcio a 10% (25 mg/kg, 10 ml/min), seguida da dosagem dos níveis de CT após 0, 2, 5 e 10 min	• CT entre 30 e 100 pg/ml: sugestiva de HCC • CT > 100 pg/mℓ: sugestiva de CMT (mas pode ser HCC) • CT > 521 pg/ml em mulheres e > 622 pg/ml em homens: 100% de especificidade para o CMT (em estudo brasileiro)[63]

CT: calcitonina; HCC: hiperplasia de células C. Adaptado de Maia et al., 2014;[47] Wells et al., 2015;[48] Mian et al., 2014;[61] Rosario e Calsolari, 2017.[63]

Convém também ressaltar que a dosagem da calcitonina igualmente está sujeita a resultados falso-positivos e falso-negativos (Quadro 24.7).[61] De fato, níveis elevados de CT podem ser encontrados em algumas condições, como insuficiência renal, doenças granulomatosas, hiperparatireoidismo, doença hepática crônica, outras neoplasias malignas (carcinoma pulmonar, carcinoma de próstata, hepatoma, feocromocitoma e tumor de ilhotas pancreáticas), carcinomas papilífero e folicular tireoidianos, presença de anticorpos heterofílicos e, questionavelmente, tireoidites autoimunes crônicas.[41,56,61,67-70] Estímulos como exercícios ou ingestão de bebidas alcoólicas, bem como hipercalcemia e uso de inibidores da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, pantoprazol etc.), podem também aumentar a calcitonina (ver Quadro 24.7).[47,71] Nessas situações, os níveis de PRL geralmente são < 100 pg/mℓ.[67]Contudo, valores maiores podem ser observados na presença de insuficiência renal grave.[70]Níveis de CT falsamente baixos podem resultar de efeito gancho, mais frequente em pacientes com CMT disseminado e valores de CT muito elevados.[47-49]

■ *Punção aspirativa por agulha fina*

A sensibilidade da citologia obtida por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para diagnosticar CMT em um nódulo tireoidiano varia entre 45 e 89%.[41,72] Em metanálise de 12 estudos, a sensibilidade média ficou abaixo de 50%.[48] Em estudo envolvendo 245 casos de CMT, a PAAF sugeriu CMT ou possível CMT em apenas 45,7%.[47] O diagnóstico diferencial entre CMT e outras neoplasias malignas da tireoide (lesões foliculares, particularmente categoria Bethesda III ou IV) pode ser difícil, devido à semelhança dos achados citológicos.[72-74]

A dosagem de CT no lavado da agulha tem sido recomendada para melhorar a acurácia diagnóstica da PAAF em casos de CMT.[75] Em um estudo retrospectivo,[75] a citologia detectou CMT em 21 de 37 lesões (sensibilidade de 56,8%), enquanto a dosagem de CT no lavado apresentou taxas de sensibilidade e especificidade de 100% quando se utilizou um ponto de corte de 39,6 pg/mℓ. Na série de Rosario e Calsolari,[63] o valor mínimo no lavado em casos de CMT foi de 84 pg/mℓ, enquanto o valor máximo para os pacientes sem distúrbios de células parafoliculares ficou em torno de 18,5 pg/mℓ. A avaliação imuno-histoquímica pode também ser útil nos casos duvidosos.[47,48] Uma vez feito o diagnóstico de CMT, todos os pacientes devem ser submetidos à pesquisa de mutações germinativas do proto-oncogene *RET*, mesmo nos casos aparentemente esporádicos.[48]

Quadro 24.7 Causas de hipercalcitoninemia em pacientes sem carcinoma medular de tireoide.

Fármacos
• Inibidores da bomba de prótons
• Betabloqueadores
• Glicocorticoides
• Glucagon
• Pancreozimina
Doenças não tireoidianas
• Hipergastrinemias
• Hiperparatireoidismo e outras causas de hipercalcemia
• Insuficiência renal
• Neoplasias malignas
◦ Tumores neuroendócrinos (paraganglioma/feocromocitoma, insulinoma, VIPoma, tumores carcinoides etc.)
◦ Carcinomas (pulmão, próstata etc.)
◦ Hepatoma
Doenças tireoidianas

- Hiperplasia de células C
- Carcinomas (papilífero e folicular)
- Tireoidite de Hashimoto (?)

Adaptado de Maia et al., 2014;[47] Wells et al., 2015;[48] Leboulleux et al., 2004.[49]

Rastreamento

Uma vez confirmado o CMT, devem-se submeter os pacientes à análise direta do DNA para mutações do *RET*.[48] Se a pesquisa for positiva, o rastreamento nos familiares deve ser realizado o quanto antes, já que a mutação torna possíveis o diagnóstico e o tratamento precoces do CMT, ou mesmo sua profilaxia.[47,48]

Prognóstico

O CMT é um tumor bem mais agressivo que os carcinomas bem diferenciados da tireoide, implicando redução de sobrevida, a qual está significativamente relacionada com idade, sexo e estádio da doença.[46-48] A sobrevida em 10 anos é cerca de 90% em doença confinada à tireoide, 70% no comprometimento de linfonodos cervicais e 20% quando há metástases a distância. A forma mais agressiva de CMT é aquela associada à MEN-2B.[47,48]

CARCINOMA INDIFERENCIADO OU ANAPLÁSICO

O carcinoma anaplásico de tireoide (CAT) é o tipo mais grave e o menos comum das neoplasias malignas próprias da tireoide, respondendo por, no máximo, 1 a 3% dos casos.[70,71]Mais prevalente em áreas de deficiência de iodo, ele tipicamente predomina em idosos (pico entre 65 e 70 anos). É raro em pessoas com menos de 50 anos de idade.[76,77] Em uma série recente de 479 pacientes (246 homens e 233 mulheres), a idade ao diagnóstico variou de 21 a 92 anos (mediana de 65), e a sobrevida mediana foi de 9,5 meses.[78]

É importante ressaltar que cerca de 50% desses tumores surgem de uma lesão benigna ou de um carcinoma diferenciado de longa duração.[76-78] Embora a terapia com radioiodo (^{131}I) para os cânceres diferenciados tenha sido responsabilizada por essa indiferenciação, a evidência atual é contra essa hipótese.[4]

O CAT é uma das formas mais agressivas e resistentes de cânceres, com crescimento rápido, invasão local precoce e prognóstico extremamente desfavorável. A invasão local pode causar dificuldade para respirar ou engolir, e traqueostomia é frequentemente necessária. Esses tumores provocam, com frequência, metástases para linfonodos cervicais e metástase a distância (sobretudo para os pulmões). Metástases ósseas são caracteristicamente raras.[4,76-79]

Diagnóstico laboratorial

A função tireoidiana, em geral, é normal.[79] Raramente, a necrose rápida da tireoide induz hipertireoidismo, por um mecanismo similar ao da tireoidite subaguda.[80] A ocorrência de hipercalcemia por produção de proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP) já foi relatada, mas também é rara.[81]

Se a PAAF não permitir uma definição diagnóstica, pode-se fazer uma biopsia por fragmento (*core biopsy*) ou a céu aberto.[78,79]

Prognóstico

O CAT é uma das neoplasias mais letais em humanos.[77,80] Praticamente todos os portadores de CAT morrem da doença.[82] A sobrevida pós-operatória em 5 anos é de 3,6%.[78,89,82] Contudo, já foram relatados casos excepcionais com sobrevida pós-cirúrgica prolongada (p. ex., 6 e 12 anos).[83]

Fatores que favorecem um melhor prognóstico são idade mais jovem, tumor < 5 a 6 cm e ausência de metástase a distância ao diagnóstico, bem como cirurgia radical associada à radioterapia (RxT) ou a combinação de RxT e quimioterapia.[76,78,82] Recentemente, terapias alvo-dirigidas, selecionadas de acordo a mutação presente, têm apresentado resultados promissores para pacientes com CAT.[78]

LINFOMA PRIMÁRIO DE TIREOIDE

O linfoma primário de tireoide (LPT) é relativamente raro e responde por cerca de 1% dos cânceres tireoidianos. Habitualmente, ocorre em mulheres idosas com tireoidite de Hashimoto de longa duração e, na maioria das vezes, é do

tipo não Hodgkin. A idade média de ocorrência é de 62 anos. O LPT mostra-se 2 a 3 vezes mais comum no sexo feminino.[84,85]

Diferentemente de outras neoplasias tireoidianas, o LPT geralmente se manifesta como massas de crescimento rápido, e sintomas locais são frequentes, enquanto sintomas sistêmicos são incomuns. Vários pacientes se queixam de dor, rouquidão, disfagia, dispneia ou estridor. Muitas vezes, ocorre rouquidão quando não há paralisia das cordas vocais. Raramente, os pacientes têm a síndrome da veia cava superior.[4,84,85]

A incidência de hipotireoidismo, no momento do diagnóstico, é variável (0 a 60%).[85] A concomitância de tireoidite de Hashimoto tem variado de 30 a 87%.[5,84]

METÁSTASES

Apesar de a tireoide ter um suprimento sanguíneo intenso, metástases nessa glândula não são frequentes. As neoplasias mais comumente envolvidas são melanoma, câncer de mama, carcinoma renal, câncer de pulmão e cânceres de cabeça e pescoço.[86,87] Em uma série com 15 pacientes,[87] o local primário mais envolvido foi o rim (4 casos). Em 5 pacientes, a metástase foi a manifestação inicial da neoplasia. Outros tumores citados na literatura são lipossarcoma, adenocarcinomas de esôfago e reto, leiomiossarcoma gástrico, carcinomas de língua, cólon, fígado, parótidas, entre outros.[88-92] Ocasionalmente, o aspecto citológico das metástases pode mimetizar o do câncer tireoidiano primário,[93] sendo a imuno-histoquímica e a core biopsia importantes nessa distinção. Por outro lado, metástase de neoplasia colorretal para um câncer primário de tireoide também já foi relatada.[94]

Resumo

O câncer de tireoide representa a neoplasia endócrina maligna mais frequente. Cerca de 95% são representados pelos carcinomas diferenciados de tireoide (carcinomas papilífero, folicular e de células de Hürthle), que têm bom prognóstico, ao passo que o carcinoma anaplásico é altamente agressivo, e a maioria dos pacientes morre em curto prazo após o diagnóstico. De prognóstico intermediário, o carcinoma medular, originário das células parafoliculares, caracteriza-se pela hiperprodução de calcitonina. A apresentação usual do câncer de tireoide é um bócio nodular atóxico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26:1-133.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S et al.; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol. (Oxf). 2014; 81(Suppl 1):1-122.
3. Bauer AJ. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Endocr Dev. 2014; 26:183-201.
4. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2015; 25:716-59.
5. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid cancer. In: De Groot LJ et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2013.
6. Mazzaferri EL. Managing thyroid microcarcinomas. Yonsei Med J. 2012; 53:1-14.
7. Pelizzo MR, Bernante P, Toniato A et al. Frequency of thyroid carcinoma in a recent series of 539 consecutive thyroidectomies for multinodular goiter. Tumori. 1997; 83:653-5.
8. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. Endocr Pathol. 2006; 17:165-73.
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 2006; 154:787-803.
10. Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:240-64.
11. Maciel RMB. Carcinoma diferenciado da tireoide (papilífero e folicular): diagnóstico e conduta. Arq Brasil Endocrinol Metab. 1998; 42:299-305.
12. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:867-93.
13. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? Hormones (Athens). 2010; 9:103-8.

14. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. Endocr Pract. 2010; 16:468-75.
15. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid. 1999; 9:421-7.
16. Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. Postgrad Med. 2000; 107:113-24.
17. Rogeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. N Engl J Med. 1985; 313:428-36.
18. Schneider PW, Meier DA, Balon H. A clear cell variant of follicular carcinoma presenting as an autonomously functioning thyroid nodule. Thyroid. 2000; 10:269-73.
19. Bhansali A, Jain V, Rajwanshi A et al. Follicular carcinoma in a functioning strumaovarii. Postgrad Med J. 1999; 75:617-8.
20. Boutross-Tadross O, Saleh R, Asa SL. Follicular variant papillary thyroid carcinoma arising in strumaovarii. Endocr Pathol. 2007; 18:182-6.
21. Sturniolo G, Violi MA, Galletti B et al. Differentiated thyroid carcinoma in lingual thyroid. Endocrine. 2016; 51:189-98.
22. Gordini L, Podda F, Medas F et al. Tall cell carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: a case report. Ann Med Surg (Lond). 2015; 4:129-32.
23. Kim JG. Molecular pathogenesis and targeted therapies in well-differentiated thyroid carcinoma. Endocrinol Metab (Seoul). 2014; 29:211-6.
24. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7:569-80.
25. Buffet C, Groussin L. Molecular perspectives in differentiated thyroid cancer. Ann Endocrinol (Paris). 2015; 76(1 Suppl 1):1S8-15.
26. Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK et al. TERT promoter mutations in thyroid cancer. Horm Cancer. 2016; 7:165-77.
27. Hay ID, Bergstralh, Goellner JR et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery. 1993; 114:1050-8.
28. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994; 97:418-28.
29. Witt RL. Initial surgical management of thyroid cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2008; 17:71-91.
30. Moura E, Campos R, Vilar L et al. Carcinoma folicular da tireoide com menos de 1 cm – diagnóstico com metástase a distância. Arq Brasil Endocrinol Metab. 1996; 40(Suppl 2):S143.
31. De Groot LJ, Kaplan EL, Shukla MS et al. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:2946-53.
32. Alwaheeb S, Ghazarian D, Boerner SL et al. Cutaneous manifestations of thyroid cancer: a report of four cases and review of the literature. J Clin Pathol. 2004; 57:435-8.
33. Shah DH, Samuel AM. Metastasis to the liver in well-differentiated carcinoma of the thyroid. Thyroid. 1996; 6:607-11.
34. Paparel P, Tatou E, Krause D et al. Adrenal metastasis from follicular thyroid carcinoma with intracardiac thrombus. Prog Urol. 2004; 14:203-4.
35. Simon N, Quyyumi SA, Rothman JG. Follicular thyroid cancer presenting as a sellar mass: case report and review of the literature. Endocr Pract. 2004; 10:62-6.
36. Salvatori M, Saletnich I, Rufini V et al. Severe thyrotoxicosis due to functioning pulmonary metastases of well-differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 1998; 39:1202-7.
37. Ikejiri K, Furuyama M, Muranaka T et al. Carcinoma of the thyroid manifested as hyperthyroidism caused by functional bone metastasis. Clin Nucl Med. 1997; 22:227-30.
38. Guglielmi R, Pacella CM, Dottorini ME et al. Severe thyrotoxicosis due to hyperfunctioning liver metastasis from follicular carcinoma: treatment with (131)I and interstitial laser ablation. Thyroid. 1999; 9:173-7.
39. Yunta PJ, Ponce JL, Prieto M et al. Solitary adrenal gland metastasis of a follicular thyroid carcinoma presenting with hyperthyroidism. Ann Endocrinol (Paris). 2001; 62:226-9.
40. Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:55-62.
41. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. JAMA Oncol. 2016; 2:1023-9.
42. Rosario PW, Mourão GF. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a review for clinicians. Endocr Relat Cancer. 2019; 26:259-66.
43. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP et al. Change in diagnostic criteria for noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features. JAMA Oncol. 2018; 4:1125-6.
44. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G et al. (Eds.). WHO classification of tumours of endocrine organs. International agency for research on cancer (IARC); 2017.
45. Parente DN, Kluijfhout WP, Bongers PJ et al. Clinical safety of renaming encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: is NIFTP truly benign?. World J Surg. 2018; 42:321-6.
46. Mitchell AL, Gandhi A, Scoot-Coombes D et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016; 130:S150-60.
47. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2014; 58:667-700.
48. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015; 25:567-610.
49. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP et al. Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61:299-310.
50. Mazeh H, Orlev A, Mizrahi I et al. Concurrent medullary, papillary, and follicular thyroid carcinomas and simultaneous Cushing's syndrome. Eur Thyroid J. 2015; 4:65-8.

51. Marx SJ, Wells S Jr. Multiple endocrine neoplasia. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. (Eds.). Williams textbook of endocrinology. 12. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. pp. 1728-67.
52. Puñales MK, Graf H, Gross JL et al. RET codon 634 mutations in multiple endocrine neoplasia type 2: variable clinical features and clinical outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2644-9.
53. Yanardag H, Tetikkurt C, Tetikkurt S. Synchronous lung and liver metastases from medullary thyroid carcinoma. Can Respir J. 2003; 10:39-41.
54. Redleaf MI, Bauman NM, Robinson RA et al. Medullary carcinoma of the thyroid metastatic to the temporal bone. J Laryngol Otol. 1995; 109:1200-3.
55. Pitale SU, Melian E, Thomas C et al. Brain metastases from medullary thyroid carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2A. Thyroid. 1999; 9:1123-5.
56. Jee MS, Chung YI, Lee MW et al. Cutaneous metastasis from medullary carcinoma of thyroid gland. Clin Exp Dermatol. 2003; 28:670-1.
57. Maroto P, Bellet M, Cruz F et al. A woman with a unilateral adrenal mass. The adrenal metastasis of a medullary carcinoma of the thyroid. Rev Clin Esp. 1995; 195:847-8.
58. Kiely N, Williams N, Wilson G et al. Medullary carcinoma of the thyroid metastatic to breast. Postgrad Med J. 1995; 71:744-5.
59. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotropic hormone) syndrome. Thyroid. 2014; 24:1062-6.
60. Costante G, Meringolo D, Durante C et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:450-5.
61. Mian C, Perrino M, Colombo C et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1656-64.
62. Papadakis G, Keramidas I, Triantafillou E et al. Association of basal and calcium-stimulated calcitonin levels with pathological findings after total thyroidectomy. Anticancer Res. 2015; 35:4251-8.
63. Rosario PW, Calsolari MR. Basal serum calcitonin, after calcium stimulation, and in the needle washout of patients with thyroid nodules and mild or moderate basal hypercalcitoninemia. Horm Metab Res. 2017; 49:129-34.
64. Cohen R, Campos JM, Salaun C et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:919-22.
65. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ et al. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2029-34.
66. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S et al. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. Arch Surg. 2007; 142:289-93.
67. Guesgen C, Willms A, Zwad A et al. Investigation of factors potentially influencing calcitonin levels in the screening and follow-up for medullary thyroid carcinoma: a cautionary note. BMC Clin Pathol. 2013;13:27.
68. Scheuba C, Kaserer K, Moritz A et al. Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. Endocr Relat Cancer. 2009; 16:243-53.
69. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:515-9.
70. Sabia R, Wagner M, Susa K et al. Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease on hemodialysis in reference to parathyroidectomy. Kidney Int. 2006; 70:2014-20.
71. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:515-9.
72. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. Endocr Pract. 2013; 19:920-7.
73. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M et al. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review. Diagn Cytopathol. 2016; 44:45-51.
74. Shah SS, Faquin WC, Izquierdo R et al. FNA of misclassified primary malignant neoplasms of the thyroid: impact on clinical management. Cytojournal. 2009; 6:1.
75. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80:135-40.
76. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2012; 22:1104-39.
77. Polistena A, Monacelli M, Lucchini R et al. Thyroid anaplastic carcinoma: the impact of multimodality treatment on survival. The experience of a referral center for endocrine surgery. Minerva Chir. 2014; 69:261-9.
78. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000-2019. JAMA Oncol. 2020 Aug 6 [Online ahead of print]
79. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT et al. Anaplastic thyroid cancer. Metab Clin North Am. 2008; 37:525-38.
80. Oppenheim A, Miller M, Anderson GH Jr et al. Anaplastic thyroid cancer presenting with hyperthyroidism. Am J Med. 1983; 75:702-4.
81. Iwai H, Ohno Y, Aoki N. Anaplastic thyroid carcinoma with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM): an autopsy case report. Endocr J. 2004; 51:303-10.
82. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC research consortium of Japan cohort study of 677 patients. World J Surg. 2012; 36:1247-54.
83. Ursino S, Fiorica F, Stefanelli A. Anaplastic thyroid cancer: a case report of a long term survival patient and review of literature data. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18:1368-72.

84. Widder S, Pasieka JL. Primary thyroid lymphomas. Curr Treat Options Oncol. 2004; 5:307-13.
85. Alzouebi M, Goepel JR, Horsman JM et al. Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre. Int J Oncol. 2012; 40:2075-80.
86. Giuffrida D, Ferrau F, Pappalardo A et al. Metastasis to the thyroid gland: a case report and review of the literature. J Endocrinol Invest. 2003; 26:560-3.
87. Wood K, Vini L, Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden experience. Eur J Surg Oncol. 2004; 30:583-8.
88. Azar AR, Weynand B, Daumerie C et al. Metastatic liposarcoma of the thyroid gland. Br J Radiol. 2003; 76:750-2.
89. Poon D, Toh HC, Sim CS. Two case reports of metastases from colon carcinoma to the thyroid. Ann Acad Med Singapore. 2004; 33:100-2.
90. Hacker U, Lenz G, Brehm G et al. Metastasis of a rectal adenocarcinoma to the thyroid gland: diagnostic and therapeutic implications. Anticancer Res. 2003; 23:4973-6.
91. Koo HL, Jang J, Hong SJ et al. Renal cell carcinoma metastatic to follicular adenoma of the thyroid gland. A case report. Acta Cytol. 2004; 48:64-8.
92. Masuda T, Fukuya T, Ono M et al. Thyroid metastasis from hepatocellular carcinoma as an initial presentation: a case report. Radiat Med. 2001; 19:43-6.
93. Haraguchi S, Hioki M, Yamashita K et al. Metastasis to the thyroid from lung adenocarcinoma mimicking thyroid carcinoma. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 52:353-6.
94. Cherk MH, Moore M, Serpell J et al. Metastatic colorectal cancer to a primary thyroid cancer. World J Surg Oncol. 2008; 6:122.

25

Carcinoma Diferenciado de Tireoide | Tratamento e Seguimento

Denise Momesso • Fernanda Vaisman

INTRODUÇÃO

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é a neoplasia endócrina mais comum, representando o tumor de cabeça e pescoço mais frequente na população geral. Atualmente, está sendo observado aumento na incidência global de CDT, particularmente de carcinoma papilífero, com predomínio de novos casos diagnosticados de tumores pequenos e localizados.[1-3] Esse aumento na incidência de CDT é multifatorial, relacionado principalmente com o aumento da detecção devido ao amplo uso da ultrassonografia de tireoide e outros exames de imagem. Entretanto, as evidências atuais sugerem haver um aumento real da ocorrência dessa neoplasia, fato relacionado com o melhor reconhecimento de subtipos histológicos, à exposição a fatores de risco conhecidos (radiação ionizante, conteúdo de iodo da dieta, obesidade, resistência insulínica, fatores genéticos, disruptores endócrinos) e possivelmente, também, a fatores de risco desconhecidos.[3-6]

O CDT (carcinoma papilífero e carcinoma folicular) caracteriza-se por manter algumas das propriedades do tireócito normal, como a captação de iodeto e a síntese e secreção de tireoglobulina (Tg).[3-6] A Tg é uma iodoglicoproteína específica do tecido tireoidiano e é útil como marcador tumoral durante o seguimento. Tanto o carcinoma papilífero quanto o folicular apresentam variantes que se diferenciam não somente com relação às características histológicas, mas também quanto à agressividade tumoral.[7] As variantes mais agressivas e indiferenciadas podem perder a capacidade de captar iodo e/ou produzir Tg.[3]

O comportamento biológico do CDT pode variar consideravelmente. O prognóstico, em geral, é favorável, com elevada sobrevida livre de doença na maioria dos casos diagnosticados em estágio inicial com risco baixo ou intermediário. De fato, a mortalidade tem se mantido estável nos CDT de baixo risco, entretanto se observa uma tendência ao aumento da mortalidade nos casos avançados. Ademais, alguns tumores podem apresentar prognóstico desfavorável, com doença persistente ou mesmo recorrência que pode se manifestar após muitos anos, sendo importante o acompanhamento a longo prazo.[4-6]

Atualmente, existe um interesse crescente na individualização no manejo do CDT com base nas estratificações de risco, com o objetivo de definir tratamentos e acompanhamentos individualizados. A preocupação reside em instituir a melhor estratégia terapêutica a fim de reduzir a morbimortalidade e evitar o tratamento em excesso com seus possíveis efeitos colaterais. Dessa forma, pacientes com tumores agressivos e de alto risco são submetidos a tratamentos e acompanhamento mais intensivos, enquanto aqueles com tumores de baixo risco recebem estratégias de tratamento e acompanhamento mais conservadoras.[8-11]

ESTRATIFICAÇÕES INICIAIS DE RISCO

As estratificações iniciais de risco são baseadas em dados clínicos, cirúrgicos, histopatológicos, tumorais e moleculares presentes ao diagnóstico, e proporcionam estimativas dos riscos iniciais de morte e de recorrência/persistência tumoral. As estratificações iniciais de risco são importantes para o planejamento do tratamento e do acompanhamento iniciais, permitindo definir extensão cirúrgica e indicação de terapias adjuvantes (radioiodoterapia e terapia supressiva com levotiroxina).[9-11]

Estadiamento pelo sistema TNM do AJCC/UICC. O sistema TNM (*tumor-node-metastasis*) do American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) (Quadros 25.1 e 25.2), recentemente

atualizado, é o estadiamento mais amplamente utilizado na estratificação de risco inicial pós-operatória como preditor de risco de morte por câncer de tireoide.[12,13] Em sua 8ª edição (2018), as principais modificações foram: alteração da idade de corte para 55 anos;[14,15] retirada na definição de T3, a presença de extensão extratireoidiana mínima detectada apenas na histologia; subdivisão da categoria T3 em T3a (compreendendo tumores maiores do que 4,0 cm confinados à tireoide) e T3b (tumores de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana para musculatura); reclassificação dos linfonodos nível VII como linfonodos centrais (N1a); definição das categorias N0a na ausência de evidências citológicas ou histopatológicas de metástases linfonodais regionais e N0b na ausência de evidência clínica ou radiológica de linfonodos acometidos nas avaliações de rotina pré e pós-operatórias (exame clínico, exames de imagem e achados intraoperatórios, não sendo necessária confirmação histopatológica em todos os casos).[12,13] O sistema TNM é importante preditor do risco de morte, mas não é um bom preditor de risco de recorrência/persistência tumoral.[16] A sobrevida estimada para os estádios I, II, III e IV, pela 8ªedição, é de 98 a 100%, 85 a 95%, 60 a 77% e < 50%, respectivamente.[14]

Quadro 25.1 Sistema TNM do AJCC/UICC para estadiamento do carcinoma diferenciado de tireoide (8ª edição).

Tumor primário (T)

- Tx: tumor primário não pode ser acessado
- T0: sem evidências de tumor primário
- T1a: tumor ≤ 1,0 cm limitado à tireoide
- T1b: tumor > 1,0 e ≤ 2,0 cm limitado à tireoide
- T2: tumor > 2,0 e ≤ 4,0 cm limitado à tireoide
- T3a: tumor > 4,0 cm limitado à tireoide
- T3b: tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana envolvendo apenas musculatura
- T4a: tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira moderada, incluindo invasão de tecidos moles subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago e/ou nervo laríngeo recorrente
- T4b: tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira avançada, incluindo invasão de fáscia pré-vertebral, artéria carótida e/ou vasos mediastinais

Nota: as categorias T devem ser subdivididas em tumor solitário(s) ou tumor multifocal(m) (o maior foco tumoral definirá a categoria T nos tumores multifocais)

Linfonodos regionais (N)

- Nx: linfonodos não podem ser acessados
- N0a: sem evidências citológicas ou histopatológicas de metástases linfonodais regionais, com 1 ou mais linfonodos benignos confirmados por citopatologia ou histopatologia
- N0b: sem evidências clínicas ou radiológicas de metástases linfonodais locorregionais
- N1a: metástases para linfonodos dos níveis VI e VII (pré-traqueais, paratraqueais, pré-laríngeos, linfonodos de Delphian e/ou mediastinais superiores) unilaterais ou bilateriais
- N1b: metástases para linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou retrofaríngeos

Metástase a distância (M)

- M0: ausência de metástases a distância
- M1: presença de metástases a distância

AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control.

Estratificação de risco de recorrência/persistência tumoral. A fim de avaliar adequadamente o risco de recorrência/persistência tumoral, diferentes estratificações de risco foram desenvolvidas pelas sociedades American Thyroid Association (ATA),[9] Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM),[8] European Society of Endocrinology[17] e Latin American Thyroid Society (LATS).[18] A estratificação de risco mais utilizada na atualidade é a da ATA,[9] que define três categorias de risco: baixo, intermediário e alto (Quadro 25.3). O risco de recorrência/persistência tumoral deve ser individualizado e entendido como uma gradação contínua de risco, considerando-se as características histopatológicas, clínicas e moleculares dos tumores, quando disponíveis, presentes no momento do diagnóstico (Figura 25.1). Estima-se que categorias de risco baixo, intermediário e alto pela ATA estejam associadas a risco de recorrência/persistência de doença estrutural de < 1 a 8%, 10 a 30% e > 40%, respectivamente.[9]

Quadro 25.2 Estadiamento do carcinoma diferenciado de tireoide segundo o sistema TNM do AJCC/UICC (8ª edição).

Estádio	T	N	M
Idade < 55 anos			
I	Qualquer T	Qualquer N	M0
II	Qualquer T	Qualquer N	M1
Idade ≥ 55 anos			
I	T1a, T1b, T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4a	Qualquer N	M0
IVa	T4b	Qualquer N	M0
IVb	Qualquer T	Qualquer N	M1

AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control.

Quadro 25.3 Estratificação de risco da American Thyroid Association (ATA, 2015).

Baixo risco

- Carcinoma papilífero com todas as seguintes características: ausência de metástases locorregionais ou a distância, ressecção tumoral completa, ausência de invasão tumoral a tecidos locorregionais, ausência de histologia agressiva (variantes células altas, variante *hobnail*, células colunares, esclerosante difusa), ausência de invasão vascular, N0 ou N1 com ≤ 5 micrometástases linfonodais < 0,2 cm, ausência de captação de radioiodo fora do leito tireoidiano nos casos que realizaram PCI
- Carcinoma folicular bem diferenciado, intratireoidiano, com invasão capsular mínima e invasão vascular mínima (< 4 focos de invasão vascular)
- Microcarcinoma papilífero de tireoide, intratireoidiano, uni ou multifocal, incluindo os casos com mutação BRAF (quando disponível)

Risco intermediário

- Invasão microscópica do tumor nos tecidos peritireoidianos

- Focos metastáticos em região cervical na PCI após RAI
- Histologia agressiva (variantes células altas, *hobnail*, células colunares, esclerosante difusa)
- Carcinoma papilífero com invasão vascular
- Metástases linfonodais clinicamente evidentes (N1) ou > 5 linfonodos acometidos com < 3,0 cm em suas maiores dimensões
- Microcarcinoma papilífero multifocal com extensão extratireoidiana e mutação BRAF (quando disponível)

Alto risco

- Invasão macroscópica do tumor nos tecidos peritireoidianos (extensão extratireoidiana grosseira)
- Ressecção tumoral incompleta
- Metástases a distância
- Tg sérica pós-operatória sugestiva de metástases
- Metástases linfonodais (N1) com qualquer linfonodo ≥ 3,0 cm
- Carcinoma folicular com invasão vascular extensa (≥ 4 focos de invasão vascular)

PCI: pesquisa de corpo inteiro com ^{131}I; RAI: radioiodoterapia; Tg: tireoglobulina. Adaptado de Haugen et al., 2016.[9]

TRATAMENTO INICIAL

O tratamento inicial do CDT envolve a definição e a indicação do tratamento cirúrgico, da radioiodoterapia, da terapia supressiva com levotiroxina e/ou da vigilância ativa. Os objetivos do tratamento inicial são instituir a melhor estratégia terapêutica a fim de reduzir a morbimortalidade, evitando, todavia, o tratamento em excesso e seus possíveis efeitos colaterais. Para isso, preconiza-se o manejo individualizado e com base nas estratificações de risco.[8,9,17,18]

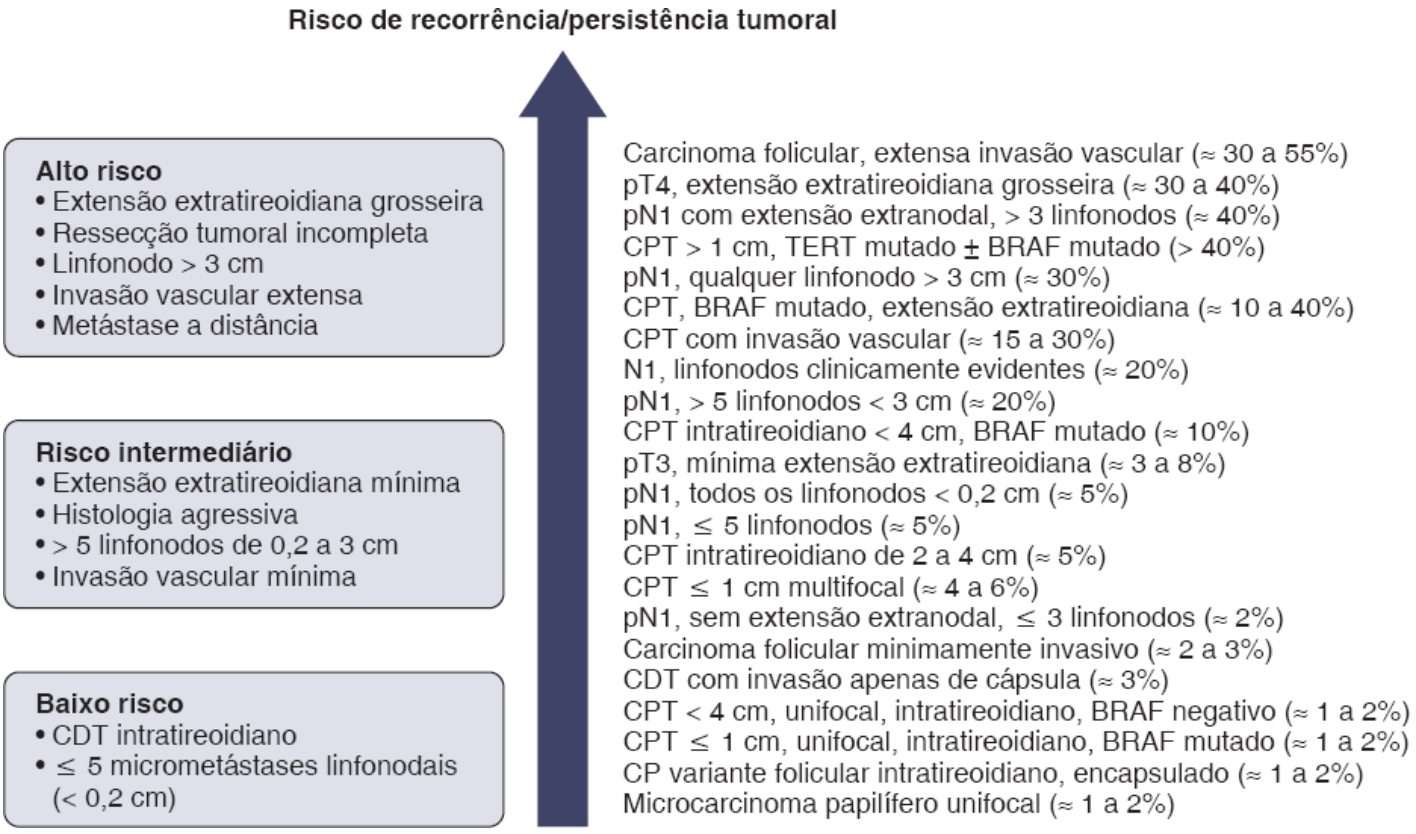


Figura 25.1 Risco de recorrência/persistência de doença estrutural em pacientes sem evidência de doença estrutural após tratamento inicial. CDT: carcinoma diferenciado de tireoide; CPT: carcinoma papilífero de tireoide; CP: carcinoma

papilífero. (Adaptada de Haugen et al., 2016.)[9]

Tratamento cirúrgico

A tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico clássico e habitualmente indicado para o tratamento do CDT. Entretanto, evidências atuais demonstram que alguns casos de CDT de risco baixo e intermediário podem ser submetidos a cirurgias menos extensas com boa resposta ao tratamento e bom prognóstico.[19-26]

As vantagens da tireoidectomia total incluem: evitar reintervenção cirúrgica em casos de tipos histológicos agressivos; assegurar remoção de todos os focos tumorais, uma vez que no carcinoma papilífero de tireoide é comum a presença de multicentricidade, bilateralidade e de focos microscópicos; e permitir negativação da tireoglobulina, facilitando o acompanhamento. A tireoidectomia tem como riscos: lesão do nervo laríngeo recorrente ou nervo laríngeo superior, hipoparatireoidismo transitório ou permanente e lesão vascular de vasos locais. A tireoidectomia subtotal ou lobectomia tem como vantagens o menor risco de complicações cirúrgicas e a menor incidência de hipotireoidismo pós-operatório.[8,9]

Tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico recomendado para grande parte dos casos de CDT, entretanto lobectomia pode ser considerada em alguns casos.[8,9,17,18] De acordo com a ATA, tireoidectomia total deve sempre ser realizada na presença de um ou mais dos seguintes fatores: tumores maiores do que 4,0 cm, extensão extratireoidiana grosseira (T4), metástases linfonodais clinicamente aparentes ou presença de metástase a distância. A lobectomia pode ser considerada suficiente em tumores de baixo risco, com 1,0 a 4,0 cm, sem extensão extratireoidiana, sem acometimento linfonodal (N0) e sem metástases a distância (M0). Lobectomia pode ser indicada para tumores menores de 1,0 cm, unifocais, sem extensão extratireoidiana e sem acometimento linfonodal (T1a N0 M0; microcarcinoma).[9]

Dissecção linfonodal terapêutica está indicada apenas nos casos de CDT com acometimento linfonodal, devendo ser realizado esvaziamento ganglionar completo da(s) cadeia(s) acometida(s).[9] Devido à alta probabilidade de metástases linfonodais em tumores T3 e T4, a dissecção profilática do compartimento central pode ser considerada no carcinoma papilífero com tumor avançado e invasivo, sem linfonodos (LN) clinicamente aparentes; entretanto, esta prática não é recomendada de rotina pela SBEM, sendo mais comum nos países asiáticos.[8,9,17,18]

Ultrassonografia (US) cervical pré-operatória deve ser realizada em todos os pacientes em busca de LN suspeitos, com avaliação dos compartimentos central e laterais.[8,9] O envolvimento linfonodal no CDT pode estar evidente ao diagnóstico em 20 a 50% dos casos. US pré-operatória identifica cerca de metade destes casos, sendo os demais identificados no ato cirúrgico. Aspectos à US de LN suspeitos incluem: aumento do tamanho, ausência de hilo gorduroso (sensibilidade [S] = 100%; especificidade [E] = 29%), alterações císticas (S = 10 a 34%; E = 91 a 100%), microcalcificações (S = 5 a 69%; E = 93 a 100%), formato arredondado (S = 37%; E = 70%), hiperecoicos (S = 30 a 87%; E = 43 a 95%) e vascularização periférica (S = 37%; E = 70%).[27,28] A realização de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) com contraste está indicada no pré-operatório de pacientes com suspeita de doença invasiva e extensa. O uso rotineiro de tomografia por emissão de pósitrons (^{18}F-FDG PET/CT) não está indicado.[9]

Terapia com ^{131}I

A radioiodoterapia ou terapia com iodo radioativo (RAI) pode ser realizada após tireoidectomia total e tem como objetivos: ablação dos remanescentes tireoidianos (visando facilitar o acompanhamento); terapia adjuvante (visando reduzir o risco de recorrência/persistência tumoral pela destruição de possíveis focos tumorais microscópicos); ou tratamento de doença persistente (visando detectar e tratar focos de doença persistente após cirurgia).[9,29] RAI não não deve ser realizada em pacientes submetidos a lobectomia.[9]

A seleção adequada de pacientes para RAI ainda permanece motivo de controvérsias. Preconiza-se que a indicação de RAI após tireoidectomia total deva ser individualizada, considerando as estratificações iniciais de risco e a avaliação pós-operatória.[9,29]

Baixo risco. RAI não está indicada de rotina após tireoidectomia total em CDT de baixo risco. Em pacientes de baixo risco sem evidência de doença após tireoidectomia total, RAI não esteve associada a melhora do prognóstico.[21-23,30-33] RAI pode ser considerada com objetivo de ablação de remanescentes tireoidianos, a fim de facilitar o acompanhamento em pacientes específicos, de acordo com suas características individuais, tumorais, níveis séricos de Tg e rotina de acompanhamento local (disponibilidade de exames e avaliações clínicas periódicas). RAI não está indicada e não deve ser realizada após lobectomia.[9,29]

Risco intermediário. Uso selecionado de RAI deve ser considerado após tireoidectomia total em CDT de risco intermediário, de acordo com as características individuais, tumorais, níveis séricos de Tg e rotina de acompanhamento

local (disponibilidade de exames e avaliações clínicas periódicas).[9,29] Os tumores de risco intermediário apresentam heterogeneidade no prognóstico, e RAI pode ser efetiva em reduzir o risco de recorrência em casos selecionados, principalmente nos tumores de risco intermediário-alto ou com níveis de Tg detectáveis.[9,29,32,34]

Alto risco. RAI está indicada de rotina nos pacientes com CDT de alto risco com tumores captantes de iodo.[9,29] Nestes casos, RAI adjuvante ou terapêutica está associada ao aumento de sobrevida e sobrevida livre de doença.[9,32,34,35]

O Quadro 25.4 descreve as indicações de RAI sugeridas pela ATA de acordo com estratificações iniciais de risco.[9]

A avaliação pós-operatória do *status* da doença é de grande importância na seleção adequada dos pacientes para RAI e deve ser realizada por meio da dosagem de Tg sérica e exames de imagem, como US cervical, cintilografia de tireoide e pesquisa de corpo inteiro (PCI) com ^{131}I ou ^{123}I.[8,9,29]

Os níveis séricos de Tg têm relação com a extensão cirúrgica, o tamanho do remanescente tireoidiano e/ou presença de doença tumoral residual. O nadir da Tg sérica é obtido após 4 semanas da cirurgia, e a dosagem da Tg sérica deve ser realizada idealmente 3 meses após a cirurgia, com período mínimo de 4 a 6 semanas.[36,37] Deve ser considerada a sensibilidade funcional do ensaio utilizado e idealmente usar o mesmo ensaio para acompanhamento. A dosagem de Tg deve ser acompanhada pela dosagem sérica de anticorpos antitireoglobulina (AATg), pois na presença dos mesmos pode haver interferência na determinação da Tg, resultando em valores falsamente baixos nos ensaios imunométricos e falsamente elevados no radioimunoensaio. A dosagem de Tg sérica pode ser realizada em uso de levotiroxina (Tg não estimulada) ou sob estímulo, seja após a administração do hormônio tireoestimulante (TSH) recombinante humano (Thyrogen®), seja durante hipotireoidismo, resultante da suspensão da levotiroxina. A Tg não estimulada tem sido preferida e mais utilizada, devido à melhora da sensibilidade funcional dos ensaios disponíveis e à facilidade de obtenção.[9,36]

A Tg sérica pós-operatória apresenta valor prognóstico e correlação com o risco de recorrência/persistência tumoral. De acordo com os estudos, em sua maioria retrospectivos, os níveis de Tg estimulada pós-operatória < 2 ng/mℓ, entre 2 e 10 ng/mℓ e > 10 ng/mℓ, estiveram associados ao risco de recorrência/persistência de doença de aproximadamente 1 a 3%, 2 a 8% e > 20%, respectivamente.[31,37-49] A Tg não estimulada também demonstrou ser útil; níveis indetectáveis (< 0,2 ng/mℓ) em pacientes de risco baixo e intermediário são associados a risco de recorrência/persistência < 1% em diversas coortes.[50-53] Ademais, existe uma aparente correlação linear, com níveis de Tg não estimulada < 0,2 ng/mℓ e 5 ng/mℓ correspondendo a Tg estimulada < 2,0 ng/mℓ e de aproximadamente 10 ng/mℓ, respectivamente.[54] O valor preciso de Tg pós-operatória que deve ser utilizada para definir a indicação de RAI permanece controverso.[9,29] Os estudos demonstram que pacientes de risco baixo ou intermediário com Tg pós-operatória indetectável e Tg estimulada < 1,0 ng/mℓ não apresentam benefícios com RAI.[33,38,42,50-53] Por outro lado, pacientes com níveis de Tg elevados podem se beneficiar da RAI.[9]

Quadro 25.4 Indicações de radioiodoterapia (RAI) em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de acordo com as diretrizes de 2016 da American Thyroid Association (ATA).

Estratificação de risco da ATA e do sistema TNM	Descrição	Indicação de RAI de rotina
Baixo risco T1a N0 M0	Tumor ≤ 1,0 cm (uni ou multifocal)	Não
Baixo risco T1b, T2 N0 M0	Tumor 1,0 a 4,0 cm	Não
Baixo risco T3a N0 M0	Tumor > 4,0 cm limitado à tireoide	• Não indicada na maioria dos casos • Considerar na presença de outros fatores de risco e idade avançada

Risco baixo-intermediário T3b N0 M0	Invasão extratireoidiana microscópica envolvendo apenas a musculatura	• Não indicada em tumores pequenos ou com base apenas em invasão microscópica • Considerar o tamanho do tumor
Risco intermediário T1-3 (com histologia agressiva) N0-1 M0	Histologia agressiva (células altas, esclerosante difusa, insular)	Considerar
Risco baixo-intermediário T1-3 N1a M0	Metástase linfonodal em compartimento central (níveis VI e VII)	• Considerar idade do paciente, número e tamanho de linfonodos acometidos • Não indicada na presença de ≤ 5 micrometástases (< 0,2 cm) linfonodais (baixo risco) • Indicada na presença de extensão extranodal ou linfonodos metastáticos ≥ 3,0 cm • Idade ≥ 55 anos favorece a RAI
Risco baixo-intermediário T1-3 N1b M0	Metástase linfonodal em compartimentos lateral e/ou mediastinais (níveis I, II, III, IV ou V)	• Considerar • Indicada, em geral • Não indicada na presença de ≤ 5 micrometástases (< 0,2 cm) linfonodais (baixo risco) • Indicada na presença de extensão extranodal ou linfonodos metastáticos ≥ 3,0 cm • Idade ≥ 55 anos favorece a RAI
Alto risco N1	Linfonodos metastáticos ≥ 3,0 cme/ou extensão extranodal	Sim
Alto risco T4	Extensão extratireoidiana grosseira	Sim
Alto risco M1	Metástase a distância	Sim

Adaptado de Haugen et al., 2016.[9]

A US da região cervical tem como objetivo avaliar presença de remanescentes extensos e/ou presença locorregional em leito tireoidiano ou linfonodos cervicais.[9,29] US cervical apresenta alta sensibilidade, porém baixa especificidade, sendo comuns achados inespecíficos, principalmente quando o exame é realizado próximo à cirurgia. Por isso, US deve idealmente ser realizada após 3 meses do tratamento cirúrgico inicial, podendo ser feita antes em pacientes que apresentem alterações significativas no exame clínico.[55,56] A presença de remanescentes tireoidianos extensos e/ou persistência de

doença tumoral locorregional pode indicar a necessidade de nova intervenção cirúrgica antes da RAI.[9] A PCI diagnóstica com $^{131}I^{1}$ou ^{123}I pré-RAI pode ser considerada no CDT de alto risco ou risco intermediário-alto, além de casos em que o *status* da doença tumoral não possa ser corretamente avaliado por meio dos dados disponíveis do exame histopatológico e/ou dos exames complementares. A PCI diagnóstica deve idealmente utilizar ^{123}I, devido ao menor risco de interferência com captação do iodo da RAI, e ser acompanhada de SPECT-CT.[9]

A atividade de iodo administrada deve considerar o objetivo primário da RAI, a estratificação de risco do paciente e os níveis séricos de Tg. Dois estudos prospectivos demonstraram, em pacientes com CDT de baixo risco, que a eficácia da ablação foi semelhante com atividades de 30 mCi e 100 mCi.[57,58] e que não houve maior necessidade de novos tratamentos ou risco de recorrência com uso de baixa dose durante 5 anos de acompanhamento.[52,59] Dessa forma, nos poucos pacientes de baixo risco e para os de risco intermediário com indicação de RAI para ablação de remanescentes tireoidianos, recomenda-se a administração de baixa atividade, com doses de 30 mCi. Entretanto, atividades mais elevadas podem ser consideradas na presença de fatores de risco (doses de 30 a 100 mCi). Para terapia adjuvante em pacientes de risco intermediário ou alto, recomenda-se a individualização da dose com administração de 100 a 150 mCi. Para tratamento de metástases a distância em pacientes de alto risco, recomenda-se a administração de atividades mais elevadas, com doses de 100 a 200 mCi (Figura 25.2).[9,29,33]

O preparo para RAI envolve dieta pobre em iodo por 1 a 2 semanas e exames para afastar gestação em mulheres na idade fértil. RAI só deve ser realizada 3 a 6 meses após a realização de exames com contraste iodado. Medidas de radioproteção devem ser aplicadas em todos os pacientes. Internação em quarto terapêutico é necessária com administração de atividades > 50 mCi. RAI deve ser realizada com TSH elevado (TSH > 30 mUI/ℓ), o que pode ser obtido com hipotireoidismo pela suspensão da levotiroxina por 3 a 4 semanas, ou pelo uso do TSH recombinante humano (hrTSH). O hrTSH deve ser administrado em duas doses de 0,9 mg, 48 e 24 horas antes da administração da dose. Para fins prognósticos, devem ser dosados Tg e AATg estimulados (em vigência de TSH elevado) antes da RAI. Cintilografia com PCI deve ser realizada em todos os pacientes 5 a 10 dias após realização de RAI, com os objetivos de detectar as áreas de captação do ^{131}I e diagnosticar possíveis metástases locorregionais e/ou a distância.[9]

A RAI é um tratamento geralmente seguro, entretanto pode apresentar efeitos adversos potencialmente graves (p. ex., aplasia medular, fibrose pulmonar e tumor secundário), mais frequentes com doses acumuladas > 600 mCi. Complicações precoces e, em geral, transitórias incluem sialodenite, xerostomia, xeroftalmia, alterações gastrintestinais, supressão de medula óssea e lesão gonadal. Complicações tardias e raras são tumor secundário, aplasia de medula, fibrose pulmonar e efeitos genéticos. É importante orientar os pacientes sobre a necessidade de evitarem concepção por 6 a 12 meses para as mulheres e 3 meses para os homens. A RAI está contraindicada na gestação, e todas as mulheres em idade fértil devem ter um exame de gravidez negativo antes de tomarem o ^{131}I.[9,60,61]

Terapia supressiva com levotiroxina

A terapia supressiva com levotiroxina tem como racional a realização de reposição de levotiroxina, com o objetivo de reduzir o TSH, evitando potencial estímulo do TSH ao crescimento tumoral.[9,62] Nos pacientes com tumores de alto risco, avançados e/ou metastáticos, a terapia supressiva com levotiroxina atua como terapia-alvo, reduzindo a progressão tumoral e melhorando o prognóstico. Por outro lado, em pacientes de baixo risco, não foram demonstrados benefícios prognósticos.[62-67] Dessa forma, a indicação de terapia supressiva com levotiroxina e os níveis de supressão do TSH devem ser individualizados de acordo com as estratificações de risco.[9]

Na *fase inicial*, a indicação de terapia supressiva com levotiroxina baseia-se na estratificação inicial de risco da ATA:[9]

- CDT de alto risco: recomendada supressão completa, mantendo níveis de TSH < 0,1 mUI/ℓ
- CDT de risco intermediário: recomendada supressão leve, mantendo níveis de TSH entre 0,1 e 0,5 mUI/ℓ
- CDT de baixo risco: não recomendada terapia supressiva com levotiroxina, mantendo níveis de TSH entre 0,5 e 2,0 mUI/ℓ.

No *manejo a longo prazo*, os alvos de TSH devem considerar as estratificações dinâmicas de risco e os potenciais efeitos adversos da terapia supressiva com levotiroxina, conforme descrito no Quadro 25.5. Pacientes de alto risco e resposta excelente ao tratamento podem permanecer com TSH de 0,1 a 0,5 mUI/ℓ por no mínimo 5 anos, enquanto aqueles com resposta indeterminada ou incompleta devem permanecer com TSH < 0,1 mUI/ℓ por tempo indeterminado. Nos pacientes de riscos intermediário e baixo com resposta excelente ao tratamento, não há indicação de supressão de TSH; já naqueles com resposta estrutural incompleta, está indicada supressão de TSH; enquanto níveis variáveis de TSH são indicados na presença de resposta indeterminada ou bioquímica incompleta.[9]

Os riscos a longo prazo da terapia supressiva com levotiroxina estão relacionados com o osso (perda de massa óssea, osteoporose) e com o sistema cardiovascular (arritmias, taquicardia, fibrilação atrial). Mulheres na pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal, indivíduos acima de 60 anos ou com osteoporose estão sob maior risco de efeitos adversos ósseos. Indivíduos com taquicardia, idade > 60 anos e fibrilação atrial estão sob maior risco de eventos adversos cardiovasculares.[9,62,68,69]

Vigilância ativa para microcarcinoma papilífero de tireoide de baixo risco

O microcarcinoma papilífero, definido como tumor ≤ 1,0 cm, apresenta bom prognóstico na maioria dos casos.[20,21,70] Ademais, são tumores frequentemente encontrados em necropsias de pacientes com óbito de causa não relacionada à tireoide ou em pacientes submetidos a tireoidectomia por doenças benignas da tireoide.[71-73] Estima-se que a prevalência de microcarcinoma papilífero em exames de ultrassonografia de tireoide de pacientes assintomáticos, sem alterações à palpação, sem história familiar ou fatores de risco para CDT seja de 1,2%.[74]

Todos esses fatores mostram que a progressão do microcarcinoma papilífero para estágio clinicamente manifesto ocorre em uma minoria dos casos e que a grande maioria desses tumores tem um comportamento indolente.

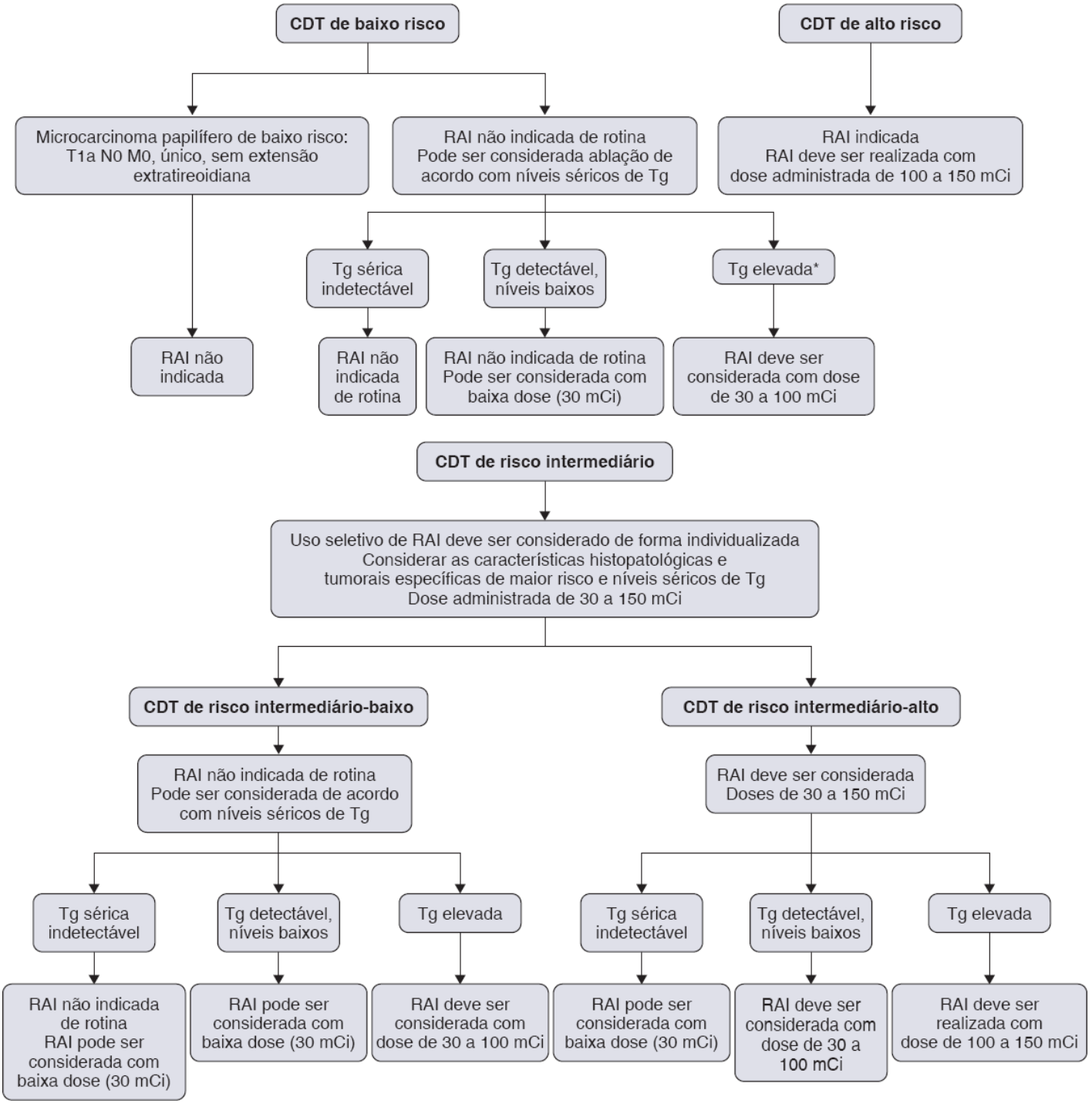


Figura 25.2 Sugestão de fluxograma para indicação de radioiodoterapia (RAI) em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) de acordo com a estratificação inicial de risco da American Thyroid Association e os níveis séricos de tireoglobulina (Tg). Considerar AATg negativo e ultrassonografia sem evidências de doença estrutural em região cervical e/ou captação de iodo em exame cintilográfico.

Tratamento minimalista com vigilância ativa tem sido proposto em casos de microcarcinoma papilífero de baixo risco e consiste no acompanhamento clínico sem realização de cirurgia imediata.[9,10,70,75] A vigilância ativa foi inicialmente proposta no Japão[76-78] e atualmente vem sendo realizada em diferentes países.[77-82] Considerando um total de 2.480 pacientes com tumores de 1,0 a 1,5 cm, únicos, sem extensão extratireoidiana e sem acometimento linfonodal, submetidos a vigilância ativa em diferentes centros, os seguintes desfechos foram observados durante o acompanhamento: crescimento tumoral > 3 mm em 5,2% (3,6 a 8,4%) dos casos; acometimento linfonodal em 1,0% (0 a 1,5%) dos casos; não foram observados metástase a distância ou óbito. Ademais, os pacientes submetidos à tireoidectomia apresentaram resposta excelente ao tratamento. Dessa forma, o tratamento minimalista com vigilância ativa nos microcarcinomas papilíferos de baixo risco adequadamente selecionados mostrou ser seguro e apresentar ótimos desfechos.[70,76-84]

A vigilância ativa pode ser uma opção terapêutica para pacientes com microcarcinoma papilífero (tumor < 1,0 cm) de baixo risco, T1a N0 M0, e que atenda aos critérios de elegibilidade descritos no Quadro 25.6.[9,10,70,75] Para identificação de pacientes candidatos ao tratamento minimalista, devem ser consideradas as características tumorais presentes na US (tamanho tumoral, localização, velocidade de crescimento, presença de extensão extratireoidiana, metástases linfonodais); as características do paciente (idade, preferências pessoais, comorbidades, suporte familiar e da equipe de profissionais de saúde); e as características da equipe de profissionais de saúde (disponibilidade de exame de imagem, time multiprofissional, experiência com manejo minimalista), conforme descrito no Quadro 25.6.[6,9-11,75]

Quadro 25.5 Alvos de hormônio tireoestimulante (TSH) no manejo a longo prazo do carcinoma diferenciado da tireoide de acordo com estratificação de risco da American Thyroid Association, estratificação dinâmica de risco e risco de efeitos adversos da supressão do TSH.

Fatores de risco para efeitos adversos da supressão do TSH	Resposta excelente ao tratamento	Resposta indeterminada	Resposta bioquímica incompleta*	Resposta estrutural incompleta
Fatores de risco ausentes	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco:** TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	Baixo risco: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Risco intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	Baixo risco: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Risco intermediário:* TSH < 0,1 mUI/ℓ	TSH < 0,1 mUI/ℓ
Menopausa	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco:** TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	Baixo risco: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Risco intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	TSH < 0,1 mUI/ℓ
Taquicardia	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ	Baixo risco: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	TSH < 0,1 mUI/ℓ

	Alto risco:** TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	• Risco intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	
Osteopenia	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco:** TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	Baixo risco: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ • Risco intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	TSH < 0,1 mUI/ℓ
Idade > 60 anos	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco:** TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	TSH < 0,1 mUI/ℓ
Osteoporose	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco:** TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	TSH < 0,1 mUI/ℓ
Fibrilação atrial	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco:** TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco: TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ	Risco baixo-intermediário: TSH 0,5 a 2,0 mUI/ℓ Alto risco: TSH < 0,1 mUI/ℓ	TSH 0,1 a 0,5 mUI/ℓ

*Alvos de TSH podem ser diferentes de acordo com os níveis séricos e a curva da tireoglobulina (Tg). Considerar maior supressão do TSH na presença de curva de Tg ascendente. Considerar menor supressão de TSH na presença de baixos níveis de Tg estáveis ou em queda. **Período mínimo de 5 anos. TSH 0,5 mUI/ℓ representa o limite inferior de normalidade do ensaio para dosagem de TSH sérico e pode variar dependendo do ensaio utilizado.

A vigilância ativa envolve a realização de exame clínico, monitoramento de TSH e US de tireoide e região cervical. US deve ser realizada com intervalo mínimo de 6 meses no primeiro ano e, em seguida, anualmente ou em intervalos menores, de acordo com os achados. A US tem como objetivos avaliar: dimensões e volume tumoral, surgimento de novos nódulos suspeitos, presença de linfonodos suspeitos, extensão extratireoidiana, relação do tumor com a traqueia e nervo laríngeo recorrente.[10,70,75] Terapia com levotiroxina para manter TSH entre 0,5 e 2,0 mUI/ℓ está recomendada para pacientes com TSH > 4,0 mUI/ℓ e pode ser indicada para pacientes com idade < 65 anos e TSH entre 2,5 e 4,0 mUI/ℓ.[70] Tireoidectomia deve ser indicada na presença de rápido crescimento tumoral (aumento de 100% do volume ou maior do que 3 mm em diâmetro); invasão direta de estruturas extratireodianas; presença de metástase ganglionar ou a distância; em pacientes que não preencham mais critérios descritos como ideal ou apropriado; ou devido ao desejo do paciente. É importante que

pacientes em vigilância ativa compreendam a necessidade de manter o acompanhamento, a adesão ao tratamento e a possibilidade de intervenção cirúrgica futura na presença de indicação clínica.[10,70,75]

ACOMPANHAMENTO E MANEJO A LONGO PRAZO

Na última década, foram desenvolvidos diversos modelos de estratificação de risco com o intuito de predizer o comportamento do tumor, sua agressividade, o risco de recorrência/persistência de doença tumoral após tratamento específico e/ou o risco de morte pelo tumor.[10-13,50,85-92] Esses modelos enfatizam a importância da estratificação dinâmica de risco, que permite a modificação contínua do risco mediante a incorporação de dados disponíveis ao longo do acompanhamento, a fim de guiar estratégias terapêuticas e acompanhamento a longo prazo.[9-11]

As estratificações iniciais de risco são avaliações estáticas de risco baseadas nos dados clínicos presentes ao diagnóstico e são importantes para definição do manejo inicial do CDT. Entretanto, o risco individual do paciente pode modificar-se ao longo do tempo, dependendo do comportamento biológico do tumor e da resposta ao tratamento inicial. As estratificações dinâmicas de risco permitem a modificação contínua do risco e do prognóstico ao longo do acompanhamento por meio da incorporação da resposta ao tratamento e de novos dados clínicos obtidos durante o acompanhamento, como modificações dos níveis séricos de Tg e anti-Tg e resultados de exames de imagem anatômicos, funcionais e/ou híbridos.[9-11]

A estratificação dinâmica de risco com base na resposta ao tratamento define quatro categorias:[9]

- Resposta excelente ao tratamento: corresponde a ausência de evidências clínicas, bioquímicas ou estruturais de doença tumoral
- Resposta bioquímica incompleta: presença de Tg anormalmente elevada e/ou Tg em ascensão e/ou anticorpos anti-Tg em ascensão e ausência de evidências de doença estrutural nos exames de imagem

Quadro 25.6 Critérios de elegibilidade para vigilância ativa em pacientes com microcarcinoma papilífero.

Estratificação de risco	Achados clínicos e tumorais	Características do paciente	Características do time de profissionais de saúde
Ideal (canditado a vigilância ativa)	• Nódulo único • Margens bem definidas • Envolto por 2 mm ou mais de tecido tireoidiano normal • Sem evidência de extensão extratireoidiana • Estabilidade à US • Ausência de linfonodos suspeitos (N0) • Ausência de metástase a distância (M0)	• Idade ≥ 60 anos • Aceita vigilância ativa • Compreende que a cirurgia pode ser necessária no futuro • Adere ao acompanhamento • Comorbidades graves	• Time multiprofissional experiente • US de alta qualidade • Coleta prospectiva de dados • Programa estruturado a fim de garantir acompanhamento correto
Apropriado (pode ser considerada vigilância ativa)	• Multifocalidade • Localização subcapsular • Sem evidência de extensão extratireoidiana	• Idade entre 18 e 59 anos • História familiar de carcinoma papilífero • Deseja engravidar	• Endocrinologista e cirurgião experientes • US confiável e disponível de rotina

	• Distante do nervo laríngeo recorrente e da traqueia • US com achados que podem dificultar acompanhamento (tireoidite, linfonodos não suspeitos, nódulos císticos e/ou de aspecto benigno)		
Inapropriado	• Citologia agressiva na PAAF • Localização subcapsular ou próximo ao nervo laríngeo recorrente • Extensão extratireoidiana • Invasão de nervo laríngeo recorrente ou traqueia • Metástase linfonodal (N1) • Metástase a distância (M1) • US com evidência de crescimento tumoral ≥ 3 mm ou de 100% do volume	• Idade < 18 anos • Não aceita vigilância ativa • Baixa probabilidade de aderir ao acompanhamento	• US não disponível de rotina • Pouca experiência da equipe de profissionais de saúde no manejo de câncer de tireoide

US: ultrassonografia. PAAF: punção aspirativa por agulha fina. Adaptado de Tuttle e Alzahrani, 2019;[10] Brito et al., 2016.[75]

- Resposta estrutural incompleta: presença de recorrência/persistência tumoral locorregional ou metástase a distância
- Resposta indeterminada ao tratamento: corresponde a achados bioquímicos e/ou estruturais em exames de imagem não específicos, que não permitem classificação em malignos ou benignos.

Os critérios clínicos para as diferentes categorias estão descritos no Quadro 25.7. A estratificação dinâmica de risco é altamente dependente dos níveis séricos de Tg, sendo, portanto, estabelecidos diferentes pontos de corte para pacientes submetidos a tireoidectomia total e RAI, tireoidectomia total sem RAI ou lobectomia.[9-11]

Estratificação dinâmica de risco com base na resposta ao tratamento com tireoidectomia total e radioiodoterapia. Para o acompanhamento do CDT submetido a tireoidectomia total e RAI, devem ser realizadas 6 a 12 meses após tratamento inicial: dosagem de níveis séricos de Tg, de AATg e US cervical. A Tg não estimulada tem sido preferida e mais utilizada, devido à melhora da sensibilidade funcional dos ensaios disponíveis e à facilidade de obtenção. O uso da Tg estimulada (em hipotireoidismo ou com TSH recombinante) pode ser considerado em casos individualizados de pacientes com risco alto ou intermediário-alto. A PCI diagnóstica (com 3 a 5 mCi) não está recomendada de rotina, podendo ser realizada 9 a 12 meses após o tratamento inicial no CDT de alto risco. Outros exames de imagem são realizados de forma individualizada. TC de tórax pode ser considerada no CDT de alto risco com Tg elevada (em geral > 10 ng/mℓ) em busca de metástases pulmonares. RM de crânio, RM óssea, TC ou RM de abdome, em busca de metástases em sistema nervoso central (SNC), osso e fígado, respectivamente, podem ser consideradas no CDT de alto risco com Tg elevada, mas demais exames negativos. A realização de ^{18}F-FDG PET/CT está reservada para CDT de alto risco com Tg elevada e PCI negativa, no caso de os exames anteriores terem falhado na localização, em busca de metástases não captantes de ^{131}I. A frequência de realização de exames complementares será determinada com base na categoria da estratificação dinâmica de risco, conforme descrito adiante.[9-11]

Nos pacientes submetidos a *tireoidectomia total e RAI*, o prognóstico e manejo clínico serão determinados com base na estratificação dinâmica de risco (resposta ao tratamento) da seguinte forma (ver Quadro 25.7):

- Resposta excelente ao tratamento:
  - Prognóstico: excelente, com 1 a 4% de risco de recorrência/persistência tumoral e mortalidade específica < 1%[9-11,89-92]
  - Manejo: pacientes classificados com resposta excelente ao tratamento devem ter redução da frequência e da intensidade dos exames e dos níveis de supressão de TSH (ver "Terapia supressiva com levotiroxina").[9-11] Nos pacientes de risco baixo ou intermediário-baixo, o acompanhamento pode ser realizado de forma individualizada a cada 6 a 24 meses com dosagem de Tg não estimulada, AATg; considerar realização de US cervical (primeiros 2 anos). Nos pacientes de risco alto ou intermediário-alto, o acompanhamento pode ser realizado com exame físico, dosagem de Tg não estimulada e AATg a cada 6 a 12 meses; considerar realização de US cervical a cada 12 meses
- Resposta bioquímica incompleta:
  - Prognóstico: 8 a 17% de risco de progressão para doença estrutural e mortalidade específica < 1%. Um percentual significativo de pacientes (± 30%) evolui espontaneamente para remissão sem tratamento adicional, conforme os níveis séricos de Tg declinam ao longo do tempo. Cerca de 20 a 30% dos pacientes com resposta bioquímica incompleta que apresentam recidiva/recorrência tumoral tornam-se livres de doença após terapia adicional de resgate[9-11,89-92]

Quadro 25.7 Estratificação dinâmica de risco com base na resposta ao tratamento inicial.

Resposta ao tratamento	Tratamento inicial		
	Tireoidectomia total + RAI	Tireoidectomia total sem RAI	Lobectomia
Resposta excelente	Tg não estimulada < 0,2 ng/mℓ* *ou* Tg estimulada < 1,0 ng/mℓ* *e* AATg indetectável *e* Exames de imagem negativos	Tg não estimulada < 0,2 ng/mℓ * *ou* Tg estimulada < 2,0 ng/mℓ* *e* AATg indetectável *e* Exames de imagem negativos	Tg não estimulada estável ou em queda < 30 ng/mℓ* *e* AATg indetectável *e* Exames de imagem negativos
Resposta bioquímica incompleta	Tg não estimulada > 1,0 ng/mℓ* *e/ou* Tg estimulada > 10 ng/mℓ* *e/ou* AATg em ascensão *e* Exames de imagem negativos	Tg não estimulada > 5,0 ng/mℓ* *e/ou* Tg estimulada >10 ng/mℓ* *e/ou* Aumento de Tg com mesmos níveis de TSH *e/ou* AATg em ascensão *e*	Tg não estimulada > 30 ng/mℓ* *e/ou* Aumento de Tg com mesmos níveis de TSH *e/ou* AATg em ascensão *e* Exames de imagem negativos

		Exames de imagem negativos	
Resposta estrutural incompleta	Evidência de doença estrutural em exames de imagem	Evidência de doença estrutural em exames de imagem	Evidência de doença estrutural em exames de imagem
Resposta indeterminada	Tg não estimulada 0,2 a 1,0 ng/mℓ* *e/ou* Tg estimulada 1 a 10 ng/mℓ* *e/ou* AATg positivo estável ou em queda *e/ou* Exames de imagem com achados inespecíficos *e/ou* Captação discreta em região cervical na PCI diagnóstica	Tg não estimulada 0,2 a 5,0 ng/mℓ* *e/ou* Tg estimulada 2 a 10 ng/mℓ* *e/ou* AATg positivo estável ou em queda *e/ou* Exames de imagem com achados inespecíficos	AATg positivo estável ou em queda *e/ou* Exames de imagem com achados inespecíficos

*Na ausência de interferência por anticorpo antitireoglobulina (AATg). RAI: radioiodoterapia; Tg: tireoglobulina; PCI: pesquisa de corpo inteiro.

- Manejo: pacientes com resposta bioquímica incompleta e níveis séricos de Tg estáveis ou em queda devem ser observados com vigilância ativa, podendo ser acompanhados com exame físico, dosagem de Tg não estimulada e anti-Tg a cada 6 a 12 meses; considerar realização de US cervical a cada 12 meses. Pacientes com níveis séricos de Tg ou AATg ascendentes devem ser submetidos a investigação adicional com exames de imagem: US cervical, TC de tórax, TC de crânio e/ou PCI diagnóstica em casos selecionados; nos casos de exames iniciais de imagem e PCI negativos, pode-se indicar ^{18}F-FDG PET/CT[9-11]

■ Resposta estrutural incompleta:
- Prognóstico: reservado; 50 a 85% dos casos permanecem com doença estrutural persistente apesar de realizarem terapia adicional de resgate. Nos casos de metástases locorregionais, remissão após terapia adicional de resgate pode ser observada em 29 a 51% dos casos. A mortalidade específica é de 11% na presença de metástase locorregional e 57% nos casos de metástase a distância[9-11,89-92]
- Manejo: a presença de resposta estrutural incompleta pode indicar tratamentos adicionais ou observação com vigilância ativa, na dependência de múltiplos fatores clínicos e histopatológicos.[9-11] Deve ser mantida a terapia supressiva com levotiroxina (ver "Terapia supressiva com levotiroxina", "Manejo do carcinoma diferenciado de tireoide metastático" e "Carcinoma metastático de tireoide refratário à radioiodoterapia")

■ Resposta indeterminada:
- Prognóstico: 20% de risco de progressão para doença estrutural e mortalidade específica < 1%. Na maioria dos pacientes, os achados inespecíficos permanecem estáveis ou desaparecem ao longo do acompanhamento[9-11,89-92]
- Manejo: pacientes classificados como resposta indeterminada ao tratamento devem ter redução da frequência e da intensidade dos exames e dos níveis de supressão de TSH. O acompanhamento deve ser realizado com vigilância clínica e realização de exames clínico, laboratoriais e de imagem com periodicidade individualizada, na dependência dos achados.

Os casos de achados inespecíficos estáveis podem ser acompanhados com exame físico, dosagem de Tg não estimulada e anti-Tg a cada 6 a 12 meses; considerar US cervical a cada 12 a 24 meses, de forma individualizada.[9-11,89-92]

Estratificação dinâmica de risco com base na resposta ao tratamento sem radiodoterapia. Os pacientes adequadamente submetidos a tireoidectomia total sem RAI ou lobectomia devem ser acompanhados com US cervical (6 meses após tratamento inicial e, em seguida, considerar a realização em intervalos de 12 a 24 meses, de forma individualizada); dosagem de Tg não estimulada, AATg e curva de Tg não estimulada, realizada com os mesmos níveis séricos de TSH (6 meses após tratamento inicial e, a seguir, considerar a realização em intervalos de 6 a 12 meses, de forma individualizada). A curva de Tg não estimulada com mesmos níveis de TSH pode ser útil no acompanhamento de pacientes com CDT tratados sem RAI.[9-11] O prognóstico e o manejo clínico serão determinados com base na estratificação dinâmica de risco (resposta ao tratamento) da seguinte forma (ver Quadro 25.7):

- Resposta excelente ao tratamento:
  - Prognóstico: excelente, com < 1% de risco de recorrência/persistência tumoral e mortalidade específica de 0%[10,11,50,93,94]
  - Manejo: pacientes classificados com excelente resposta ao tratamento devem ter redução da frequência e da intensidade dos exames. Não há indicação de terapia supressiva; o TSH pode ser mantido entre 0,5 e 2,0 mUI/ℓ[9-11]
- Resposta bioquímica incompleta:
  - Prognóstico: 30 a 40% de risco de progressão para doença estrutural locorregional e mortalidade específica de 0%[10,11,50,93,94]
  - Manejo: pacientes com resposta bioquímica incompleta e níveis séricos de Tg estáveis ou em queda devem ser observados com vigilância ativa. Pacientes com níveis séricos de Tg e/ou AATg ascendentes devem ser submetidos a investigação adicional com exames de imagem e terapia individualizada. Manter leve supressão do TSH (entre 0,1 e 0,5 mUI/ℓ)[9-11]
- Resposta estrutural incompleta:
  - Prognóstico: doença estrutural locorregional é observada na maioria dos casos, com remissão após terapia adicional de resgate em até 99% dos casos. A probabilidade de metástases a distância é baixa e de mortalidade específica é de 0%[10,11,50,93,94]
  - Manejo: terapia adicional de resgate de forma individualizada[9-11]
- Resposta indeterminada:
  - Prognóstico: bom, com < 2% de risco de progressão para doença estrutural e mortalidade específica de 0%. Na maioria dos pacientes (60%), os achados inespecíficos desaparecem ao longo do acompanhamento[10,11,50,93,94]
  - Manejo: pacientes classificados como resposta indeterminada ao tratamento podem ter redução da frequência e da intensidade dos exames. Não há indicação de supressão do TSH, que pode ser mantido entre 0,5 e 2,0 mUI/ℓ.[9-11]

Manejo do carcinoma diferenciado de tireoide metastático

O manejo do CDT metastático envolve terapias adicionais ou vigilância ativa na dependência de múltiplos fatores clínicos e histopatológicos, como localização, tamanho, extensão e volume tumoral, avidez por iodo, avidez por ^{18}F-FDG e histopatologia específica da lesão. Muitos pacientes com carcinoma de tireoide metastático podem apresentar doença estável ou de crescimento lento por muitos anos.[8,9,17,18]

Os tratamentos preferenciais para tumores metastáticos devem ser considerados hierarquicamente da seguinte maneira: ressecção cirúrgica de metástases locorregionais em pacientes potencialmente curáveis; RAI para metástases responsivas à radioiodoterapia; radioterapia para lesões localizadas não ressecáveis ou com contraindicação à cirurgia e não responsivas à RAI; e terapia sistêmica com inibidores de tirosinoquinase em tumores refratários ao ^{131}I com grande volume tumoral e rapidamente progressivos (ver "Carcinoma metastático de tireoide refratário à radioiodoterapia").[8,9,17,18,95-98]

■ *Metástases locorregionais*

Metástase para linfonodos cervicais devem ser tratadas com ressecção terapêutica dos compartimentos acometidos na presença de linfonodos clinicamente aparentes (linfonodos centrais ≥ 8 mm e linfonodos laterais ≥ 10 mm no menor diâmetro). Pequenas metástases linfonodais podem ser acompanhadas com vigilância ativa.[9]

■ *Metástases a distância*

Metástases pulmonares. São, em geral, responsivas à radioiodoterapia e devem ser tratadas com RAI a cada 12 a 18 meses, enquanto houver comprovação de captação de ^{131}I pela lesão e de resposta bioquímica e/ou estrutural ao tratamento com RAI. A atividade administrada para metástases pulmonares deve ser de 100 a 200 mCi por sessão de RAI. Resposta

à RAI com remissão completa é observada, em geral, na presença de micrometástases pulmonares, não sendo comum nas macrometástases. A maioria dos tumores que evoluem com remissão completa à RAI respondem com atividades acumuladas < 600 mCi (96%).[8,9,18,35,99]

Metástases ósseas. Metástases ósseas com avidez e captação de ^{131}I devem ser tratadas com RAI a cada 12 a 18 meses e atividade administrada de 100 a 200 mCi por sessão, enquanto houver comprovação de captação de ^{131}I pela lesão e de resposta bioquímica e/ou estrutural ao tratamento com RAI. Radioterapia externa pode ser considerada para lesões de crescimento rápido e/ou localização de risco. Bisfosfonatos (zolendronato) ou denosumabe devem ser considerados em pacientes com metástases ósseas difusas e/ou sintomáticas.[8,9,17,100,101]

Metástases cerebrais. Devem ser tratadas preferencialmente com ressecção cirúrgica ou radioterapia externa. No caso de metástases para o SNC com avidez e captação de ^{131}I, a RAI pode ser considerada. Contudo, recomenda-se o uso concomitante de glicocorticoides, assim como avaliação de radioterapia externa antes da RAI, para evitar edema tumoral pós-RAI e lesão cerebral por efeito de massa.[8,9,17,18]

■ *Carcinoma metastático de tireoide refratário à radioiodoterapia*

Alguns tumores avançados e metastáticos são refratários à RAI por não apresentarem e/ou perderem a sua capacidade de captar o ^{131}I. O prognóstico desses tumores refratários é mais reservado, com sobrevida significativamente menor do que os tumores responsivos à RAI (sobrevida em 5 anos < 50%, sobrevida em 10 anos de ± 10%). Entretanto, uma grande parte permanece com doença estrutural metastática estável por muitos anos ou com lenta progressão.

Diversos mecanismos moleculares implicados na refratariedade ao radioiodo estão sendo descritos. A expressão do cotransportador de sódio e iodeto (NIS) está reduzida nas células desses tumores, e ocorre aumento da expressão de GLUT-1, promovendo redução da captação de ^{131}I e aumento da captação de glicose, respectivamente (fenômeno "*flip-flop*"). Dessa forma, as lesões tumorais refratárias ao radioiodo apresentam PCI negativa e podem apresentar captação positiva na ^{18}F-FGD PET/CT.[9,95-98]

O carcinoma de tireoide é considerado refratário ao iodo na presença de pelo menos um dos critérios a seguir.[95-98]

- Ausência de captação inicial de ^{131}I pelo tecido tumoral: PCI pós-dose terapêutica negativa desde o diagnóstico, apesar da presença de doença metastática; estudo realizado com preparo adequado e na ausência de contaminação por iodo
- Tecido tumoral perde a capacidade de captar o ^{131}I após evidências prévias de captação
- Ausência de captação de ^{131}I em algumas lesões e presença de captação em outras lesões tumorais
- Progressão de doença metastática, apesar de concentração significativa de ^{131}I pelas lesões tumorais: considerar em tumores com progressão estrutural significativa 12 a 14 meses após RAI com dose acumulada > 600 mCi.

O manejo do carcinoma refratário ao iodo deve levar em consideração: localização da lesão tumoral, extensão e volume tumoral, velocidade de progressão tumoral e presença de sintomas, conforme descrito no fluxograma da Figura 25.3 e no Quadro 25.8.[9,95,96]

Metástases para linfonodos cervicais pequenas podem ser observadas (vigilância ativa), devido à baixa probabilidade de a cirurgia ser capaz de manter o paciente livre de doença estrutural a longo prazo. Intervenção cirúrgica deve ser considerada na presença de grandes metástases linfonodais e/ou compressão de estruturas nobres.[9,95]

Em caso de metástases a distância com pequeno volume tumoral, estáveis e/ou com progressão lenta, está indicada observação (vigilância ativa).[9,95]

Terapia local (cirurgia, radioterapia, embolização) deve ser considerada quando houver progressão de um único foco metastático ou de poucas lesões localizadas.[9,95]

Terapia sistêmica deve ser considerada no carcinoma de tireoide refratário à RAI com doença metastática rapidamente progressiva (progressão de doença estrutural pelos critérios radiográficos RECIST < 12 a 14 meses) com grande volume tumoral (mínimo de 1 cm a 2 cm); progressão sintomática; e impossibilidade de terapias localizadas (ver Quadro 25.8).[95-98]

Quadro 25.8 Indicações de terapia sistêmica em pacientes com carcinoma de tireoide metastático refratário à terapia com ^{131}I.

	Extensão tumoral	

Progressão estrutural (critérios RECIST)	Pequeno volume tumoral (poucas lesões < 1 cm)	Grande volume tumoral (múltiplas lesões 1 a 2 cm)
Rapidamente progressiva (crescimento tumoral em período < 12 a 14 meses)	Terapia sistêmica não indicada	Terapia sistêmica indicada
Lentamente progressiva (crescimento tumoral em período > 12 a 14 meses ou desconhecido)	Terapia sistêmica não indicada	Considerar terapia sistêmica individualizada na presença de sintomas e/ou lesão tumoral volumosa e/ou localização de risco

Crescimento tumoral ou doença progressiva: aumento de 20% na soma dos maiores diâmetros, com aumento absoluto de pelo menos 5 mm. RECIST: *response evaluation criteria in solid tumours*.

Múltiplos inibidores de tirosinoquinase (TKI) estão sendo estudados.[102-104] Estudos clínicos multicêntricos, controlados, randomizados, duplos-cegos, avaliando terapia sistêmica com os TKI sorafenibe e lenvatinibe, demonstraram benefícios com melhora da sobrevida livre de progressão de doença estrutural, porém sem aumento da sobrevida global. Sorafenibe e lenvatinibe foram aprovados para uso no carcinoma de tireoide refratário à RAI no Brasil. No estudo de fase 3 DECISION, sorafenibe (400 mg por via oral [VO] de 12/12 h) esteve associado a sobrevida livre de progressão de 10,8 meses, em comparação com 5,8 meses no grupo placebo (risco relativo [RR] 0,59; intervalo de confiança [IC] 95% 0,45 a 0,76; p < 0,001).[102] No estudo de fase 3 SELECT, lenvatinibe (24 mg/dia VO) esteve associado a sobrevida livre de progressão de 18,3 meses *versus* 3,6 meses com o placebo (RR 0,21; IC 95% 0,14 a 0,34; p < 0,001).[103] Os TKI podem estar associados a diversos efeitos adversos, como síndrome mão-pé (principalmente, sorafenibe), hipertensão (principalmente, lenvatinibe), astenia, fadiga, aumento do TSH sérico e alterações gastrintestinais. Dessa forma, recomenda-se que o uso desses medicamentos seja realizado por equipe multiprofissional habilitada ("*tumor board*"), com participação de endocrinologistas, oncologistas, cirurgiões, médicos nucleares e enfermeiros, entre outros.[95-98]

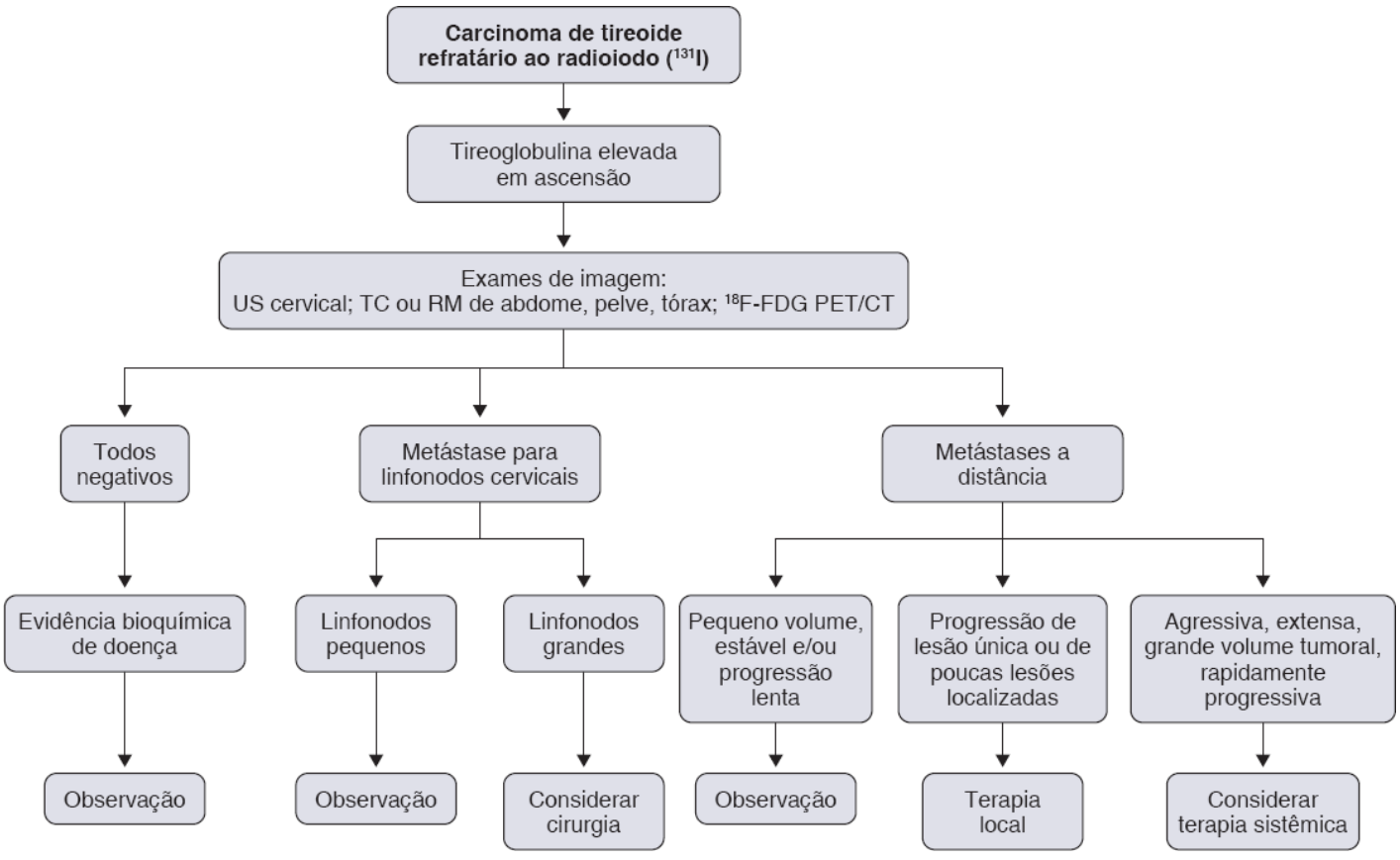


Figura 25.3 Manejo do carcinoma de tireoide refratário ao radioiodo (^{131}I). US: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

Resumo

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é a neoplasia endócrina mais comum, tendo em geral bom prognóstico. O tratamento do CDT é fundamentado na ressecção cirúrgica, seguida da radioiodoterapia e da supressão de hormônio tireoestimulante (TSH) em casos selecionados. Os achados pré-operatórios, o exame anatomopatológico, os níveis séricos de tireoglobulina (Tg) e anticorpos antitireoglobulina (AATg) e os exames de imagem (especialmente ultrassonografia cervical, pesquisa de corpo inteiro pós-dose e tomografia computadorizada de tórax) são os determinantes das condutas de seguimento. As diversas classificações disponíveis devem ser empregadas respeitando suas finalidades próprias: prognóstico (sistema TNM), complementação do tratamento após a cirurgia (estratificação de risco da American Thyroid Association) e seguimento clínico (estratificação dinâmica de risco). O correto emprego dessas classificações determinará a adequação terapêutica dos pacientes. Enfim, para casos com doença metastática progressiva, sem possibilidade de abordagem cirúrgica e refratária ao radioiodo, deve ser considerado o tratamento sistêmico com inibidores de tirosinoquinase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Incidência do câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br
2. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Disponível em: https://gco.iarc.fr.
3. Fagin JA, Wells AS. Biological and clinical perspectives on thyroid cancer. N Engl J Med. 2016; 375:1054-67.
4. Lim H, Devesa SS, Sosa JA et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974- 2013. JAMA. 2017; 317:1338-48.
5. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Thyroid cancer burden in Central and South America. Cancer Epidemiol; 2016:S150-7.
6. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the united states: the role of the endocrinologists and ultrasounds. Thyroid. 2014; 24:472-9.
7. Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4:223-33.
8. Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA et al. Nódulo e câncer de tireoide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57(4):240-64.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guideline for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26(1):1-133.
10. Tuttle R, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: from detection to final follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:4087-100.
11. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. Endocrinol Metab Clin N Am. 2014; 43:401-21.
12. American Joint Committee on Cancer. Disponível em: https://cancerstaging.org.
13. Tuttle RM, Haugen BR, Perrier, ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eight Edition): What changed and why? Thyroid. 2017; 27:751-6.
14. Gainly I, Nixon IJ, Wang LY et al. Survival from differentiated thyroid cancer: what has age got to do with it? Thyroid. 2015; 25:1106-14.
15. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(3):373-80.
16. Kim M, Kim WG, Oh HS et al. Comparison of the 7th and 8th edition of the AJCC/TNM staging system for differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2017; 27:1149-55.
17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 2006; 154(6):787-803.
18. Pitoia F, Ward L, Wohllk N et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009; 53(7):884-7.
19. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1447-63.
20. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalea-Losada T et al. Papillary microcarcionoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery. 2008; 144(6):980-7.
21. Momesso DP, Vaisman F, Caminha LS et al. Surgical approach and radiactive iodine therapy for small well-differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest. 2014; 37(1):57-64.
22. Momesso DP, Vaisman F, Cordeiro de Noronha Pessoa CH et al. Small differentiated thyroid cancer: time to reconsider clinical management and treatment. Surg Oncol. 2012; 21(4):257-62.
23. Vaisman F, Shaha A, Fish S et al. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75(1):112-9.

Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA et al. Thyroid lobectomy is associated with excellent clinical outcomes in properly selected differentiated
24. thyroid cancer patients with primary tumors greater than 1 cm. J Thyroid Res. 2013; 398194.
25. Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management. J Nucl Med. 2018; 59:1187-94.
26. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. World J Surg, 2014; 38 (1):68-79.
27. O'Connell K, Yen TW, Quiroz F et al. The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Surgery. 2013; 154:697-701.
28. Leboulleux S, Girard E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3590-4.
29. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of 131I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. Thyroid. 2019 29(4):461-70.
30. Schvartz C, Bonnetain F, Debakuyo S et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(5):1526-35.
31. Durante C, Montesano T, Attard M et al.; PTC Study Group. Long term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(8):2748-53.
32. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG et al. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. Thyroid. 2013; 23(6):683-94.
33. Lamartina L, Leboulleux S, Terroir M et al. An update on the management of low-risk differentiated thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2019; 26:R597-610.
34. Schimidt M, Girges R, Drzezga A et al. A matter of controversy: is radioiodine therapy favorable in differentiated thyroid carcinoma? J Nucl Med. 2018; 59:1195- 201.
35. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2892-9.
36. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. Head Neck. 2010; 32(5):568-71.
37. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L et al. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. Clin Chem Lab Med. 2009; 47:1001-4.
38. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS et al. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. Thyroid. 2012; 22:1140-3.
39. Piccardo A, Arecco F, Morbelli S et al. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levothyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest. 2010; 33:83-7.
40. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. Endocr Relat Cancer. 2011; 18:R29-40.
41. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease- free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2754-63.
42. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Value of post-operative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and 131I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. Thyroid. 2011; 21:49-53.
43. Vaisman A, Orlov S, Yip J et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. Head Neck. 2010; 32:689-98.
44. Kim TY, Kim WB, Kim ES et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:1440-5.
45. Nascimento C, Borget I, Troalen F et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. Eur J Endocrinol. 2013; 16:689-93.
46. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. Clin Nucl Med. 2013; 38:18-24.
47. Toubeau M, Touzery C, Arveux P et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131) I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 2004; 45:988-94.
48. Nascimento C, Borget I, Troalen F et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. Eur J Endocrinol. 2013; 16:689-93.
49. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S et al. Thyroglobulin measurement before rsTSH-aided 131 I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol. 2008; 69:659-63.
50. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(7):2692-700.
51. Imbrahimpasic T, Nixon IJ, Palmer FL et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer – Is there need for radioactive iodine therapy? Surgery. 2012; 152:1096-105.
52. Mourão GF, Rosario PW, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. Endocr Relat Cancer. 2016; 23:47-52.
53. Rosario PW. Postoperative unstimulated thyroglobulin for the decision to use radioactive iodine in patients with low- or intermediate-risk papillary thyrpoid carcinoma. Ann Surg Oncol. 2019; 26:867-8.

54. Spencer C, Fatemi S, Singer P et al. Serum basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2010; 20:587-95.
55. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM et al. Serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in low-risk papillary thyroid cancer patients. Endocr Pract. 2015; 21:1372-9.
56. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedüs L et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2013; 2:147-59.
57. Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Tumeurs de la thyroïde refractaires network for the essai stimulation ablation equivalence trial. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med. 2012; 366:1663-73.
58. Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Eng J Med. 2012; 366:1674-85.
59. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6:618-26.
60. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Commun. 2014; 35:808-17.
61. Souza MC, Momesso DP, Vaisman F et al. Is radioactive iodine-131 treatment related to the occurrence of non-synchronous second primary malignancy in patients with differentiated thyroid cancer? Arch Endocrinol Metab. 2016; 60(1):9-15.
62. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2010; 20:135-46.
63. Cooper DS, Specker B, Ho M et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid. 1998; 8:737-44.
64. Diessl S, Holzberger B, Mader U et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:586-92.
65. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:2610-5.
66. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid. 2006; 16:1229-42.
67. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4576-83.
68. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994; 331:1249-52.
69. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. Surgery. 2011; 150:1250-7.
70. Rosario PW, Ward LS, Graf H et al. Thyroid nodules less or equal to 1 cm and papillary microcarcinomas: Brazilian experts opinion. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:5.
71. Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY et al. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. Cancer. 1989; 64(9):1888-93.
72. Basílio-De-Oliveira CA. Infectious and neoplastic disorders of the thyroid in AIDS patients: an autopsy study. Braz J Infect Dis. 2000; 4(2):67-75.
73. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. Endocr Pathol. 2006; 17:165-73.
74. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS et al. Ultrasonographic screening for thyroid cancer in siblings of patients with apparently sporadic papillary carcinoma. Thyroid. 2012; 22(8):805-8.
75. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A et al. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. Thyroid. 2016; 26:144-9.
76. Ito Y, Uruno T, Nakano K et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid. 2003; 13(4):381-7.
77. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid. 2014; 24(1):27-34.
78. Sugitani I. Active surveillance for very low-risk papillary thyroid carcinoma: experience and perspectives from Japan. Ann Thyroid. 2018; 3:26.
79. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017; 143(10):1015-20.
80. Sanabria A. Active surveillance in thyroid microcarcinoma in a Latin-American cohort. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018; 144(10):947-8.
81. Oh HS, Ha J, Kim H et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a multi-center cohort study in korea. Thyroid. 2018; 28(12):1587-94.
82. Kwon H, Oh HS, Kim M et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1917-25.
83. Kim HI, Jang HW, Ahn HS et al. High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(2):446-51.
84. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Active surveillance in adults with low risk papillary thyroid microcarcinomas: a prospective study. Horm Metab Res. 2019; 51:703-8.

85. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. Ann Surg Oncol. 1996; 3:534-8.
86. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1447-63.
87. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36:753-78.
88. Tuttle RM, Lobeuf R. Follow-up approaches in thyroid cancer thyroid cancer: a risk adapted approach. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:419-35.
89. Tuttle RM, Tala H, Shah J et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association Staging System. Thyroid. 2010; 20:1341- 9.
90. Vaisman F, Tala H, Grewal R et al. In differentiated thyroid cancer and incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. Thyroid. 2011; 21:1317-22.
91. Castagna MG, Maino F, Cipri C et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial therapy (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivety in differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol. 2011; 165:441-6.
92. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. Clin Endocrinol. 2012; 77:132-8.
93. Park S, Kim WG, Song E et al. Dynamic risk stratification for predicting recurrence in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine remnant ablation therapy. Thyroid. 2017; 27:524-30.
94. Cho JW, Lee YM, Lee YH et al. Dynamic risk stratification system in post-lobectomy low-risk and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 89:100-9.
95. Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2015; 22:R301-10.
96. Schlumberger M, Brose M, Elisei R et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:356-8.
97. Brose MS, Smit J, Lin CC et al. Timing of multikinase inhibitor initiation in differentiated thyroid cancer. Endocri Relat Cancer. 2017; 24:237-42.
98. Tuttle RM, Brose MS, Grande E et al. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. Best Practice Research Clin Endocrinol Metab. 2017; 31:295-305.
99. Ronga G, Filesi M, Montesano T et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 48:129.
100. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1568-73.
101. Andrade F, Probstner D, Decnop M et al. The impact of zoledronic acid and radioactive iodine therapy on morbi-mortality of patients with bone metastases of thyroid cancer derived from follicular cells. Eur Thyroid J. 2019; 8(1):46-55.
102. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014; 384(9940):319-28.
103. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015; 372(7):621-30.
104. Viola D, Valerio L, Molinaro E et al. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience. Endocr Relat Cancer. 2016; 4:R185-205.

26

Tratamento do Carcinoma Medular de Tireoide

Marta Amaro da Silveira Duval • Ana Luiza Maia

INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireoide (CMT) é um tipo de tumor raro com origem nas células C ou parafoliculares, cujo principal produto de secreção é a calcitonina, utilizada tanto para diagnóstico quando para acompanhamento laboratorial. Embora represente apenas aproximadamente 2% das neoplasias malignas da tireoide, o CMT é responsável por 13,4% de todas as mortes por câncer dessa glândula.[1] A taxa de mortalidade do CMT varia de 13,5 a 38% em 10 anos.[2,3] Fatores prognósticos classicamente associados ao desfecho são idade, tamanho tumoral, metástases locais e a distância, mutação somática M918T do *RET*, bem como tempo de duplicação da calcitonina e do antígeno carcinoembrionário (CEA). Adicionalmente, o estádio tumoral ao diagnóstico e a possibilidade de ressecção cirúrgica completa são os principais determinantes de cura da doença.[4]

O CMT se apresenta de duas formas: esporádica ou familiar. A forma familiar é causada por mutação germinativa no gene *RET*, associada ao desenvolvimento da neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN-2).[5] De acordo com os órgãos envolvidos, a MEN-2 é subdividida em:

- MEN-2A: CMT (95%), feocromocitoma (50%) e hiperparatireoidismo (20%)
- MEN-2B: CMT (90%), feocromocitoma (45%), ganglioneuromatose (100%), hábito marfanoide (65%), além de anormalidades oculares (p. ex., nervos da córnea espessados, conjuntivite seca e inabilidade de chorar com lágrimas).[5]

Na forma esporádica, cerca de 50% dos casos apresentam mutações somáticas do gene *RET*.[3]

Assim, existe a recomendação para que todos os pacientes com diagnóstico de CMT sejam submetidos à pesquisa genética dessa mutação, assim como os familiares de 1º grau de pacientes com MEN-2, considerando a possibilidade de diagnóstico precoce e cirurgia profilática.[6,7]

TRATAMENTO

Avaliação pré-operatória e planejamento cirúrgico

Inicialmente, é importante determinar se existe a mutação no *RET*. Nos portadores da mutação, ou quando a pesquisa genética não estiver disponível, recomenda-se a investigação de feocromocitoma, tendo em vista o risco cirúrgico associado e a necessidade de tratamento previamente à tireoidectomia. O mesmo pode ser aplicado à avaliação para hiperparatireoidismo; porém, quando firmado tal diagnóstico, o tratamento é simultâneo à tireoidectomia (Figura 26.1).[6,7]

Cabe lembrar que nem sempre é possível uma avaliação pré-operatória adequada, pois muitas vezes o CMT é diagnosticado incidentalmente em pacientes com outras doenças tireoidianas. De fato, CMT foi diagnosticado ao acaso em 0,3% dos pacientes com bócio multinodular.[8] O diagnóstico pré-operatório do CMT possibilita a avaliação multidisciplinar e otimiza o tratamento cirúrgico, permitindo uma abordagem individualizada e a redução de complicações e morbidade cirúrgicas.[6,7]

■ *Relevância dos níveis de calcitonina*

À ocasião do diagnóstico, até 75% dos pacientes com lesão palpável têm metástases locorregionais, enquanto 7 a 17% apresentam metástases a distância (MD).[6] A dosagem de calcitonina sérica é fundamental na avaliação pré-operatória. O risco de metástases linfonodais é quase nulo quando a calcitonina pré-operatória está abaixo de 20 pg/mℓ. Entretanto, quando excede 20, 50, 200 e 500 pg/mℓ, pode estar, respectivamente, associada a metástases em linfonodos ipsilaterais centrais e laterais, contralaterais centrais, contralaterais laterais e em mediastino superior.[9] Entre 300 pacientes com CMT avaliados antes da cirurgia, nenhum caso de MD foi encontrado com níveis de calcitonina < 500 pg/mℓ.[9] De acordo com as diretrizes atuais, a pesquisa pré-operatória de MD está indicada em uma das seguintes situações:

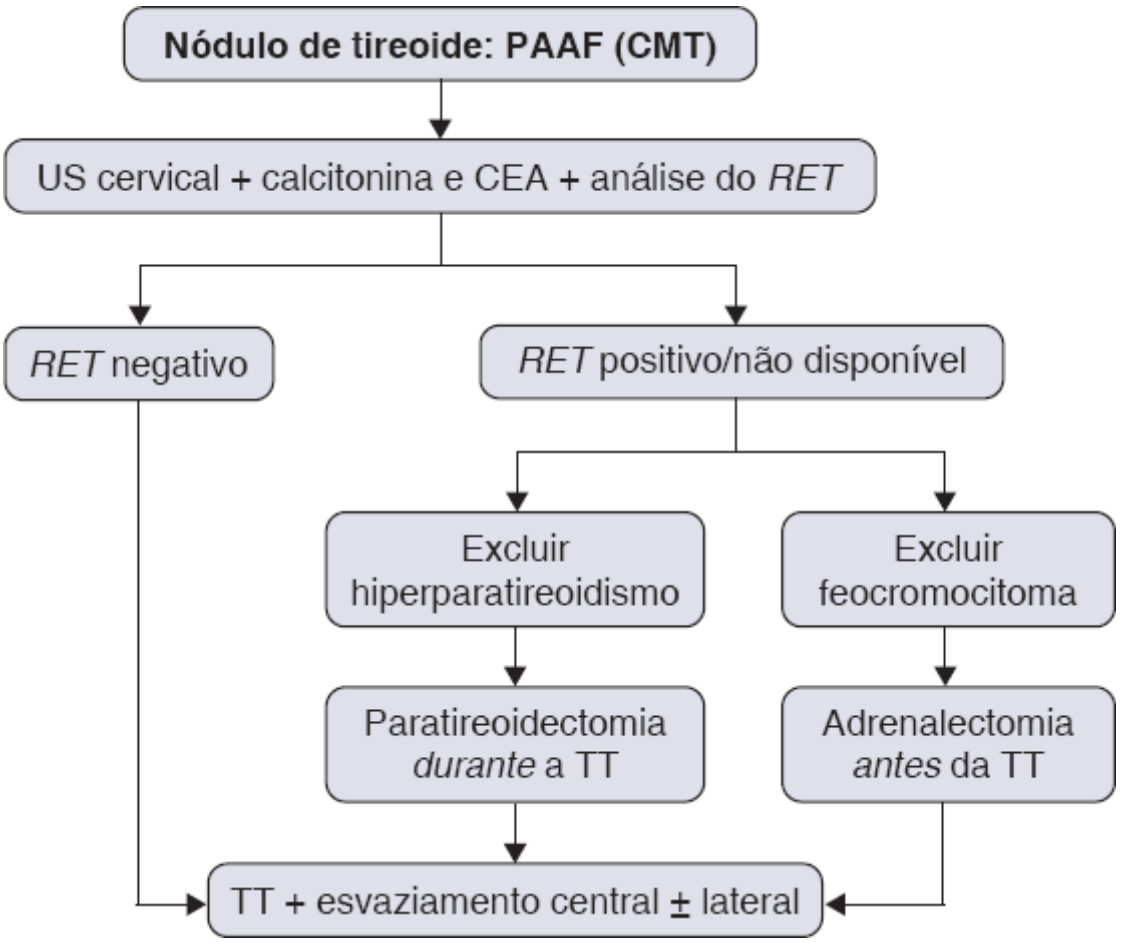


Figura 26.1 Conduta cirúrgica inicial em caso de carcinoma medular de tireoide (CMT). PAAF: punção aspirativa por agulha fina; US: ultrassonografia; CEA: antígeno carcinoembrionário; TT: tireoidectomia total.

- Calcitonina > 400 a 500 pg/ml
- Presença de doença cervical extensa
- Evidências clínicas de MD.[6,7]

■ *Exames de imagem*

A ultrassonografia cervical é mandatória para todos os pacientes na avaliação pré-operatória e influencia na extensão da cirurgia. Além disso, se houver doença cervical extensa ou sinais e sintomas de doença metastática, exames de imagem adicionais devem ser solicitados.[6,7]

MD são detectadas em 7 a 17% de todos os casos ao diagnóstico e frequentemente surgem em múltiplos locais.[6] Os mais frequentes são fígado (49%), ossos (45%) e pulmões (35%).[10]Menos frequentemente, cérebro e pele são afetados.[6,10] A tomografia computadorizada é o exame mais acurado para visualizar metástases no pulmão e em linfonodos mediastínicos, enquanto a ressonância magnética (RM) com contraste revela até 100% das lesões hepáticas. A cintilografia óssea e a RM do esqueleto axial são complementares na investigação de metástases ósseas.[6,7,10] A combinação desses exames deve, portanto, ser solicitada. Vale a pena ressaltar que a detecção de MD é improvável quando os valores de calcitonina forem < 250 pg/mℓ.[6]

Havendo suspeita de MD, se os exames de imagem convencionais forem negativos, indica-se a combinação de tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada (PET/CT), usando como traçadores [^{18}F]-fluoro-2-

deoxi-D-glicose (F-FDG) ou [^{18}F]-di-hidroxifenilalanina (F-DOPA).[6,7] Nesta situação, as evidências indicam superioridade da ^{18}F-DOPA-PET/CT sobre a ^{18}F-FDG-PET/CT.[11]

■ *Extensão da cirurgia e resultados*

Tireoidectomia total associada à dissecção de linfonodos do compartimento central é o procedimento cirúrgico de escolha, uma vez que a cirurgia é a única opção terapêutica curativa para o CMT.[6,7,12] A extensão da abordagem cirúrgica para os compartimentos cervicais laterais depende dos níveis de calcitonina e dos achados da ultrassonografia cervical pré-operatória, o que reforça a importância desses exames no planejamento terapêutico.[6,7,11-13]

A cura bioquímica é obtida em até 95% dos pacientes sem envolvimento de linfonodos por ocasião da cirurgia inicial (os quais infelizmente representam < 50% dos pacientes operados).[12] Entre pacientes com comprometimento linfonodal, mesmo se submetidos a tratamento agressivo, apenas 20 a 30% serão curados.[12] Em um estudo multicêntrico francês, entre 863 pacientes operados, 371 (43%) foram considerados curados após a cirurgia.[1] Recidiva ocorreu em 18 pacientes (5%).[1]

Indicações de tireoidectomia profilática

O rastreamento genético de mutações no *RET* em familiares de pacientes com neoplasia endócrina múltipla permite o diagnóstico precoce em fases assintomáticas da doença, possibilitando a cura mediante a retirada cirúrgica da tireoide. A American Thyroid Association (ATA) propõe uma classificação para o risco de desenvolvimento precoce de CMT com base no tipo de mutação do *RET*: carreadores da mutação M918T são classificados como de "muito alto risco"; carreadores das mutações C634F/G/R/S/W/Y e A883F, como de "alto risco"; e todas as demais mutações, como de "risco moderado".[7] Aos pacientes com muito alto risco é recomendada a cirurgia no 1º ano de vida. Havendo mutações de alto risco, recomenda-se tireoidectomia antes dos 5 anos de idade. Pacientes com moderado risco podem ser acompanhados com dosagem de calcitonina a cada 6 a 12 meses, sendo a cirurgia programada de acordo com a elevação dos níveis séricos da calcitonina (Figura 26.2).[7] Um estudo avaliou pacientes com CMT hereditário e mostrou que níveis de calcitonina abaixo de 60 pg/mℓ estão associados a doença intratireoidiana,[14] o que permite programar a tireoidectomia profilática de forma individualizada, avaliando idade, tipo de mutação, níveis de calcitonina e exames de imagem.

Os testes de estímulo de calcitonina, embora amplamente utilizados no passado, apresentam resultados semelhantes à dosagem de calcitonina basal, tendo em vista os novos ensaios e o aumento da sensibilidade funcional da dosagem de calcitonina.[6,14]

Avaliação pós-operatória e acompanhamento

A dosagem de calcitonina sérica é o principal marcador na avaliação de doença residual após o tratamento cirúrgico inicial. Assim como na avaliação pré-operatória, os níveis de calcitonina contribuem para definir a estratégia diagnóstica e terapêutica.[1,6] Níveis de calcitonina pós-cirúrgicos acima de 150 pg/mℓ são sugestivos de MD, enquanto valores < 150 pg/mℓ indicam metástases locorregionais.[6] Outro marcador utilizado para o acompanhamento da doença é o CEA, devendo ser dosado junto com a calcitonina após a cirurgia. No entanto, é importante ressaltar que a diminuição dos níveis de calcitonina e CEA é relativamente lenta, podendo levar semanas para atingir o nadir. Desse modo, recomenda-se dosar esses marcadores apenas 2 a 3 meses após a cirurgia e, em seguida, a cada 6 a 12 meses.[6,7] Se os níveis de calcitonina forem indetectáveis, o paciente está bioquimicamente em remissão e seu seguimento será feito com dosagens semestrais ou anuais de calcitonina por um período de tempo indeterminado. A dosagem de calcitonina estimulada por pentagastrina não está recomendada.[6,7,12]

Nos casos com MD, as sensibilidades dos exames de imagem convencionais variam de 50 a 80%.[10] A probabilidade de identificar doença metastática é maior em indivíduos com níveis de calcitonina > 150 pg/mℓ.[6,11] A F-DOPA-PET/CT parece ser a melhor opção para detecção tumoral em pacientes com CMT persistente ou recorrente e exames de imagem convencionais negativos.[11] Na série de Romero-Lluch et al.,[11] a sensibilidade do F-DOPA (n = 12) superou à da F-FDG-PET/CT (n = 9): 66,7% *vs*. 50%; (p < 0,01). As sensibilidades de ambos os procedimentos foram maiores com calcitonina ≥ 150 pg/mℓ do que com calcitonina < 150 pg/mℓ: F-DOPA, 90,9% *vs*. 28,6%, p = 0,013; F-FDG-PET/CT, 72,7% *vs*. 14,3%; (p = 0,025).

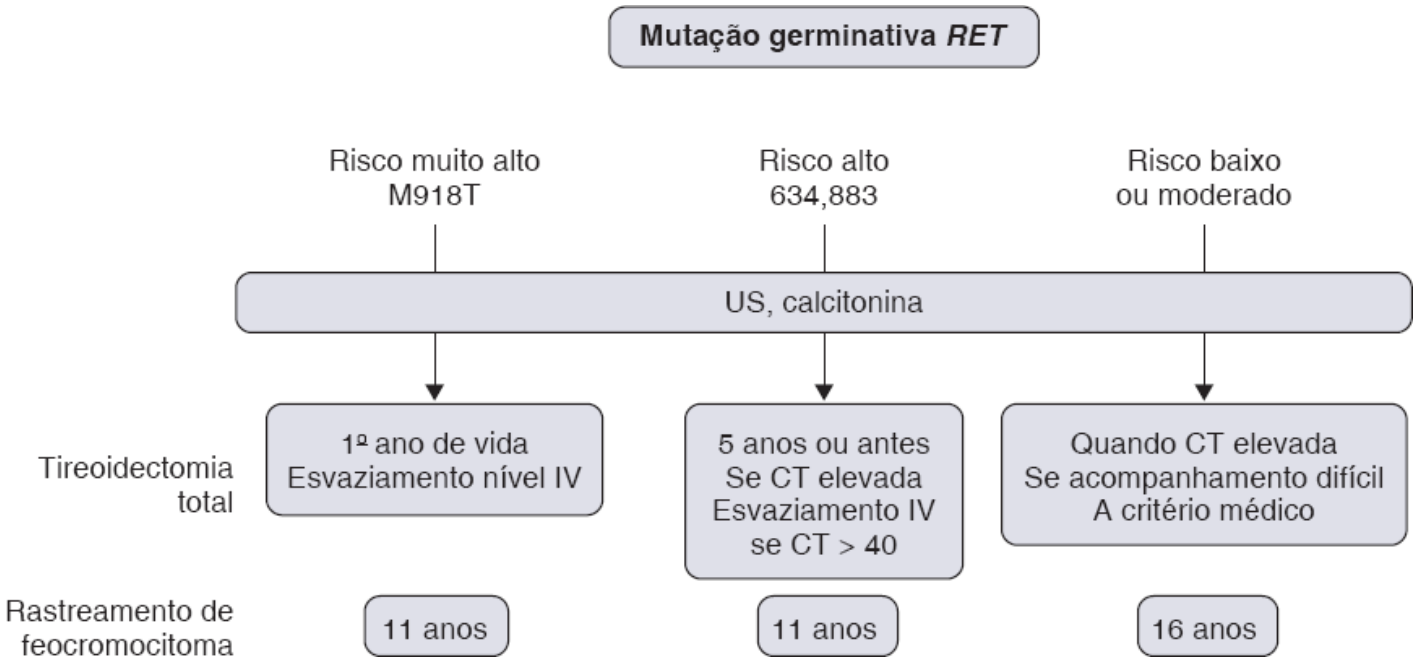


Figura 26.2 Indicação de tireoidectomia profilática e rastreamento de feocromocitoma de acordo com a mutação *RET*. MEN: neoplasia endócrina múltipla; US: ultrassonografia; CT: calcitonina.

Fatores determinantes do prognóstico

Os principais fatores prognósticos de sobrevida incluem idade (menos metástases e maior sobrevida < 45 anos) e estadiamento do tumor ao diagnóstico, bem como o tempo de duplicação (DT; do inglês, *doubling time*) dos níveis de calcitonina e CEA. Outros fatores incluem extensão da ressecção tumoral, existência de metástases e presença de mutações somáticas.[1,2] Em pacientes com CMT hereditário, o principal fator preditor de sobrevida e cura é a realização de tireoidectomia profilática.[6]

Pacientes com doença intratireoidiana apresentam sobrevida de 95,6% em 10 anos, enquanto aqueles com doença regional ou metástases a distância apresentam sobrevida geral de 75,5 e 40%, respectivamente.[15] Ademais, o número absoluto de metástases linfonodais parece impactar as chances de cura bioquímica após intervenção cirúrgica adicional. Scollo et al.[13] encontraram elevadas taxas de normalização da calcitonina em pacientes com menos de 10 metástases linfonodais, quando comparados com pacientes com maior número (57 *vs*. 4%).[13]Finalmente, em indivíduos com idade < 45 anos, as taxas de sobrevida são maiores, o controle regional da doença é melhor, bem como é menor a ocorrência de metástases a distância.[6,15]

O cálculo do DT (disponível em www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma) é considerado a melhor ferramenta na avaliação de progressão de doença.[7,15] São necessárias pelo menos quatro dosagens em 2 anos de acompanhamento para o cálculo adequado. A sobrevida em 5 anos é 25% quando o DT da calcitonina é menor que 6 meses, chegando a 92% nos casos com DT entre 6 e 24 meses. Ao se observar a sobrevida em 10 anos, esses números chegam a 8 e 37%, respectivamente.[16] Quando em níveis detectáveis, o DT do CEA também deve ser determinado. Ocorre concordância entre os dois marcadores em até 80% dos casos, porém o DT da calcitonina se correlaciona melhor com sobrevida e recorrência tumoral.[16,17] Elevações isoladas dos níveis de CEA, com queda dos níveis de calcitonina, podem indicar indiferenciação tumoral e pior prognóstico.[16,17]

Classicamente, a estratificação de risco pós-operatória é realizada pela classificação TNM (que avalia o tamanho tumoral, as metástases linfonodais e as metástases a distância). Recentemente, Sosa et al.[18] propuseram uma revisão da estratificação de risco TNM, visando reduzir o risco de "*overtreatment*". Os autores relatam que pacientes com metástases a distância têm pior prognóstico, diferindo em relação àqueles com tumores T4 e/ou N1b. Assim, na nova classificação, permaneceriam no estádio IV apenas os pacientes com metástases a distância. Nesta nova proposta, a sobrevida global em 5 anos foi 94% para o estádio I, 86% para o estádio II, 69% para o estádio III e 53% para o estádio IV.[18]

A estratificação dinâmica de risco, baseada na resposta ao tratamento inicial, é uma excelente ferramenta prognóstica. Os níveis de calcitonina pós-operatória podem ser utilizados para modificar o risco inicial, classicamente estimado pela classificação TNM.[19] A recorrência em 5 e 10 anos varia de menos de 1 a 8,5% em pacientes que atingiram uma resposta excelente, definida como calcitonina indetectável após cirurgia. Além disso, a nomenclatura *excelente*, *bioquímica*

incompleta e *estrutural incompleta*, que foi utilizada para classificar a resposta à terapia inicial e predizer o desfecho no carcinoma diferenciado de tireoide, também se mostrou útil no CMT.[19-21]

Pacientes com doença cervical persistente ou recorrente são candidatos a novas intervenções cervicais. Entretanto, se houver doença cervical volumosa ou metástases a distância, cirurgias extensas não são associadas a maiores taxas de cura e, assim, procedimentos menos agressivos devem ser considerados.[15,22] Em contrapartida, pacientes operados por outro motivo e com diagnóstico incidental de CMT esporádico, sem evidência de doença residual, podem ser cuidadosamente observados após cirurgias menos extensas.[22]

A Figura 26.3 resume o tratamento e o acompanhamento do CMT.

Carcinoma medular de tireoide metastático

No planejamento da melhor estratégia terapêutica do CMT com doença metastática a distância, algumas questões devem ser consideradas:

- O paciente apresenta sintomas?
- A doença locorregional está controlada?
- Onde as metástases estão localizadas?
- Qual é a velocidade de progressão da doença?

É essencial ter em mente que muitos pacientes com CMT metastático apresentam uma doença com comportamento indolente e relativamente estável a longo prazo, enquanto outros desenvolvem uma doença com comportamento agressivo e rápida progressão, necessitando de avaliação e tratamento imediatos.[19-21]

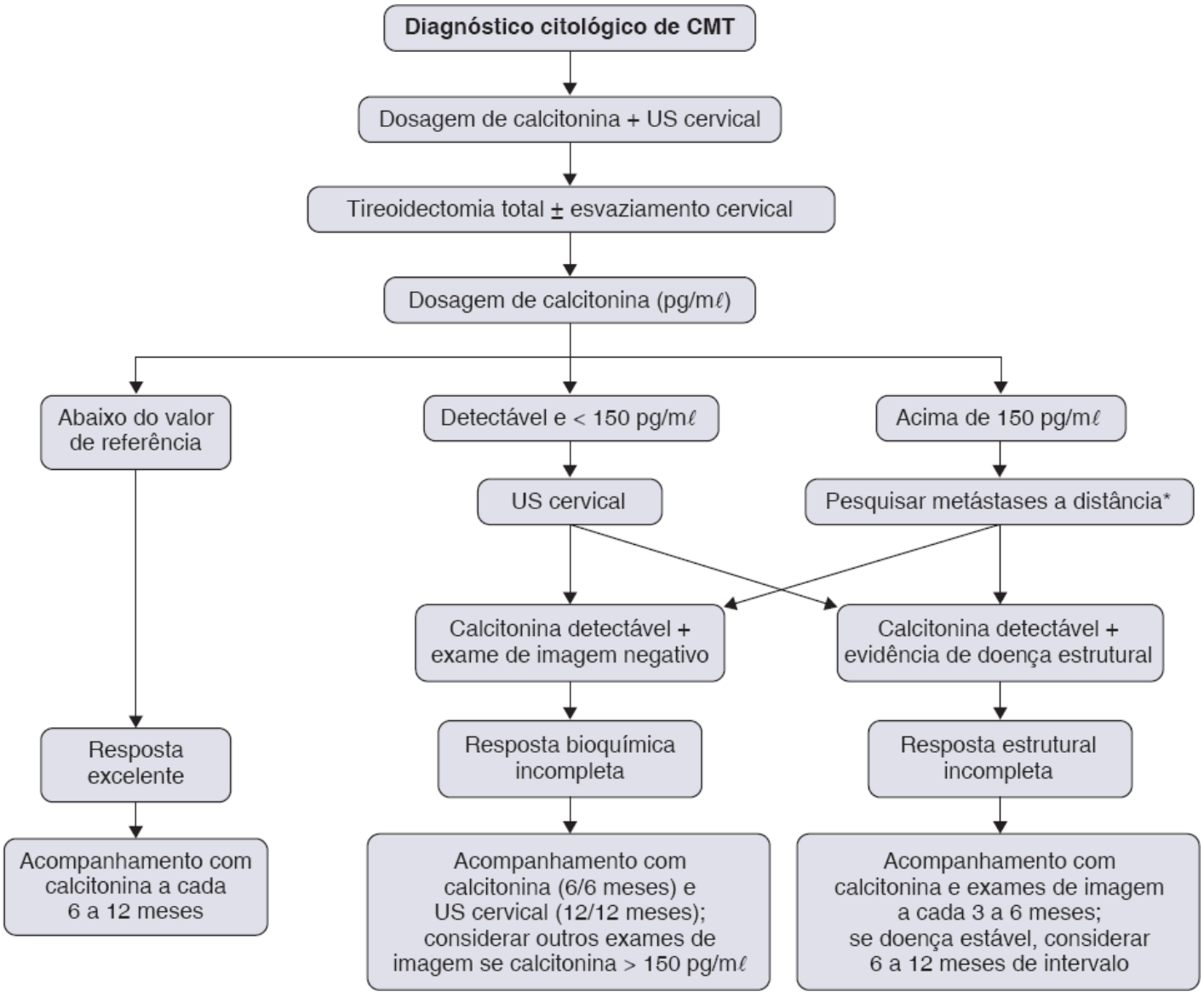


Figura 26.3 Fluxograma esquemático para o tratamento do carcinoma medular de tireoide (CMT) com estratificação dinâmica de risco e acompanhamento pós-operatório. *Diante de imagem negativa à tomografia computadorizada e/ou à ressonância magnética, submeter o paciente a ^{18}F-FDG-PET/CT ou ^{18}F-DOPA-PET/CT (de maior sensibilidade). US: ultrassonografia.

A ressecção cirúrgica é a primeira opção para pacientes com doença localizada; contudo, dependendo da localização e do tamanho da lesão, nem sempre é uma opção viável. Atualmente, não há nenhuma opção terapêutica com possibilidade real de cura para pacientes com doença a distância ou localmente avançada não candidatos à cirurgia. Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia cervical apresentam resultados pouco satisfatórios.[23,24] A resposta relatada à quimioterapia citotóxica é de aproximadamente 20%, sendo a maior parte dos estudos com pequeno número de pacientes e sem avaliação de critérios como RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*).[25] A radioterapia deve ser considerada nos casos com elevado risco de recidiva cervical; entretanto, estudos mostram apenas controle local da doença, sem benefício na sobrevida.[26] Infelizmente, pacientes com doença metastática progressiva ainda constituem um desafio na prática clínica.[26-28]

Conduta expectante é uma opção para pacientes assintomáticos, com doença indolente. Tratamento imediato é indicado quando há lesões com elevado risco de complicações, como metástases cerebrais extensas, compressão da medula espinal ou da via respiratória, e metástases ósseas com risco de fratura.[19-21] Embolização ou crioablação podem ter benefícios em casos selecionados, visando reduzir o crescimento tumoral, a dor ou a diarreia refratária associada a metástases hepáticas.[29] Radioterapia localizada e/ou administração de bisfosfonatos ou denosumabe (inibidor RANKL) deve ser considerada em casos de metástases ósseas dolorosas e prevenção de fraturas.[30,31] Denosumabe parece ter benefício em relação aos bisfosfonatos, com melhora da qualidade de vida e menor risco de lesão renal em estudos de fase III com tumores sólidos, embora ainda não haja dados específicos para CMT.[32]

Em casos de CMT avançado, pode ocorrer diarreia paraneoplásica secundária à hipersecreção de calcitonina, de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) ou ao aumento da motilidade intestinal.[33,34] Agentes antimotilidade (p. ex., loperamida e codeína) podem ser utilizados como primeira linha de tratamento. Nos casos não responsivos, podem-se utilizar análogos da somatostatina.[35,36] Para os pacientes com metástases hepáticas extensas, ressecção cirúrgica, ablação percutânea por radiofrequência ou quimioembolização arterial podem ser consideradas, visando reduzir os níveis de calcitonina.[29] Em raros casos, pode haver secreção hormonal pelas células tumorais, sendo os hormônios de secreção ectópica mais comuns o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), podendo causar síndrome de Cushing ectópica (0,7% dos casos).[37] A síndrome de Cushing, quando não tratada, é associada a extrema morbimortalidade, sendo as complicações secundárias ao hipercortisolismo responsáveis por 50% da mortalidade nesses casos de CMT. Recentemente, a utilização de inibidores de tirosinoquinase (ITQ) tem mostrado resposta satisfatória no controle da síndrome.[38-40]

Terapia sistêmica com inibidores de tirosinoquinase

O estudo e o avanço do conhecimento das diversas vias de sinalização intracelulares e das alterações genéticas envolvidas na patogênese do CMT possibilitaram o desenvolvimento de terapias sistêmicas alvo-específicas. Vias de sinalização como RET, RAS/MAPK, PI3 K, c-MET e mTOR modulam diversos processos intracelulares, incluindo proliferação celular, diferenciação, migração e apoptose, sendo que alterações nessas vias de sinalização estão envolvidas na carcinogênese do CMT.[41-43]

A ativação descontrolada do *RET*, assim como a superexpressão do fator de crescimento endotelial (VEGF) e do fator de crescimento de hepatócitos (c-MET), são importantes na patogênese, na progressão e na recorrência tumoral no CMT.[44,45] Todas essas moléculas atuam mediante a ativação de seus receptores do tipo tirosinoquinase. Os ITQ são agentes de administração oral que competem com o trifosfato de adenosina no local de ligação no receptor, levando à inibição das proteínas envolvidas na transdução do sinal.

O tratamento com ITQ promoveu uma nova perspectiva no tratamento do CMT metastático. Como esses pacientes muitas vezes apresentam doença indolente e longa expectativa de vida, o desfecho utilizado nos estudos é a sobrevida livre de progressão, uma vez que os ITQ aumentam tal parâmetro, sem, contudo, impactar a sobrevida geral.[25,46,47]Vandetanibe e cabozantinibe são os únicos ITQ aprovados para tratamento do CMT metastático. No Brasil, apenas o vandetanibe está disponível para o tratamento do CMT, embora o cabozantinibe já seja comercializado para tratamento de carcinoma renal.

Vandetanibe foi o primeiro fármaco aprovado e é seletivo para os receptores RET, VEGF e EGF,[48] enquanto o cabozantinibe atua em c-MET, VEGFR2 e RET. Um estudo avaliando 331 pacientes com CMT metastático demonstrou

aumento significativo da sobrevida livre de progressão nos pacientes tratados com vandetanibe (300 mg/dia) em relação ao placebo (30,2 *vs*. 19,2 meses; risco relativo [RR] = 0,46, 95% intervalo de confiança [IC] = 0,31 a 0,69).[46] A medicação também se mostrou eficaz no tratamento de crianças com MEN-2B.[49]Posteriormente, outro estudo com 330 indivíduos com CMT metastático progressivo mostrou aumento significativo da sobrevida livre de progressão no grupo tratado com cabozantinibe (11,2 *vs*. 4,0 meses; RR = 0,28, 95% IC = 0,19 a 0,4, p < 0,0001).[47]

Adicionalmente, um estudo de fase 2 com lenvatinibe (n = 59), ITQ seletivo para VEGFR-1, 2 e 3, FGFR-1–4, PDGFRa, RET e KIT, mostrou 80% de controle da doença (95% IC: 67 a 89%), a maior taxa já apresentada. Os resultados obtidos foram independentes do uso prévio de outros anti-VEGF, confirmando a ausência de resistência cruzada entre os diferentes ITQ.[50]Outros ITQ já estudados incluem motesanibe,[51] sorafenibe,[52,53] sunitinibe,[54] axitinibe,[55]imatinibe,[56] pazopanibe[57] e anlotinibe.[58]

Os principais efeitos adversos dos ITQ são diarreia, erupção cutânea/síndrome mão-pé (Figura 26.4), hipertensão, exacerbação de hipotireoidismo e prolongamento do intervalo QT, fadiga e náuseas (Quadro 26.1). A escolha do medicamento deve levar em conta não só o perfil de efeitos adversos, como também fatores de risco, história médica pregressa e perfil de tolerância do paciente, visando ao menor impacto negativo possível na qualidade de vida.[59-61]Vandetanibe deve ser evitado em casos de arritmias, visto que ele pode causar prolongamento do intervalo QT.[62,63] Entretanto, trata-se da medicação de escolha para pacientes que façam trabalhos manuais ou maratonistas, por causar menos síndrome mão-pé do que o cabozantinibe.[60,61] A maior parte dos efeitos adversos são de leve a moderada intensidade (grau 1 ou 2), podendo ser manejados com sintomáticos, conforme descrito no Quadro 26.1. Contudo, diante de efeitos adversos grau 2 não responsivos ou grau 3, deve-se realizar redução de dose ou suspensão seguida de reintrodução em dose menor. A necessidade de redução de dose costuma ocorrer em até 79% dos casos com cabozantinibe e 35% com vandetanibe.[47,64] É importante ressaltar que se deve ter especial atenção ao prescrever ITQ para pacientes com histórico de hemorragias, tumores envolvendo estruturas vitais do pescoço e histórico de tratamento prévio com radioterapia, uma vez que esses pacientes apresentam maior risco de fístulas e hemorragias, efeitos adversos raros, porém graves, do tratamento com ITQ.[65]

Apesar de os ITQ conseguirem conter a progressão da doença, esse efeito é transitório. De fato, as células tumorais desenvolvem um mecanismo de escape, fazendo com que o tumor volte a crescer após um período variável de tratamento, independentemente do tipo de ITQ ou de tumor tratado.[66] Nestes casos, deve-se utilizar um segundo ITQ, visto que a descontinuação do tratamento com ITQ pode determinar o crescimento rápido do tumor e a progressão da doença.[67,68]

Figura 26.4 Síndrome mão-pé induzida por vandetanibe, caracterizada por hiperemia, edema, descamação, dormência e sensação de queimor. Nos casos mais graves, podem surgir dor intensa, bolhas e úlceras.

Quadro 26.1 Manejo dos principais efeitos adversos dos inibidores de tirosinoquinase (ITQ).

Efeito adverso	Tratamento
Diarreia	

	• O tratamento de primeira escolha é loperamida (2 mg de 4/4 h), podendo se associar codeína, se necessário. Em casos refratários, é possível utilizar análogos da somatostatina • Atentar para risco de desidratação e depleção eletrolítica – risco de arritmias
Erupção cutânea/síndrome mão-pé	• Prevenção (deve ser orientada para todos os pacientes antes de iniciar o tratamento) com proteção solar (uso de protetores com FPS ≥ 30 + proteção física com chapéu e roupas próprias para exposição solar) e hidratação de mãos e pés com creme contendo ureia (5 a 10%) • A primeira opção terapêutica é ibuprofeno (600 mg de 8/8 h) • Utilizar clobetasol ou triancinolona 0,05% nas áreas eritematosas (evitar face, axila, mamas e virilha) 4 vezes/dia, se for moderado/grave ou caso não melhore após o tratamento inicial • Analgesia tópica (lidocaína 2%) pode ser considerada para alívio da dor
Hipertensão arterial	• Não iniciar a medicação se PAS > 150 mmHg • Anlodipino ou outros bloqueadores de canais de cálcio são primeira opção terapêutica. Associar IECA, BRA ou diurético, se necessário
Mucosite, estomatite	• Sucralfato, bicarbonato de sódio e formulações *spray* com lidocaína
Hemorragias, perfurações, fístulas e úlceras	• Não iniciar a medicação se houver história de hemorragia ou hemoptise recente • Caso o paciente vá realizar cirurgia, a medicação deve ser suspensa entre 10 dias e 4 semanas antes, dependendo do procedimento • Atenção para locais de anastomose e irradiação prévia, pois são mais suscetíveis
Exacerbação de hipotireoidismo	• Monitorar TSH e T4 livre após o início do tratamento em 2 a 4 semanas, 8 a12 semanas e, depois, a cada 3 meses
Prolongamento do intervalo QT	• Avaliar detalhadamente a história pregressa de doenças cardiovasculares, uso de medicações antiarrítmicas, presença de bradicardia ou distúrbios hidreletrolíticos antes de iniciar a medicação • O manejo é realizado pela correção de fatores predisponentes. A associação de fármacos que prolongam o intervalo QT deve ser evitada, sempre que possível* • Em caso de intervalo QT > 500 ms ou > 60 ms acima da linha de base, a medicação deve ser suspensa e o fator predisponente deve ser corrigido; após normalização do intervalo QT, a medicação pode ser reiniciada em dose reduzida

*Lista dessas medicações está disponível em www.crediblemeds.org. FPS: fator de proteção solar; PAS: pressão arterial sistólica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; TSH: hormônio tireoestimulante; T_4: tiroxina.

Adaptado de Maia et al., 2017;[61] Resteghini et al., 2017;[67] Brose et al., 2018.[69]

Perspectivas futuras

Nos últimos anos, a disponibilidade do uso dos ITQ no tratamento do CMT metastático aumentou a sobrevida livre de progressão da doença. No entanto, esses fármacos não mostraram melhora na sobrevida geral. Além disso, os ITQ estão associados a efeitos colaterais tóxicos significativos que, muitas vezes, reduzem a qualidade de vida do paciente. Novos agentes estão sendo estudados, com maior seletividade e intuito de aumentar a eficácia e reduzir efeitos adversos. LOXO-292 e BLU-667 agem como inibidores seletivos do *RET* e mostraram resultados satisfatórios com boa tolerabilidade em estudos de fase 1.[43]

Atualmente não há dados sobre o uso de agentes imunossupressores em pacientes com CMT avançado.

Resumo

A tireoidectomia total, associada a dissecção de compartimentos cervicais, é o tratamento-padrão para o carcinoma medular de tireoide (CMT). Cura bioquímica é obtida em até 95% dos pacientes com doença restrita à tireoide, mas em menos de 50% quando incluídos os pacientes com envolvimento de linfonodos cervicais. Pior desfecho é observado em pacientes com idade > 45 anos, quando há metástases a distância (presentes ao diagnóstico em até cerca de 20% dos casos) e nos casos em que o tempo necessário para dobrar o valor da calcitonina é < 6 meses (sobrevida em 5 e 10 anos de 25 e 8%, respectivamente). A probabilidade de cura é mínima nos pacientes com metástases a distância. A estratégia terapêutica para pacientes com metástases locorregionais e distantes deve ser individualizada, levando em conta o curso indolente do CMT, a morbidade associada aos tratamentos disponíveis, bem como a localização das metástases e os riscos iminentes e sintomas associados a essas metástases (p. ex., lesões cerebrais, lesões ósseas dolorosas ou com risco de fratura, risco de obstrução brônquica etc.). As opções terapêuticas para esses casos incluem cirurgia, intervenções percutâneas, embolização de metástases hepáticas, radioterapia e uso de inibidores de tirosinoquinases. Estes últimos não impactam a sobrevida geral, mas prolongam o tempo de sobrevida livre de progressão da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Modigliani E, Cohen R, Campos JM et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48:265-73.
2. Girelli ME, Nacamulli D, Pelizzo MR et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical features and long-term follow-up of seventy-eight patients treated between 1969 and 1986. Thyroid. 1998; 8:517-23.
3. Kuo EJ, Sho S, Li N et al. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. JAMA Surgery. 2018; 153:52-9.
4. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:534-42.
5. Ceolin L, Siqueira DR, Romitti M et al. Molecular basis of medullary thyroid carcinoma: the role of RET polymorphisms. Int J Mol Sci. 2012; 13:221-39.
6. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2014; 58:667-700.
7. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015; 25:567-610.
8. Ahmed SR, Ball DW. Incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. JCEM. 2011; 96:1237-45.
9. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2655-63.
10. Giraud AL, Vanel D, Leboulleux S et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4185-90.
11. Romero-Lluch AR, Cuenca-Cuenca JI, Guerrero-Vazquez R et al. Diagnostic utility of PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017; 44 2004-13.
12. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP et al. Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61:299-310.
13. Scollo C, Baudin E, Travagli JP et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2070-5.
14. Elisei R, Romei C, Renzini G et al. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:426-35.

15. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006; 107:2134-42.
16. Giraud AL, Al Ghulzan A, Auperin A et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. Eur J Endocrinol. 2008; 158:239-46.
17. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:534-42.
18. Sosa JA, Duh QY, Doherty G. Striving for clarity About the best approach to thyroid cancer screening and treatment: is the pendulum swinging too far? JAMA Surg. 2017; 152:721-2.
19. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F et al. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. Thyroid. 2015; 25:242-9.
20. Kwon H, Kim WG, Sung TY et al. Changing trends in the clinicopathological features and clinical outcomes of medullary thyroid carcinoma. J Surg Oncol. 2016; 113:152-8.
21. Choi JB, Lee SG, Kim MJ et al. Dynamic risk stratification in medullary thyroid carcinoma: single institution experiences. Medicine. 2018; 97:e9686.
22. Randle RW, Balentine CJ, Leverson GE et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. Surgery. 2017; 161:137-46.
23. Brierley JD, Tsang RW. External radiation therapy in the treatment of thyroid malignancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996; 25:141-57.
24. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). Brit J Cancer. 2000; 83:715-8.
25. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017; 31:335-47.
26. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. Sem Radiat Oncol. 2012; 22:254-62.
27. Schwartz DL, Rana V, Shaw S et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer – local disease control in the modern era. Head Neck. 2008; 30:883-8.
28. Call JA, Caudill JS, McIver B et al. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. Rare Tumors. 2013; 5:e37.
29. Fromigue J, De Baere T, Baudin E et al. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2496-9.
30. Beuselinck B, Wolter P, Karadimou A et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. Br J Cancer. 2012; 107:1665-71.
31. Farooki A, Leung V, Tala H et al. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2433-39.
32. Yee AJ, Raje NS. Denosumab for the treatment of bone disease in solid tumors and multiple myeloma. Future Oncol. 2018; 14:195-203.
33. Cox TM, Fagan EA, Hillyard CJ et al. Role of calcitonin in diarrhoea associated with medullary carcinoma of the thyroid. Gut. 1979; 20:629-33.
34. Rambaud JC, Jian R, Flourie B et al. Pathophysiological study of diarrhoea in a patient with medullary thyroid carcinoma. Evidence against a secretory mechanism and for the role of shortened colonic transit time. Gut. 1988; 29:537-43.
35. Mahler C, Verhelst J, de Longueville M et al. Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. Clin Endocrinol (Oxf). 1990; 33:261-9.
36. Zatelli MC, Piccin D, Tagliati F et al. Selective activation of somatostatin receptor subtypes differentially modulates secretion and viability in human medullary thyroid carcinoma primary cultures: potential clinical perspectives. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2218-24.
37. Barbosa SL, Rodien P, Leboulleux S et al. Ectopic adrenocorticotropic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. Thyroid. 2005; 15:618-23.
38. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotropic hormone) syndrome. Thyroid. 2014; 24:1062-6.
39. Nella AA, Lodish MB, Fox E et al. Vandetanib successfully controls medullary thyroid cancer-related Cushing syndrome in an adolescent patient. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3055-9.
40. Wijewardene A, Glastras S, Learoyd D et al. ACTH-secreting medullary thyroid cancer: a case series. Endocrinol Diabetes Metab Case Reports. 2107; 1:1-6.
41. Santarpia L, Myers JN, Sherman SI et al. Genetic alterations in the RAS/RAF/mitogen- activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Cancer. 2010; 116:2974-83.
42. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. Nat Rev Cancer. 2014; 14:173-86.
43. Ceolin L, Duval M, Benini A et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. Endocr Relat Cancer. 2019; 26:R499-518.
44. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2010; 20:863-71.
45. Papotti M, Olivero M, Volante M et al. Expression of hepatocyte growth factor (HGF) and its receptor (MET) in medullary carcinoma of the thyroid. Endocr Pathol. 2000; 11:19-30.
46. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012; 30:134-41.
47. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013; 31:3639-46.

48. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. Cancer Res. 2002; 62:4645-55.
49. Fox E, Widemann BC, Chuk MK et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. Clin Cancer Res. 2013; 19:4239-48.
50. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. Clin Cancer Res. 2015; 22:44-53.
51. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2009; 27:3794-801.
52. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010; 28:2323-30.
53. de Castro Neves LA, Negrao MV, de Freitas RM et al. Sorafenib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer: efficacy and safety analysis. Thyroid. 2016; 26:414-9.
54. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res. 2010; 16:5260-8.
55. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. J Clin Oncol. 2008; 26:4708-13.
56. de Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3466-9.
57. Bible KC, Suman VJ, Molina JR et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057 H. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1687-93.
58. Sun Y, Du F, Gao M et al. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Thyroid. 2018; 28:1455-61.
59. Grande E, Kreissl MC, Filetti S et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies. Adv Therapy. 2013; 30:945-66.
60. Bastholt L, Kreissl MC, Fuhrer D et al. Effect of an outreach programme on vandetanib safety in medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2016; 5:187-94.
61. Maia AL, Wajner SM, Vargas CV. Advances and controversies in the management of medullary thyroid carcinoma. Curr Opin Oncol. 2017; 29:25-32.
62. Massicotte MH, Borget I, Broutin S et al. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. J Surgical Oncol. 2010; 102:175-8.
63. Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C. Medullary thyroid cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors: to treat or not to treat – and with which drug – those are the questions. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:4390-6.
64. Viola D, Valerio L, Molinaro E et al. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience. Endocr Relat Cancer 2016; 23:R185-205.
65. Blevins DP, Dadu R, Hu M et al. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. Thyroid. 2014; 24:918-22.
66. Arao T, Matsumoto K, Furuta K et al. Acquired drug resistance to vascular endothelial growth factor receptor 2 tyrosine kinase inhibitor in human vascular endothelial cells. Anticancer Res. 2011; 31:2787-96.
67. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017; 31:349-61.
68. Trimboli P, Castellana M, Virili C et al. Efficacy of vandetanib in treating locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma according to RECIST criteria: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol. 2018; 9:224.
69. Brose MS, Bible KC, Chow LQM et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. Cancer Treat Rev. 2018; 66:64-73.

27

Tratamento do Carcinoma Anaplásico de Tireoide

Fabíola Yukiko Miasaki • Vinícius Mariotti Machado • Hans Graf

INTRODUÇÃO

O carcinoma anaplásico de tireoide (CAT) é a forma mais agressiva e indiferenciada das neoplasias tireoidianas.[1] O sexo feminino é mais acometido (60 a 70%), e mais de 90% dos pacientes têm idade superior a 50 anos ao diagnóstico.[2,3] Por ocasião do diagnóstico, cerca de 40 a 50% dos pacientes têm metástases a distância e, em 80 a 85% desses pacientes, as metástases são pulmonares. Mesmo dentre os pacientes diagnosticados inicialmente com doença limitada ao pescoço, 25% desenvolvem metástases na evolução.[4,5]

Tipicamente, o paciente com CAT apresenta dor e disfonia associada a massa cervical anterior de crescimento rápido, endurecida e aderente aos planos adjacentes. Frequentemente, há história de bócio de longa duração, e 20 a 30% têm carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) concomitante.[6]

Uma série de 123 casos de CAT avaliados na Mayo Clinic, nos EUA, mostrou que quase todos os pacientes (97%) apresentam massa tireoidiana de crescimento rápido,[7] resultando em disfonia, disfagia, paralisia de corda vocal, dor cervical, dispneia e tosse. Outras manifestações incluem dores decorrentes de metástases, anorexia, perda de peso, astenia e febre. Eventualmente, pode ocorrer hipertireoidismo em decorrência de tireoidite.[6-8]

Pulmões e pleuras são os locais de metástases mais comuns. Também são frequentes as metástases ósseas (5 a 15%) e cerebrais (5%). Outros locais metastáticos menos frequentes incluem pele, fígado, rins, pâncreas, coração e glândulas adrenais.[6-8]

Apesar de diferentes esquemas de tratamento, o CAT cresce rapidamente, invade tecidos adjacentes, e a maioria dos pacientes morre por invasão tumoral não controlada e insuficiência respiratória.[8-11] Ainda hoje, não há um tratamento 100% eficaz ao paciente com CAT. A melhor perspectiva de cura é o diagnóstico precoce e a ressecção completa da lesão. Entretanto, somente em uma minoria de pacientes obtêm-se resultados satisfatórios, e o tempo de sobrevida mediano não ultrapassa 3,9 meses a partir do diagnóstico (variação de 2,3 a 60 meses).[4,6]

ETIOPATOGENIA

Em vista da frequente associação com o bócio multinodular e com o CDT, já se postulava que o CAT pudesse ser originário de um processo de desdiferenciação. Os estudos MSKCC e TGCA forneceram um suporte ainda maior para essa hipótese. Utilizando NGS (*next generation sequence*), eles avaliaram um grande número de CDT, carcinomas pouco diferenciados e CAT. Um total de 38% dos CAT apresentou mutações $BRAF^{V600E}$, ao passo que 25% tinham mutações no *RAS*. Além disso, quanto mais indiferenciado o tumor, maior o número de mutações acumuladas pelo tumor. Frequentemente, essas mutações encontravam-se no promotor do *TERT*, mutações de *TP53*, na via *PIK3CA-PTEN-AKT-mTOR*, *EIF1AX* complexo *SWI-SNF*, histometiltransferases e "*mismatch repair genes*".[12,13]

ESTADIAMENTO

Segundo a oitava edição do sistema TNM para estadiamento de tumores malignos, lesões restritas à tireoide são classificadas como estádio IVa. Lesões que apresentem invasão grosseira de tecidos extratireoidianos e/ou tenham comprometimento linfonodal são classificadas como IVb. Caso haja presença de metástases a distância, elas passam a ser estadiadas como IVc.

TRATAMENTO

O tratamento do CAT representa um grande desafio terapêutico para o endocrinologista. Com a progressão da doença, o uso de outras formas de tratamento deve levar em conta a manutenção da qualidade de vida dos pacientes.[14] As opções terapêuticas para o CAT incluem, além da cirurgia, quimioterapia e radioterapia.[15] Contudo, todos eles, especialmente se utilizados de forma isolada, geralmente se mostram incapazes de controlar a doença.[4] A terapia multimodal, combinando as três modalidades terapêuticas, tem mostrado resultados melhores. De fato, ela ocasionalmente consegue evitar a morte por invasão local e insuficiência respiratória, além de melhorar a sobrevida em alguns pacientes.[16,17] Entretanto, a natureza agressiva e a raridade do CAT tornam difícil a comparação entre estudos com um número pequeno de pacientes.

Atualmente, o tratamento para o CAT é principalmente a cirurgia precoce,[18] combinada com quimioterapia e radioterapia (*i. e.*, terapia multimodal). Embora essa abordagem reduza ou previna a recidiva locorregional, a sobrevida permanece baixa, com sobrevida mediana de 3,9 meses para o tratamento usual, e 10,5 meses para a terapia multimodal.[4]

Cirurgia

Tumores restritos à tireoide ou localmente invasivos devem ser ressecados completamente, devendo ser o tratamento complementado com radioterapia e quimioterapia. É importante ressaltar que a cirurgia deve ser realizada o quanto antes e não deve ser postergada, à custa da realização de exames de imagem e/ou de biopsia de metástases. Além disso, é recomendada avaliação de cordas vocais por meio de laringoscopia por fibra óptica, devido à frequente paralisia de cordas vocais causada pelo tumor.[19] Pacientes com tumores intratireoidianos devem ser submetidos à lobectomia com margens amplas; a tireoidectomia total não aumenta a sobrevida e eleva a taxa de complicações.[7] Entretanto, já que 20 a 30% dos casos apresentam carcinoma diferenciado de tireoide concomitante, alguns autores preferem a realização de tireoidectomia total e dissecção de linfonodos laterais.[19] É comum o tumor já não ser intratireoidiano no momento do diagnóstico, e a exérese total da lesão já não ser possível sem aumentar a morbidade. Nesses casos, é aconselhado associar ao *debulking* do tumor a radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante.

Quando há lesões infiltrativas muito extensas ou metástases a distância, o prognóstico dos pacientes é muito ruim. Por isso, cirurgias extensas como laringectomia e esofagectomia não são recomendadas nesses casos.[20] Não é infrequente a necessidade de medidas paliativas, principalmente para prevenção de óbito secundário à asfixia. A obstrução das vias respiratórias pode ocorrer por compressão tumoral externa, invasão tumoral intraluminal ou, ainda, por paralisia bilateral das cordas vocais. Assim, pacientes que apresentem cornagem ou crescimento tumoral rápido devem ser avaliados para possível traqueostomia.[20] Nessas situações, a tomografia computadorizada consegue determinar a extensão da estenose da via respiratória e/ou a presença de massa tumoral intraluminal.

Tratamento multimodal

Como já comentado, os melhores resultados, aparentemente, são alcançados pela terapia multimodal.[21-23] Nos pacientes com tumor restrito ao pescoço e tratados agressivamente com terapia multimodal (cirurgia, quimioterapia e radioablação locorregional), a taxa de sobrevida mediana pode chegar a 22,4 meses.[24] Entretanto, quando analisados atentamente os diversos estudos, questiona-se se tais resultados não sejam decorrentes de um viés de seleção. Isso porque os pacientes que suportam tratamentos mais agressivos são os com melhor desempenho, ou seja, são os mais jovens, com doença menos extensa.

Em uma análise multivariada, nem a radioterapia nem a quimioterapia convencional parecem ter influenciado na sobrevida dos pacientes. Em vez disso, sexo feminino, idade < 60 anos, tumor < 7,0 cm e tumor ainda restrito à tireoide foram fatores de bom prognóstico nesse estudo.[25] Como já dito, embora o impacto na sobrevida desses doentes seja discutível, sua associação parece melhorar a qualidade de vida do paciente, evitando a recidiva locorregional.[26] Por esse motivo, o consenso da American Thyroid Association (ATA) advoga tanto a radioterapia quanto a quimioterapia para pacientes com doença locorregional (IVa ou IVB).[10]

Schlumberger et al.[25] estudaram 20 pacientes com CAT, com dois protocolos distintos, e submeteram todos os pacientes com idade < 65 anos (12 deles) à radioterapia fracionada associada a ciclos de doxorrubicina (60 mg/m^2) e

cisplatina (90 mg/m^2) a cada 4 semanas. Aqueles com mais de 65 anos de idade receberam mitoxantrona (14 mg/m^2), como quimioterapia, também a cada 4 semanas. O principal fator limitante em ambos os protocolos foi a grave toxicidade encontrada. Os resultados foram claramente melhores nos pacientes submetidos à cirurgia e naqueles que não tinham metástases ao diagnóstico. Apesar do controle local obtido em metade desses indivíduos, somente três deles tiveram uma sobrevida > 20 meses.[25]

Estudos com *paclitaxel* têm mostrado que este fármaco é aparentemente eficiente no controle tumoral, sem impedir, contudo, o curso letal da doença.[27] Ain et al.[27] relataram 53% de resposta com paclitaxel. Pacientes que responderam ao tratamento obtiveram sobrevida de 32 semanas em média, enquanto a sobrevida foi de 7 semanas naqueles que não obtiveram resposta.[27] Alguns trabalhos indicam que a associação de *manumicina com paclitaxel* pode melhorar os resultados obtidos com paclitaxel isoladamente. Esse efeito decorreria da inibição da angiogênese, impedindo que as células neoplásicas tenham suprimentos para crescer.[28]

Embolização arterial

A embolização arterial tem sido indicada para tumores vasculares de cabeça e pescoço, o que facilita sua remoção cirúrgica, reduzindo a morbidade e a mortalidade dos pacientes. Ela também tem sido indicada nos cuidados paliativos quando o risco cirúrgico é muito alto no uso de radioterapia e quimioterapia, na dor intratável, na hemorragia intratável ou no aumento de déficit neurológico (no caso de tumores no sistema nervoso central). Embora haja poucos estudos e, em geral, com um número reduzido de pacientes, a embolização arterial tem sido usada no tratamento paliativo do carcinoma anaplásico. Em um trabalho que avaliou os efeitos da embolização arterial em pacientes com CAT inoperável, observou-se melhora de sintomas, como dispneia, cornagem e disfagia. Entretanto, nenhum dado sobre a sobrevida desses pacientes foi apresentado.[29]

Tratamento medicamentoso

■ *Inibidores de tirosinoquinase*

Uma das apostas na terapia do CAT tem sido a terapia direcionada. Entretanto, os ensaios clínicos com inibidores de tirosinoquinase não têm sido animadores.[30]

O *sorafenibe*, por exemplo, é um inibidor de tirosinoquinase que inibe VEGFR-2 e VEGFR-3, PDGFR, Flt-3, RET, c-Kit, c-Raf1 e B-Raf. Em um estudo de fase I, dos 16 pacientes tratados com sorafenibe, 15 puderam ser avaliados no final do estudo, e, desses, 13% tiveram resposta parcial, enquanto 27% evoluíram com estabilização do quadro. Todavia, a sobrevida média foi de 3,5 meses (1 a 26 meses), o que não é diferente do que se observa na evolução habitual dos CAT.[31] Já no estudo de fase II, 10% dos pacientes apresentaram resposta parcial e 25% permaneceram com a doença estável. A sobrevida média foi de 3,9 meses, enquanto a sobrevida em 6 e 12 meses atingiu 30 e 20%, respectivamente.[31]

Resultado aparentemente melhor – mas com um menor número de pacientes – foi observado em um estudo de fase II com *imatinibe*, no qual se obteve resposta parcial em 25% dos casos em 8 semanas e estabilização da doença em 50%. Nesse estudo, 36% dos pacientes (3/8) conseguiram ficar livres da progressão da doença por 6 meses.[32]

Já o *gefitinibe* é um inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que mostrou estabilização de doença em um caso de CAT (sobrevida de 12 meses). Houve resultados semelhantes também em associação com docetaxel.[33]

Mutações somáticas no gene do EGFR têm sido encontradas em pacientes com CAT. Seguindo esse raciocínio, dois grupos relataram resposta parcial e sobrevida livre de progressão usando *erlotinibe* (outro inibidor do EGFR) em pacientes cujos tumores apresentavam essa mutação específica.[34,35]

O *pazopanibe*, por sua vez, praticamente não trouxe benefício na evolução do CAT quando avaliado em 15 pacientes com carcinoma avançado.[36] Estudos com o *everolimo* (um inibidor da proteína mTor) tampouco foram animadores.[30]

A esperança atual tem sido o dabrafenibe, um inibidor de BRAF. Esse, em combinação com o trametinibe (inibidor de MEK), foi testado em pacientes com CAT cujo tumor apresentava a mutação BRAF^{V600E}. Como citado anteriormente, 38% dos CAT são BRAF-positivos.[12] Inicialmente, 16 pacientes com CAT receberam 150 mg de dabrafenibe (2 vezes/dia) e 2 mg de trametinibe (1 vez/dia) e foram avaliados após 8 semanas de tratamento. Desses, 1 (6%) apresentou resposta completa; 10 (63%), resposta parcial; e 3 (19%), doença estável. Foram relatados poucos efeitos colaterais, principalmente fadiga, febre e náuseas.[37]

Um estudo subsequente, avaliando pacientes do "mundo real", confirmou os dados iniciais: 50% (3 pacientes) apresentaram resposta parcial e 33% (2 pacientes) doença estável. Embora a amostra seja pequena, foi observado que o

tempo livre de doença foi de 5,2 meses e o tempo médio de sobrevida foi de 9,3 meses. Esse mesmo estudo avaliou a resposta do *lenvatinibe* nos pacientes com CAT, mas os resultados não foram tão bons quanto os do grupo tratado com a associação de *dabrafenibe e trametinibe*.[38]

■ *Outras terapias potenciais*

Em um estudo de fase I, a *fosbretabulina* (fosfato de combretastatina A-4) foi avaliada em neoplasias avançadas, das quais três eram CAT. Um dos pacientes apresentou remissão completa e estava ainda vivo após 30 meses, quando o estudo foi publicado.[39] O mesmo fármaco, quando avaliado em estudo de fase II, mostrou boa tolerância. Já a sobrevida média foi de 4,7 meses; 34% dos pacientes estavam vivos aos 6 meses de estudo e 23%, após 12 meses. A fosbretabulina foi avaliada também em associação com carboplatina e paclitaxel. Quando associada aos quimioterápicos, a sobrevida média foi de 5,2 meses, comparada com 4,7 meses naqueles que usaram somente os quimioterápicos. Ademais, a sobrevida em 1 ano foi superior nos pacientes que usaram fosbretabulina (27% *vs*. 9%). Embora os dados pareçam promissores, não houve diferenças estatisticamente significativas, e novos estudos de fase III devem ser realizados para confirmar a eficácia do tratamento.[40,41]

Outra proteína descrita na progressão do carcinoma anaplásico é a Aurora B, que faz parte do grupo de *Aurora-quinases*, e que tem um papel importante na regulação da divisão mitótica do ciclo celular.[42,43] A expressão da Aurora B leva a aneuploidia e um fenótipo mais agressivo dos tumores. Um inibidor potente e seletivo das Aurora-quinases, o VX-680, diminuiu o crescimento celular e induziu apoptose em várias linhas celulares do CAT.[44]

Adicionalmente, a combinação de um inibidor ubiquitina-proteassoma (bortezomibe) com inibidores da Aurora B quinase (p. ex., MLN8054) tem sido apontada como uma opção promissora a ser testada em estudos clínicos.[45]

Um novo grupo de moléculas que vêm sendo estudadas no CAT são os microRNA (miRNA). Os miRNA são pequenas sequências de fita simples, que não codificam RNA verdadeiros, mas que podem se ligar a diversos genes, modulando sua expressão pós-transcricional. Tem-se observado diminuição na expressão de miR 26a, 256b, 138 e aumento na expressão de miR 17-92, 106, 221 e 222. Além disso, inibidores *antisense* de miRNA conseguiram inibir o crescimento celular.[46] Os microRNA, embora representem um recente campo de pesquisa, parecem ser promissores para o desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento do CAT.[47]

Considerando o grau de indiferenciação do CAT, é fácil supor que outros processos celulares, como proliferação, adesão e apoptose, estejam alterados, facilitando a progressão do tumor. De fato, várias outras mutações e fenômenos epigenéticos que modulam tais processos vêm sendo descritos no CAT. Entretanto, ainda não foi possível afirmar se um desses processos tem um papel causal no desenvolvimento do CAT, nem se a sua inibição poderia conter o avanço da doença. Outras possibilidades terapêuticas têm sido apontadas em estudos *in vitro*. Inibidores da deacetilação de histonas (depsipeptídeo, ácido hidroxâmico suberoilanilida [SAHA] ou tricostatina A) e medicamentos demetilantes (azacitidina, decitabina e butirato de sódio), associados ou não ao ácido retinoico, diminuíram o crescimento celular de linhas de carcinoma anaplásico, embora os resultados quanto à reindução da captação de ^{131}I tenham sido conflitantes.[48-52]

Apesar dos esforços realizados para se encontrarem substâncias ou associações de substâncias que contenham a evolução do CAT,[53] essa doença continua levando inexoravelmente os pacientes a óbito. Melhores resultados são alcançados – taxas mais altas de respostas parciais ou estabilização da doença – quando inseridos em estudos clínicos.[54]Assim, os protocolos de pesquisa devem ser incentivados, e os pacientes, triados para protocolos realmente promissores. Além disso, as atuais diretrizes da ATA reforçam a necessidade de que a equipe que assiste esse tipo de paciente seja multiprofissional e enfoque, além do tratamento, os cuidados paliativos. É preciso lembrar que, no caso de metástases ósseas, o manejo da dor deve ser realizado. Ademais, o uso de bisfosfonatos ou inibidores de receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK), além da radioterapia, também devem ser considerados quando houver metástases ósseas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o CAT ser a forma mais agressiva de tumor tireoidiano, e de as terapias atuais serem incapazes de aumentar consideravelmente as taxas de sobrevida, cada paciente deve ser cuidadosamente avaliado, e todas as opções terapêuticas e/ou paliativas devem ser oferecidas.

Frente às evidências dos estudos mais recentes, novas diretrizes estão sendo aguardadas. Entretanto, as recomendações de que os pacientes sejam encaminhados para serviços especializados e incluídos em protocolos de estudos com equipes multiprofissionais devem ser encorajadas. Possivelmente, o tratamento multimodal continuará a ser preconizado e poderá

ser utilizado como “ponte” para os tratamentos alvo-dirigidos, quando possível. Para tanto, a caracterização molecular do tumor será fundamental: a detecção da mutação $BRAF^{V600E}$, por exemplo, já é feita por meio de imuno-histoquímica.

Embora o aumento nas taxas de sobrevida atualmente seja discreto, o manejo adequado dos casos de CAT pode desacelerar a progressão da doença e, mais importante, proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente e à sua família.

Resumo

O carcinoma anaplásico de tireoide (CAT) é um dos tumores malignos mais agressivos. Apesar de diferentes esquemas terapêuticos, ele cresce rapidamente, invade tecidos adjacentes, e a maioria dos pacientes morre por invasão tumoral não controlada e insuficiência respiratória. Melhores desfechos são obtidos com o diagnóstico precoce e a ressecção completa, o que somente acontece na minoria dos casos da lesão. A sobrevida varia de 2,3 a 60 meses (mediana < 4 meses). O tratamento do CAT representa, pois, um grande desafio para o endocrinologista. Cirurgia, quimioterapia e radioterapia isoladamente se mostram, em geral, pouco eficazes. Uma resposta mais favorável é observada com a combinação dessas terapias. Os resultados dos estudos clínicos com inibidores de tirosinoquinase não têm sido animadores. Novas substâncias, como dabrafenibe e trametinibe, vêm sendo testadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V et al. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. Int J Endocrinol. 2014; 2014:790834.
2. Brignardello E, Gallo M, Baldi I et al. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. Eur J Endocrinol. 2007; 156:425-30.
3. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y et al. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. World J Surg. 2001; 25:617-22.
4. Bisof V, Rakusic Z, Despot M. Treatment of patients with anaplastic thyroid cancer during the last 20 years: whether any progress has been made? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015; 272:1553-67.
5. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. World J Surg. 2012; 36:1247-54.
6. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. Mayo Clin Proc. 1985; 60:51-8.
7. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. Surgery. 2001; 130:1028-34.
8. Pasieka JL. Anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2003; 15:78-83.
9. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. Ann Surg Oncol. 2006; 13:453-64.
10. Mani N, McNamara K, Lowe N et al. Management of the compromised airway and role of tracheotomy in anaplastic thyroid carcinoma. Head Neck. 2016; 38:85-8.
11. Shaha AR, Ferlito A, Owen RP et al. Airway issues in anaplastic thyroid carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013; 270:2579-83.
12. Xu B, Ghossein R. Genomic landscape of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. Endocr Pathol. 2016; 27:205-12.
13. Li Z, Zhang Y, Wang R et al. Genetic alterations in anaplastic thyroid carcinoma and targeted therapies. Exp Ther Med. 2019; 18:2369-77.
14. Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2566-72.
15. Parenti R, Salvatorelli L, Magro G. Anaplastic thyroid carcinoma: current treatments and potential new therapeutic options with emphasis on TfR1/CD71. Int J Endocrinol. 2014; 2014:685396.
16. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60:1137-43.
17. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. Br J Cancer. 2002; 86:1848-53.
18. Brignardello E, Palestini N, Felicetti F et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012. Thyroid. 2014; 24:1600-6.
19. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al.; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2012; 22:1104-39.
20. Xu J, Liao Z, Li JJ et al. The role of tracheostomy in anaplastic thyroid carcinoma. World J Oncol. 2015; 6:262-4.
21. Conzo G, Polistena A, Calò PG et al. Efficacy of combined treatment for anaplastic thyroid carcinoma: results of a multinstitutional retrospective analysis. Int J Surg. 2014; 12(Suppl 1):S178-82.
22. Lowe NM, Loughran S, Slevin NJ et al. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival – a single centre experience and review of the literature. ScientificWorldJournal. 2014; 2014:674583.
23. Sun C, Li Q, Hu Z et al. Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: experience from a single institution in China. PLoS One. 2013; 8(11):e80011.

24. Prasongsook N, Kumar A, Chintakuntlawar AV et al. Survival in response to multimodal therapy in anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:4506-14.
25. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ et al. Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. Cancer. 1991; 67:564-6.
26. He X, Li D, Hu C et al. Outcome after intensity modulated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. BMC Cancer. 2014; 14:235.
27. Ain KB, Egorin MJ, Desimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. Thyroid. 2000; 10:587-94.
28. Yeung SC, Xu G, Pan J et al. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. Cancer Res. 2000; 60:650-6.
29. Dedecjus M, Tazbir J, Kaurzel Z et al. Selective embolization of thyroid arteries as a preresective and palliative treatment of thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2007; 14:847-52.
30. Molinaro E, Romei C, Biagini A et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13:644-60.
31. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. Thyroid. 2013; 23:600-4.
32. Ha HT, Lee JS, Urba S et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2010; 20:975-80.
33. Sherman SI. Targeted therapy of thyroid cancer. Biochem Pharmacol. 2010; 80:592-601.
34. Hogan T, Jing Jie Yu, Williams HJ et al. Oncocytic, focally anaplastic, thyroid cancer responding to erlotinib. J Oncol Pharm Pract. 2009; 15:111-7.
35. Masago K, Miura M, Toyama Y et al. Good clinical response to erlotinib in a patient with anaplastic thyroid carcinoma harboring an epidermal growth factor somatic mutation, L858R, in exon 21. J Clin Oncol. 2011; 29:465-7.
36. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME et al.; Mayo Phase 2 Consortium; Mayo Clinic Endocrine Malignances Disease Oriented Group. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3179-84.
37. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. J Clin Oncol. 2018; 36:7-13.
38. Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R et al. Real-world experience with targeted therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid. 2018; 28:79-87.
39. Dowlati A, Robertson K, Cooney M et al. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin α-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. Cancer Res. 2002; 62:3408-16.
40. Deshpande HA, Roman S, Sosa JA. New targeted therapies and other advances in the management of anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25:44-9.
41. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid. 2014; 24:232-40.
42. Baldini E, Tuccilli C, Prinzi N et al. Effects of selective inhibitors of Aurora kinases on anaplastic thyroid carcinoma cell lines. Endocr Relat Cancer. 2014; 21:797-811.
43. Baldini E, D'Armiento M, Ulisse S. A new aurora in anaplastic thyroid cancer therapy. Int J Endocrinol. 2014; 2014:816430.
44. Arlot-Bonnemains Y, Baldini E, Martin B et al. Effects of the Aurora kinase inhibitor VX-680 on anaplastic thyroid cancer-derived cell lines. Endocr Relat Cancer. 2008; 15:559-68.
45. Elisei R. Anaplastic thyroid cancer therapy: dream or reality? Endocrine. 2012; 42:468-70.
46. Haghpanah V, Fallah P, Tavakoli R et al. Antisense-miR-21 enhances differentiation/apoptosis and reduces cancer stemness state on anaplastic thyroid cancer. Tumour Biol. 2016; 37:1299-308.
47. Visone R, Pallante P, Vecchione A et al. Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. Oncogene. 2007; 26:7590-5.
48. Furuya F, Shimura H, Suzuki H et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. Endocrinology. 2004; 145:2865-75.
49. Miasaki FY, Vivaldi A, Ciampi R et al. Retinoic acid receptor beta2 re-expression and growth inhibition in thyroid carcinoma cell lines after 5-aza-2'-deoxycytidine treatment. J Endocrinol Invest. 2008; 31:724-30.
50. Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R et al. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na+/I-symporter gene methylation status. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 7:2449-57.
51. Vivaldi A, Miasaki FY, Ciampi R et al. Re-differentiation of thyroid carcinoma cell lines treated with 5-Aza-2'-deoxycytidine and retinoic acid. Mol Cell Endocrinol. 2009; 307:142-8.
52. Haghpanah V, Malehmir M, Larijani B et al. The beneficial effects of valproic acid in thyroid cancer are mediated through promoting redifferentiation and reducing stemness level: an in vitro study. J Thyroid Res. 2014; 2014:218763.
53. Hsu KT, Yu XM, Audhya AW et al. Novel approaches in anaplastic thyroid cancer therapy. Oncologist. 2014; 19:1148-55.
54. Tsimberidou AM, Vaklavas C, Wen S et al. Phase I clinical trials in 56 patients with thyroid cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:4423-32.

28

Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo

Maria da Conceição Freitas • Lúcia Helena Corrêa Lima • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos (HT), com consequente alentecimento generalizado dos processos metabólicos. Pode ser classificado como *primário* (por mau funcionamento da própria tireoide), *secundário* (de causa hipofisária, por deficiência de hormônio tireoestimulante [TSH], também denominado tireotrofina) ou *terciário* (por deficiência hipotalâmica do hormônio liberador de tireotrofina [TRH]). A terminologia *hipotireoidismo central* é preferível, porque nem sempre é possível distinguir entre causas hipofisárias e hipotalâmicas.[1-5] O hipotireoidismo pode também ser classificadocomo *periférico* ou *extratireoidiano*, situação rara decorrente de resistência à ação periférica dos HT ou de sua metabolização aumentada (Quadro 28.1).[1]

O hipotireoidismo primário (HTP) é uma doença muito prevalente em todo o mundo e responde por 95% do total de casos de hipotireoidismo. Pode ser endêmica em regiões com deficiência de iodo, mas também se mostra comum em áreas com adequado aporte alimentar de iodo.[2,3] A prevalência de hipotireoidismo franco na população geral varia entre 0,3% e 3,7% nos EUA e entre 0,2% e 5,3% na Europa,[1,6] dependendo da definição usada.[1,6] Uma metanálise de estudos em 9 países europeus estimou em torno de 5% a prevalência de hipotireoidismo não diagnosticado.[7] Em recente levantamento feito no Rio de Janeiro, a prevalência de HTP (clínico e subclínico) variou de 9,4% em mulheres com 35 a 44 anos de idade a 19,1% naquelas com 75 anos de idade ou mais (média de 10,3%).[8] Bem menos comum é o hipotireoidismo central, cuja prevalência estimada na população geral é de 1:20.000 a 80.000.[5,9] O hipotireoidismo congênito primário ocorre em 1 em cada 4.000 a 5.000 recém-nascidos,[10]enquanto o hipotireoidismo congênito secundário é bem mais raro (até 1:160.000 recém-nascidos).[9]

Quadro 28.1 Etiologia do hipotireoidismo.

Hipotireoidismo primário

- Tireoidites, doenças infiltrativas, deficiência de iodo etc.
- Fármacos (amiodarona, lítio, tionamidas, inbidores de tirosinoquinase, inibidores do *checkpoint* imune etc.)
- Iatrogênica: radioidioterapia, tireoidectomia etc.
- Disgenesias tireoidianas, distúrbios genéticos

Hipotireoidismo central

- Tumores hipofisários/hipotalâmicos e seu tratamento com cirurgia e/ou radioterapia; hipofisites etc.

- Necrose hipofisária pós-parto (p. ex., síndrome de Sheehan, apoplexia tireoidiana, traumatismo cranioencefálico etc.
- Distúrbios genéticos
- Fármacos (dopamina, análogos de somatostatina, glicocorticoides, bexaroteno etc.)

Hipotireoidismo periférico (extratireoidiano)

- Hipotireoidismo consuntivo
- Hipotireoidismo tecido-específico devido a sensibilidade diminuída aos hormônios tireoidianos

Adaptado de Chaker et al., 2017.[1]

FATORES DE RISCO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO

Diversas condições, listadas no Quadro 28.2, implicam risco aumentado para HTP. Entre elas se destacam envelhecimento (idade > 60 anos), sexo feminino, presença de doença tireoidiana ou extratireoidiana autoimune, história familiar de doença tireoidiana e certas enfermidades genéticas, como as síndromes de Down e de Turner. Em contraste, tabagismo e consumo moderado de bebidas alcoólicas diminuem o risco de HTP.[1-3]

Quadro 28.2 Fatores associados ao risco aumentado de hipotireoidismo primário.

- Idade > 60 anos
- Sexo feminino
- Bócio
- Doença nodular tireoidiana
- História familiar de doença tireoidiana
- História de radioterapia para cabeça e pescoço (radiação externa e iodo radioativo)
- Doença autoimune tireoidiana e extratireoidiana
- Fármacos (amiodarona, lítio, tionamidas, interferon-α etc.)
- Baixa ingestão de iodo, síndrome de Down, síndrome de Turner

ETIOLOGIA DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO

A frequência das diversas causas de HTP é variável e depende de fatores dietéticos e geográficos – como quantidade de iodo alimentar, ingestão de bocígenos alimentares, características genéticas da população etc. – e, sobretudo, da faixa etária dos pacientes (se adultos ou crianças) (Quadro 28.3).[3,10]

Etiologia em adultos

■ *Doenças tireoidianas*

Na maioria dos países, a tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo.[3,4]Trata-se de doença autoimune, caracterizada por títulos elevados de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO).[2] A doença de Graves pode, também, ter essa doença como estágio final, devido à agressão glandular pelo processo imunológico. Da mesma maneira, pacientes com hipertireoidismo autoimune podem evoluir para hipotireoidismo e vice-versa, em função de mudanças no tipo predominante de anticorpos contra o receptor do TSH (de estimuladores para bloqueadores).[4,11] As *tireoidites subagudas* (granulomatosa, linfocítica e pós-parto) com frequência levam ao hipotireoidismo, que nesse caso é transitório na grande maioria das vezes.[12] Cerca de 20 a 30% das mulheres com tireoidite pós-parto desenvolverão HTP após 5 anos (risco maior naquelas com altos títulos de anti-TPO).[13] O hipotireoidismo ocorre também em 30 a 40% dos pacientes com

tireoidite de Riedel, resultado da substituição do tecido tireoidiano por tecido fibroso.[14] Algumas vezes, o hipotireoidismo é decorrente de doenças infiltrativas, como hemocromatose, sarcoidose, esclerose sistêmica progressiva, amiloidose ou cistinose (até 86% em adultos). O *câncer* da tireoide tipicamente *não* causa hipotireoidismo.[2,4,11]

Quadro 28.3 Etiologia do hipotireoidismo primário.

Diminuição do tecido tireoidiano funcionante

- Tireoidite de Hashimoto
- Tireoidites subagudas (granulomatosa e linfocítica)
- Tireoidite pós-parto
- Tireoidite de Riedel
- Doença de Graves e tratamento do hipertireoidismo
- Doenças infiltrativas (amiloidose, hemocromatose, cistinose, esclerose sistêmica progressiva, sarcoidose)
- Agenesia e ectopia tireoidianas
- Radioterapia externa de cabeça e pescoço e de corpo inteiro

Defeitos funcionais na biossíntese e na liberação dos hormônios tireoidianos

- Disormonogênese congênita
- Deficiência de iodo grave
- Fármacos (antitireoidianos de síntese, iodo, lítio, amiodarona, contrastes radiológicos, valproato de sódio, sunitinibe, fármacos bocígenos sintéticos ou naturais etc.)

■ *Tratamento do hipertireoidismo*

Em regiões iodo-suficientes, a terapia com ^{131}I (radioiodoterapia) representa a segunda causa mais comum de hipotireoidismo. Este último, em geral, ocorre no primeiro ano após o tratamento (com retorno espontâneo ao eutireoidismo em alguns pacientes), mas pode levar vários anos para se manifestar.[2-4] Em uma série,[15] entre pacientes com a doença de Graves, a incidência cumulativa foi de 24% (após 1 ano), 59% (após 10 anos) e 82% (após 25 anos), sendo os percentuais correspondentes de 4, 15 e 32%, respectivamente, em casos de bócio multinodular tóxico. O hipotireoidismo pós-tireoidectomia subtotal tende a ser mais tardio, sendo observado em até 40% dos pacientes acompanhados por 10 anos. As tionamidas (metimazol e propiltiouracil), em doses excessivas, podem também causar hipotireoidismo por bloquearem a síntese de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4).[2-4]

■ *Outros fármacos*

Além das tionamidas, algumas substâncias, como o iodo (em quantidade excessiva), e vários fármacos podem resultar em graus variados de hipotireoidismo, como medicamentos ricos em iodo (*amiodarona*, *contrastes radiológicos*) ou o *carbonato de lítio*.[16-18] Tal fato ocorre, sobretudo, em pacientes com tireoidite de Hashimoto, história prévia de tireoidite pós-parto ou tireoidite indolor, bem como em pacientes que já foram submetidos à cirurgia tireoidiana ou terapia com ^{131}I.[2,4] O tratamento a longo prazo com lítio resulta no surgimento de bócio (prevalência de até 60%) e hipotireoidismo, cuja prevalência variou de 0 a 23,3% (média de 3,4%) entre 4.681 pacientes tratados com lítio.[16] Revisões mais recentes indicam que hipotireoidismo acomete 5 a 10% dos pacientes tratados com amiodarona, sendo essa doença mais frequente em regiões onde o aporte alimentar de iodo é elevado.[17]

O uso de *interferon*-α e *interleucina-2* para o tratamento de tumores malignos ou da hepatite B ou C pode resultar em tireoidite indolor e hipotireoidismo (em 5 a 20% dos pacientes).[3,18]

O uso dos inibidores de tirosinoquinase (p. ex., *sunitinibe*, *sorafenibe*, *imatinibe*, *motesanibe* etc.), empregados no tratamento de diversos tipos de tumores, resulta em graus variados de hipotireoidismo em uma alta proporção de pacientes (14 a 85%).[19] Ultimamente também tem havido um número crescente de relatos de hipotireoidismo, resultante de tireoidite destrutiva, em pacientes submetidos à terapia antineoplásica com inibidores do *checkpoint* imune, sobretudo os anticorpos monoclonais anti-PD-1 (p. ex., nivolumabe e pembrolizumabe), isoladamente ou em combinação com o ipilimumabe, um anticorpo anti-CTLA-4.[20]

Hipotireoidismo foi relatado também com fármacos que há décadas deixaram de ser comercializados, como ácido paraminossalicílico, fenilbutazona, aminoglutetimida, talidomida e etionamida.[2,18]

■ *Radioterapia externa*

Hipotireoidismo primário pode, ainda, ser decorrente de radioterapia externa da cabeça e do pescoço. É bastante comum (25 a 50%) após a irradiação de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, sobretudo quando a tireoide não foi protegida e quando contrastes radiológicos contendo iodo foram usados antes da radioterapia. Irradiação corporal total, com subsequente transplante de medula para tratar leucemia aguda ou anemia aplásica, pode causar hipotireoidismo subclínico ou hipotireoidismo franco em cerca de 25% e 3% dos pacientes, respectivamente.[2-4,21]

Etiologia em crianças

■ *Hipotireoidismo adquirido*

A etiologia do hipotireoidismo adquirido é similar em crianças e adultos. Tireoidite de Hashimoto constitui a etiologia mais comum de hipotireoidismo e bócio atóxico adquiridos em crianças e adolescentes. A doença é rara antes dos 4 anos de idade, mas raramente pode se manifestar no 1º ano de vida.[10,22] Em regiões endêmicas para baixa ingestão de iodo, esta constitui a causa mais comum de hipotireoidismo em crianças.[10]

■ *Hipotireoidismo congênito*

O hipotireoidismo detectado no período neonatal pode ser permanente ou transitório.[10,23] As principais causas de hipotireoidismo congênito transitório são ingestão excessiva (ou deficiente) de iodo pela mãe; ingestão de tionamidas (metimazol ou propiltiouracil) por mães portadoras de hipertireoidismo; e passagem placentária de anticorpos maternos bloqueadores do receptor de TSH. Habitualmente, ele reverte até a idade de 3 anos.[23]

O hipotireoidismo congênito permanente é o distúrbio endócrino congênito mais frequente, tem incidência que varia de 1:2.000 a 1:4.000 crianças nascidas vivas e é uma das principais causas de retardo mental que pode ser prevenido.[23] A causa mais frequente de hipotireoidismo congênito permanente (85% dos casos) são defeitos na formação glandular durante a embriogênese, denominados disgenesias tireoidianas, em que caracteristicamente não há bócio.[24] Este grupo inclui ectopia, agenesia, hemiagenesia e hipoplasia tireoidianas.[25] Em 10 a 15% dos casos, o hipotireoidismo congênito é consequência de defeitos em alguma das etapas da síntese dos hormônios tireoidianos, referidos como disormonogênese, e a presença de bócio é obrigatória.[10] Nesse grupo estão a *síndrome de Pendred*, bem como defeitos no transporte do iodeto, na síntese de tireoglobulina e na expressão ou função da peroxidase tireoidiana.[10] O defeito no transporte do iodeto resulta de mutações no gene da proteína NIS (*sodium-iodide symporter*).[24] A síndrome de Pendred se caracteriza por surdez neurossensorial bilateral e bócio, com ou sem hipotireoidismo. Resulta de mutações no gene *SLC26A4*.[26]

Hiporresponsividade ao TSH, devido a mutações inativadoras no gene do receptor de TSH, pode levar a hipoplasia tireoidiana.[24] Um segundo tipo de anormalidade que pode levar à hiporresponsividade ao TSH é visto no pseudo-hipoparatireoidismo tipo 1-A, o qual decorre de mutação inativadora no gene da proteína Gsα (*GNAS1*).[10,24]

A embriogênese tireoidiana é controlada por pelo menos três fatores de transcrição (TITF1, FOXE1 e PAX8), que regulam cronologicamente o desenvolvimento glandular desde a invaginação do endoderma até a diferenciação e proliferação celular. Assim, mutações em um ou mais desses genes podem contribuir para as disgenesias tireoidianas.[25]

Ectopia tireoidiana tem incidência de 1 em cada 100.000 a 300.000 entre indivíduos saudáveis, elevando-se para 1 em cada 4.000 a 8.000 naqueles com doença da tireoide.[27]Resulta de falha de migração embriológica da tireoide. Em até 90% dos casos, a tireoide ectópica encontra-se na região da língua. Possíveis locais adicionais são faringe, esôfago, traqueia e mediastino.[27] Em cerca de 30% dos pacientes coexiste tecido tireóideo normal cervical, por isso hipotireoidismo nem sempre está presente.[28] Casos de ectopia dupla ou tripla já foram relatados.[27,28]

ETIOLOGIA DO HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

Adquirido

O hipotireoidismo central pode se originar de qualquer processo neoplásico, inflamatório, infiltrativo, isquêmico ou traumático que comprometa a capacidade secretória da hipófise anterior e/ou do hipotálamo (Quadro 28.4). *Em adultos*, as causas mais comuns são lesões tumorais da região hipotalâmico-hipofisária e o tratamento cirúrgico e/ou radioterápico dessas lesões. A deficiência de TSH pode ser isolada, mas, em geral, vem associada à de outras trofinas hipofisárias. Nessa situação, com frequência sucede a deficiência de hormônio do crescimento (GH) e gonadotrofinas. Causas menos comuns de hipotireoidismo central são traumatismo cranioencefálico, necrose hipofisária pós-parto (*síndrome de Sheehan*), hipofisite linfocítica, apoplexia hipofisária, doenças infiltrativas etc.[2-5,11] *Em crianças*, a maioria dos casos é decorrente de tumores da região selar (sobretudo, os craniofaringiomas) e de seu tratamento com cirurgia e/ou radioterapia.[5,10]

Quadro 28.4 Etiologia do hipotireoidismo central.

Perda de tecido funcionante

- Tumores (adenoma hipofisário, craniofaringioma, meningioma, disgerminoma, glioma, metástases etc.)
- Traumatismo (cirurgia, radioterapia, traumatismo craniano)
- Comprometimento vascular (síndrome de Sheehan, apoplexia hipofisária, secção da haste, aneurisma da carótida interna, anemia falciforme, AVC isquêmico)
- Infecções (abscesso, tuberculose, sífilis, toxoplasmose)
- Doenças infiltrativas (sarcoidose, histiocitose, hemocromatose)
- Hipofisites
- Lesões congênitas (hipoplasia hipofisária, displasia septo-óptica, encefalocele basal)

Defeitos funcionais na biossíntese e na liberação do TSH

- Mutações nos genes do receptor do TSH e TRH, ou nos genes do TSH-β, *POU1F1*, *PROP1* e *HESX1*
- Fármacos: dopamina, dobutamina, glicocorticoides, bexaroteno; interrupção da terapia com levotiroxina

AVC: acidente vascular cerebral; TSH: hormônio tireoestimulante; TRH: hormônio liberador de tireotrofina.

Quantidades suprafisiológicas de glicocorticoides, endógenas ou exógenas, bem como o tratamento a longo prazo com análogos da somatostatina podem levar à diminuição na liberação do TSH, porém é bem difícil ocorrer queda nos níveis de T_4. Dopamina e dobutamina, a exemplo de doenças graves, podem também suprimir a secreção de TSH.[2,4] Uma nova causa de hipotireoidismo central iatrogênico é o uso de bexaroteno (agonista seletivo do receptor do retinoide X) para o tratamento do linfoma cutâneo de células T.[18] Foi relatado que hipotireoidismo ocorre em até 70% dos pacientes tratados com doses diárias > 300 mg/m^2.[18]

Congênito

Defeitos congênitos na estimulação ou na síntese do TSH, ou na estrutura desse hormônio, representam raras causas de hipotireoidismo central congênito (HCC). São decorrentes de defeitos em vários genes *homeobox*, como *POU1F1*, *PROP1* e *HESX1.* Mutações dos genes *POU1F1* e *PROP1* causam hipotireoidismo hereditário, em geral acompanhado de deficiência de GH e prolactina.[4,24] O hipotireoidismo familiar pode também resultar de mutações *nonsense* no gene da subunidade beta do TSH.[29] Mutação no gene do receptor de TRH é uma causa muito rara de HCC.[30] Lesões estruturais (p. ex., hipoplasia hipofisária, defeitos da linha média e cistos da bolsa de Rathke) são outras possíveis causas de HCC.[4] HCC transitório pode resultar da supressão dos tireotrofos fetais por hipertireoidismo materno não adequadamemte tratado.[31]

ETIOLOGIA DO HIPOTIREOIDISMO PERIFÉRICO

Hipotireoidismo consuntivo

Esta denominação tem sido aplicada aos raros casos em que hipotireoidismo resulta de excessiva inativação dos hormônios tireoidianos pela enzima iodotironina deiodinase do tipo 3 (D3) produzida por tumores. Foi inicialmente descrita em crianças com volumosos hemangiomas,[32] mas posteriormente relatou-se também sua ocorrência em adultos com outros tipos de tumores.[33] D3 é uma selenodeiodinase que atua como um inativador fisiológico de T_3(conversão em T_2) e T_4 (conversão em T_3 reverso).[2]

Resistência aos hormônios tireoidianos

Resistência aos hormônio tireoidianos (RHT) é outra rara condição resultante de mutações nos genes dos receptores beta ou alfa (muito raramente) dos HT.[34] Na RHT beta (RHTβ), com incidência estimada de 1:40.000 nascidos vivos, são demonstradas mutações germinativas no gene beta em 85% dos casos. Os 15% restantes poderiam resultar de mosaicismo em uma mutação *de novo* ou de causas ainda não identificadas.[35] Laboratorialmente, a RHTβ caracteriza-se por elevação de T_3 e T_4, com TSH normal ou discretamente elevado. Dependendo do tipo de receptor tireoidiano nos tecidos, características de excesso e deficiência de hormônios tireoidianos podem coexistir, embora a maioria dos indivíduos seja clinicamente eutireóidea à custa de altos níveis circulantes de hormônios tireoidianos.[35] Sinais e sintomas característicos de hipo ou hipertireoidismo tendem a estar ausentes; quando presentes, podem ser sutis e inconstantes. Manifestações de hipertireoidismo incluem hiperatividade (frequência de 33 a 68%), taquicardia (33 a 75%) e taxa de metabolismo basal elevada. Características de hipotireoidismo incluem retardo de maturação óssea e crescimento, dificuldade de aprendizado, surdez e nistagmo. A predominância do receptor α1 no coração e no cérebro justificariam a taquicardia e a hiperatividade, respectivamente.[35]

Somente recentemente foram identificadas mutações no gene do receptor alfa, caracterizando a RHTα. Os poucos pacientes descritos até agora apresentavam retardo mental de grau variável, baixa estatura, feições grosseiras, macroglossia, constipação intestinal crônica e bradicardia.[34]

Hipotireoidismo periférico com grave retardo psicomotor (*síndrome de Allan-Herndon-Dudley*) pode também decorrer de mutação no gene do transportador monocarboxilato 8 (MCT8), reponsável pelo transporte dos HT através das membranas plasmáticas, sendo, assim, essencial para seu metabolismo intracelular e para o desenvolvimento cerebral.[1,36]

SINAIS E SINTOMAS

O hipotireoidismo compromete o organismo de maneira global, com alentecimento do metabolismo. Ele tem como manifestações mais marcantes: astenia, sonolência, intolerância ao frio, voz arrastada, pele seca e áspera, hiporreflexia profunda, edema periorbital, anemia e bradicardia (Quadro 28.5 e Figura 28.1). Entretanto, muitos pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos ao diagnóstico, sobretudo aqueles com doença menos intensa ou de menor duração, sendo detectados, muitas vezes, em exames de rotina.[2-4,37] Entre 100 mulheres com hipotireoidismo primário, 27 (27%) eram assintomáticas quando diagnosticadas (ver Quadro 28.5). A idade das pacientes variou entre 18 e 72 anos (média de 49,2 ± 15,27; mediana de 51).[37]A expressão plena do hipotireoidismo é conhecida como *mixedema*.[2,4]

Quadro 28.5 Manifestações clínicas ao diagnóstico entre 100 mulheres com hipotireoidismo primário.

Sinais e sintomas	Frequência (%)	Sinais e sintomas	Frequência (%)
Astenia	70	Palidez	31
Alentecimento do reflexo aquileu	66	Ausência de sintomas	27
Pele seca ou áspera	64	Queda de cabelos	25
Parestesias	57	Cefaleia	22
Sonolência	56	Rarefação do terço distal das sobrancelhas (madarose)	20

Intolerância ao frio	56	Voz arrastada	20
Edema periorbital	55	Bradicardia	15
Distúrbios menstruais*	43	Diminuição da audição	15
Aumento de peso	41	Dispneia	15
Fraqueza	40	Hipertensão diastólica	14
Bócio	37	Cardiomegalia (derrame pericárdico)	10
Constipação intestinal	37	Derrame pleural	6
Déficit de memória, dificuldade de concentração	35	Dor precordial	4
Rouquidão	35	Ascite	2
Dor muscular, artralgias, cãibras	32		

*Entre as mulheres não menopausadas. Adaptado de Vilar et al., 2020.[37]

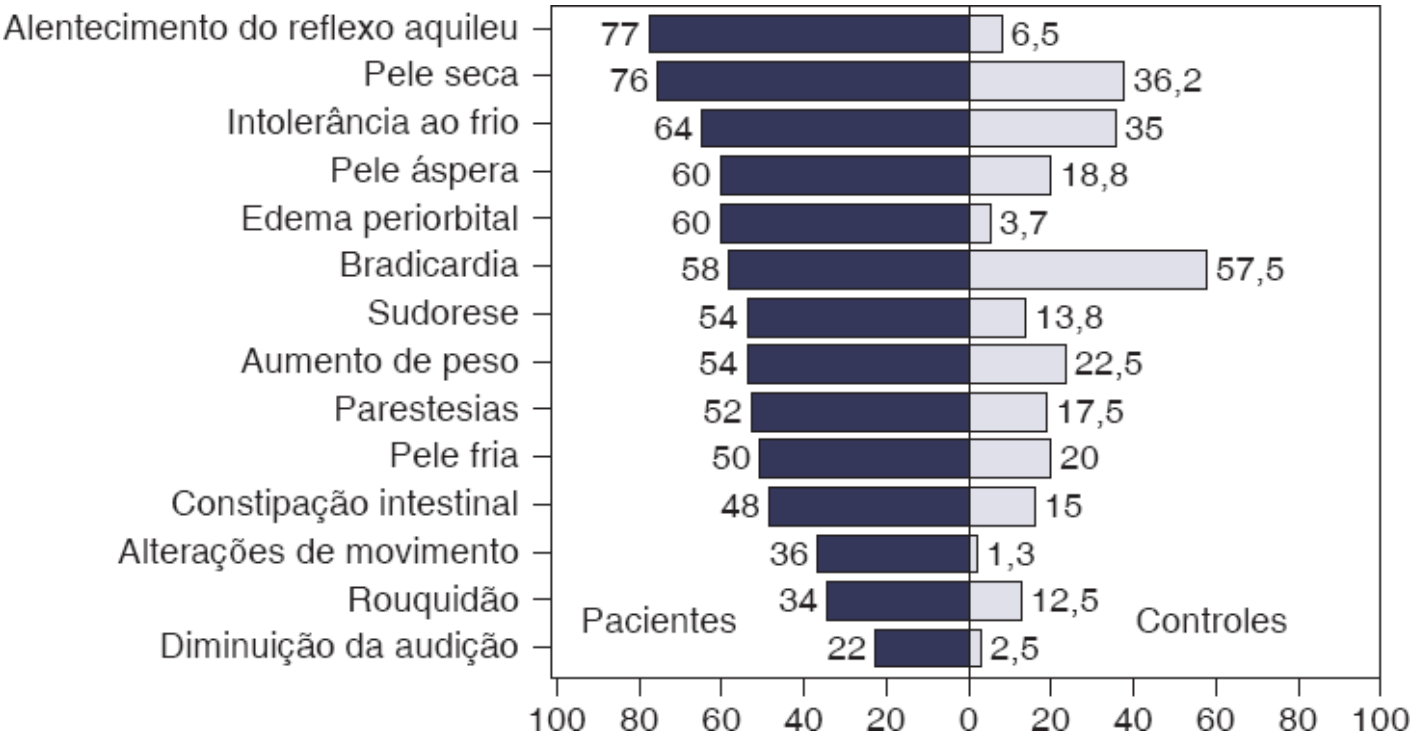


Figura 28.1 Frequência (%) de sinais e sintomas em 50 pacientes com hipotireoidismo franco e 80 controles. (Adaptada de Brent e Davies, 2011.)[11]

Ganho de peso pode ocorrer em até 50% dos pacientes, porém ele é geralmente modesto e consequente, sobretudo, à retenção hídrica.[4] Na nossa coorte de 100 mulheres com hipotireoidismo primário, ganho de peso foi relatado na consulta inicial por 41 pacientes (41%), assim distribuídos: 35 (85,4%) ganharam até 5 kg; 5 (12,2%) ganharam entre 5,1 e 10 kg, enquanto somente 1 (2,4%) ganhou mais de 10 kg.[37] Contudo, 50 pacientes (50%) tinham índice de massa corporal (IMC) normal, 36 (36%) tinham sobrepeso (IMC de 25 a 29,9 kg/m^2) e apenas 14 (14%) apresentavam obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m^2),[37] percentuais comparáveis aos da população geral brasileira. Portanto, ao contrário da frequente crença popular, ganho de peso excessivo *não* costuma ser uma complicação habitual do hipotireoidismo.

Alterações metabólicas

A alteração lipídica mais característica do hipotireoidismo é a elevação do LDL-colesterol, a qual pode vir isolada ou associada à hipertrigliceridemia (em geral modesta e resultante de baixa atividade da lipase lipoproteica). Raramente ocorre elevação isolada dos triglicerídeos. O HDL-colesterol encontra-se inalterado ou um pouco baixo.[37,38] O aumento do LDL-colesterol resulta da diminuição T_3-dependente da expressão do gene do receptor hepático de LDL. As partículas LDL dos hipotireóideos parecem ser mais suscetíveis à oxidação, o que potencialmente as torna mais aterogênicas. Uma suposta maior degradação do receptor de LDL pela pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9) contribuiria também para a elevação do LDL-colesterol.[38]

Doença hepática gordurosa não alcoólica é também comum no hipotireoidismo.[39] Outros fatores de risco cardiovascular em geral encontrados nessa população são elevação de proteína C reativa ultrassensível, homocisteína e lipoproteína (a).[40] Elevação de transaminases, creatinoquinase e desidrogenase láctica pode também acontecer (Quadro 28.6).[37] Todas essas anormalidades metabólicas revertem com o tratamento adequado do hipotireoidismo.[3,4,40]

Alterações endócrinas

Várias alterações endócrinas podem ocorrer no hipotireoidismo (ver Quadro 28.6). Dentre as mais importantes destacam-se hiperprolactinemia, redução nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e proteína ligadora 3 de IGF (IGFBP3) (por diminuição da secreção de GH, resultante do aumento no tônus somatostatinérgico), e hiporresponsividade do GH aos testes de estímulo.[2,4,10,41]

Presente em 30 a 40% dos casos, a hiperprolactinemia se origina de aumento do TRH, bem como da diminuição do tônus dopaminérgico.[42]

Nos casos de hipotireoidismo primário de longa duração não tratado, pode-se observar aumento de volume hipofisário à ressonância magnética, inclusive com extensão suprasselar, em função da hiperplasia das células tireotróficas e lactotróficas.[41,42]

Manifestações oftalmológicas, neurológicas e psiquiátricas

Entre as alterações neurológicas, a mais grave é o coma mixedematoso (ver adiante). Manifestações mais comuns são cefaleia, tontura, zumbido, astenia, adinamia, fala lenta ou arrastada, hiporreflexia profunda, alterações vestibulares, déficits cognitivos, distúrbios visuais, deficiência auditiva, parestesias etc. (Quadro 28.7).[2,4] Outras manifestações neurológicas são ataxia, nistagmo e tremores. São raros os casos em que os pacientes mostram-se com um quadro de agitação intensa e/ou sintomas psicóticos, caracterizando a *loucura mixedematosa*.[2,4] Esta última, em geral, é observada em caso de HTP de longa duração, sem tratamento adequado. Em estudos recentes, constatou-se risco aumentado para glaucoma no hipotireoidismo.[43]

Quadro 28.6 Possíveis alterações bioquímicas e hormonais no hipotireoidismo.

Parâmetro	Alteração
Alterações metabólicas	
Colesterol total	Aumento
LDL-colesterol	Aumento
HDL-colesterol	Diminuição
Triglicerídeos	Aumento modesto
Apoproteína B	Aumento
Lipoproteína (a)	Aumento
Homocisteína	Aumento
Transaminases, CPK, CK-MB, DHL e CEA	Aumento

PCR ultrassensível	Aumento
Sódio sérico	Diminuição
25(OH) vitamina D, amilase e lipase	Diminuição
Alterações hormonais	
Resposta do GH aos testes de estímulo	Diminuição
IGF-1 e IGFBP3	Diminuição
Vasopressina	Aumento
Prolactina	Aumento
PTH e 1,25(OH)2D	Aumento
SHBG, testosterona e estradiol totais	Diminuição
Resposta do LH/FSH ao GnRH	Diminuição

CPK: creatinofosfoquinase; CK-MB: creatinoquinase isoenzima MB; DHL: desidrogenase láctica; CEA: antígeno carcinoembrionário; PCR: proteína C reativa; GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; IGFBP3: proteína ligadora 3 de IGF; ADH: hormônio antidiurético; PTH: paratormônio; $1,25(OH)_2D$: 1,25-di-hidroxicolecalciferol; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculestimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina.

■ *Coma mixedematoso*

Trata-se da complicação mais grave do hipotireoidismo, com mortalidade muito elevada (pode chegar a 60% ou mais), mesmo quando as medidas terapêuticas são realizadas em tempo hábil. Ocorre nos casos de hipotireoidismo grave de longa duração não diagnosticados ou naqueles tratados de maneira inadequada.[2,4] O manejo do coma mixedematoso será abordado no Capítulo 98, *Emergências Endócrinas*.

Pele e fâneros

Hipotireóideos crônicos se apresentam frequentemente com alterações cutâneas caracterizadas por pele seca, descamativa e áspera, que pode ficar amarelada devido ao acúmulo de caroteno. Cabelos secos e quebradiços, queda de cabelos, fragilidade ungueal, rarefação do terço distal das sobrancelhas (*madarose*) e edema facial são outros achados comuns, mas inespecíficos (Figura 28.2). Também podem ser encontrados edema de membros inferiores ou generalizado, bem como lenta cicatrização de feridas e ulcerações.[2-4]

Quadro 28.7 Manifestações neurológicas e psiquiátricas do hipotireoidismo.

Alterações neurológicas

- Cefaleia
- Parestesias
- Ataxia cerebelar
- Surdez (nervosa ou de condução)
- Tontura, zumbidos no ouvido
- Nistagmo e tremores
- Cegueira noturna
- Hiporreflexia profunda

- Déficits cognitivos: de cálculo, memória, atenção e concentração
- Baixa amplitude de ondas teta e delta ao EEG
- Potenciais evocados prolongados
- Apneia obstrutiva do sono
- Elevação de proteínas do LCR
- Coma mixedematoso

Síndromes psiquiátricas

- Depressão (acinética ou agitada)
- Psicoses esquizoides ou afetivas
- Transtorno bipolar
- Demência

EEG: eletroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquidiano.

Sistema cardiovascular

Bradicardia (a despeito da anemia), redução do débito cardíaco, hipofonese das bulhas cardíacas, baixa voltagem do QRS e alterações inespecíficas do ST-T são manifestações mais características do hipotireoidismo de longa duração não tratado. Cardiomegalia, por insuficiência cardíaca congestiva ou, sobretudo, por derrame pericárdico, pode também estar presente. Essas manifestações, em geral, revertem com o tratamento (Figura 28.3). Hipotireóideos apresentam, ainda, risco aumentado para doença arterial coronariana aterosclerótica (Quadro 28.8).[40,44,45]

Sistema digestório

Anorexia, constipação intestinal e distensão gasosa são as manifestações mais comuns. As duas últimas resultam de menor ingestão alimentar, retardo no esvaziamento gástrico e alentecimento do trânsito intestinal. Algumas vezes, pode haver grave retenção fecal ou íleo paralítico. Megacólon pode ser constatado por exames radiológicos. Completa acloridria ocorre em mais de 50% dos pacientes (Quadro 28.9). Macroglossia é manifestação tardia do hipotireoidismo não tratado, e ascite mixedematosa é rara (Figura 28.4).[2,3,5] Finalmente, doença hepática gordurosa não alcoólica (esteatose e esteato-hepatite) é mais frequente entre hipotireóideos do que na população geral.[39]

Sistema respiratório

O hipotireoidismo pode cursar com respirações lentas e rasas, bem como respostas ventilatórias alteradas a hipercapnia ou hipoxia. Ocorre dispneia em cerca de 50% dos pacientes. Pode haver também derrame pleural, bem como apneia do sono obstrutiva. É comum insuficiência respiratória em pacientes com coma mixedematoso.[2-4]

Sistema musculoesquelético

Pacientes com hipotireoidismo podem manifestar fadiga muscular generalizada, mialgias e cãibras. Artralgias, derrames articulares, síndrome do túnel do carpo e pseudogota também podem ocorrer. Em geral, não se observa alteração dos níveis séricos do cálcio e do fosfato, nem da densidade mineral óssea. Entretanto, há evidências de redução da remodelação óssea e de resistência à ação do paratormônio (PTH), o que justificaria a elevação dos níveis desse hormônio e da $1,25(OH)_2D$.[2,4] Hipotireoidismo é um dos fatores de risco para a miotoxicidade das estatinas, mesmo quando usadas em doses relativamente baixas.[46]

Figura 28.2 Fácies mixedematosa, em duas pacientes, com inchação, palidez, edema periorbital e rarefação do terço distal das sobrancelhas (madarose).

Manifestações renais e distúrbios eletrolíticos

No hipotireoidismo, pode haver diminuição do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, em função de redução do débito cardíaco e do volume sanguíneo. Como consequência, ocorre elevação dos níveis séricos de creatinina, ácido úrico e magnésio. Além disso, proteinúria discreta se faz presente, muitas vezes secundária à insuficiência cardíaca ou ao aumento da transudação capilar de proteínas.[4,5] Finalmente, já foi relatada nefropatia perdedora de sal, consequente a mau desempenho dos mecanismos de reabsorção tubular, resultando em poliúria, hiponatremia, hipocalemia, hipocloremia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia.[47]

Sistema reprodutivo

Em mulheres, o hipotireoidismo acompanha-se de irregularidades menstruais (oligomenorreia, amenorreia primária ou secundária e, sobretudo, menorragia), anovulação e infertilidade. Em homens, podem ser observadas redução da libido,

disfunção erétil e oligospermia.[2-4]Contribuem para esses sintomas o hipotireoidismo em si, bem como o hipogonadismo induzido pela hiperprolactinemia leve a moderada (presente em até 40% dos casos).[2-4,41]

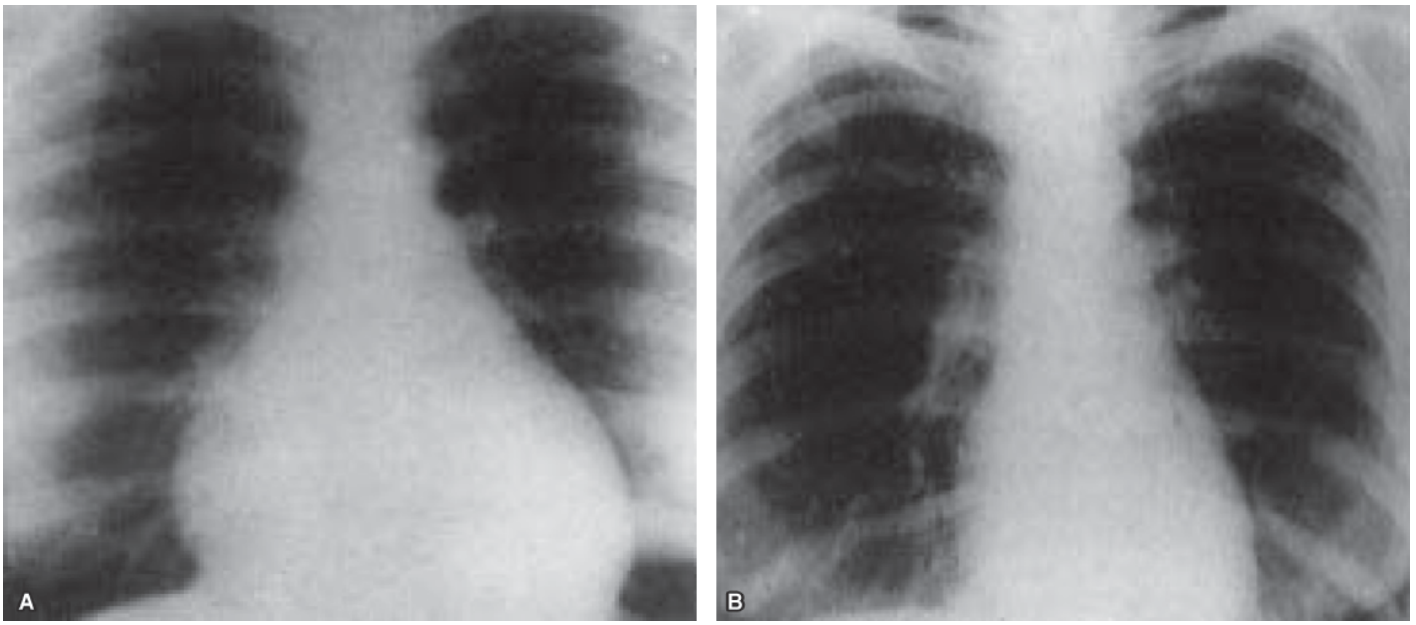


Figura 28.3 Cardiomegalia por derrame pericárdico, antes (**A**) e depois (**B**) da reposição de levotiroxina.

Quadro 28.8 Manifestações cardiovasculares do hipotireoidismo.

Fisiopatologia
• Contratilidade miocárdica reduzida
• Baixo débito cardíaco
• Resistência vascular periférica aumentada
• Diminuição do volume sanguíneo
• Permeabilidade capilar aumentada
• Dispneia
Sintomas
• Tolerância diminuída aos exercícios
• Angina
Sinais
• Bradicardia
• Hipertensão diastólica
• Cardiomegalia
• Derrame pericárdico
• Edema de membros inferiores
• Baixa voltagem do ECG, com distúrbios de condução e mudanças inespecíficas do ST-T

EGG: eletrocardiograma.

Sistema hematopoético

Anemia leve a moderada é um achado comum, com frequência bem variável (32 a 84%). A anemia causada pelo hipotireoidismo *per se* pode ser normocítica ou macrocítica e responde à reposição de levotiroxina. Anemia hipocrômica e microcítica pode também ocorrer, caso surja deficiência de ferro, secundária à menorragia. A anemia macrocítica também resulta de absorção deficiente de vitamina B_{12}, que pode ser multifatorial: diminuição do fator intrínseco, redução da produção renal de eritropoetina ou associação à anemia perniciosa (vista em até 14% dos pacientes e decorrente da presença de anticorpos contra as células parietais da mucosa gástrica). Nesses casos, a administração parenteral de vitamina B_{12} é necessária.[2-4]

Exame da tireoide

Bócio detectado nos primeiros meses ou anos de vida é indicativo de defeito congênito na síntese dos hormônios tireoidianos. Pode ser, ainda, secundário à tireoidite de Hashimoto ou à grave deficiência alimentar de iodo. Em adultos, hipotireoidismo com bócio é quase sempre secundário à tireoidite de Hashimoto. Hipotireoidismo central cursa *sempre* sem bócio. O mesmo se aplica aos casos de hipotireoidismo primário decorrente de ectopia, hipoplasia ou aplasia tireoidianas.[2-4]

Quadro 28.9 Manifestações gastrintestinais do hipotireoidismo.

Sintomas
• Anorexia
• Distensão gasosa
• Constipação intestinal
Sinais
• Esvaziamento gástrico prolongado
• Alentecimento do trânsito intestinal
• Absorção intestinal diminuída
• Íleo paralítico ou ascite (raro)
• Elevação de enzimas hepáticas e CEA
• Hipotonia da vesícula biliar
• Doença hepática gordurosa não alcoólica

CEA: antígeno carcinoembrionário.

Figura 28.4 Ascite mixedematosa. Derrames pericárdico e pleural podem também estar presentes.

Hipotireoidismo na infância

No recém-nascido, o hipotireoidismo manifesta-se por persistência da icterícia fisiológica, choro rouco, constipação intestinal, sonolência, problemas relacionados com a alimentação, hérnia umbilical, atraso significativo da maturação óssea, e – se não tratado de maneira adequada e precoce – ocorre importante e irreversível retardo mental. No entanto, a maioria dos casos de hipotireoidismo congênito (prevalência de 1:200 a 1:4.000) não tem, ao nascimento, sinais ou sintomas da doença, a qual deve ser rastreada em todo neonato com a utilização do "teste do pezinho".[10,24]

Quando o hipotireoidismo se inicia após os 2 anos de idade, não ocorre retardo mental, e a síndrome se manifesta por baixa estatura (associada a retardo da idade óssea e hiporresponsividade do GH aos testes de estímulo), desempenho escolar deficitário, atraso no desenvolvimento puberal e graus variáveis dos sinais e sintomas observáveis nos adultos.[4,10,11]Em contrapartida, em casos raros, o hipotireoidismo primário grave pode se exteriorizar por um quadro de puberdade precoce incompleta (*síndrome de van Wyk-Grumbach*), reversível com a reposição de levotiroxina.[48]

Cretinismo é o termo utilizado para casos de hipotireoidismo congênito associado ao retardo mental, à baixa estatura e a uma característica inchação da face e das mãos (Figura 28.5). Com frequência, acompanha-se de surdo-mudez e sinais neurológicos de anormalidades dos tratos piramidal e extrapiramidal.[4,10]

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Hipotireoidismo primário

As alterações clássicas são: TSH elevado e níveis baixos de T_4 livre (FT_4) e T_3. De início, observa-se apenas elevação do TSH, caracterizando o *hipotireoidismo subclínico*; a seguir, reduzem-se o T_4 e, em uma fase posterior, o T_3. Pode haver, também, secreção preferencial de T_3, de modo que, em pelo menos um terço dos hipotireóideos, os níveis de T_3 estão

normais. Por essa razão, diante da suspeita de hipotireoidismo, a dosagem de T_3 sérico torna-se desnecessária, já que a redução de seus níveis séricos sempre sucede a redução de T_4.[2-4,49]

Figura 28.5 Aspecto facial característico do cretinismo em um recémnascido com hipoplasia da tireoide.

A Figura 28.6 apresenta um algoritmo para investigação e manejo do hipotireoidismo.

Hipotireoidismo central

O hipotireoidismo central caracteriza-se por níveis séricos de FT_4 baixos, enquanto os do TSH podem estar normais, baixos ou, até mesmo, um pouco elevados (em geral < 10 mU/ℓ).[4,49,50]Trata-se, contudo, de um TSH com reduzida bioatividade intrínseca, em função do aumento do conteúdo de ácido siálico no hormônio.[50] Em uma série,[50] na ocasião do diagnóstico de 108 casos de hipotireoidismo central, o TSH encontrava-se baixo em 8%, elevado em 8% e normal no restante. Há elevação do TSH também em casos de mutações no gene da subunidade beta do TSH,[35] bem como em casos de resistência a esse hormônio.[9] Os pacientes com hipotireoidismo central apresentam, com frequência, deficiência de outras trofinas hipofisárias.[4,9]

TRATAMENTO

O tratamento do hipotireoidismo consiste, em geral, na administração de levotiroxina (L-T_4), em uma dose única diária.[51-54] Este tratamento é simples, barato, bem tolerado e bastante eficaz. No entanto, vários estudos mostram, em diversos continentes, que 40 a 60% dos pacientes com HTP cronicamente tratados com L-T_4 se apresentam com valores anormais de TSH, sendo esse risco maior entre idosos.[53-57] No Brasil, um estudo multicêntrico envolvendo cerca de 2.300 pacientes com HTP evidenciou que 42,7% apresentavam TSH alterado: 28,3% estavam subtratados (com TSH alto) e 14,4 %, supertratados (com TSH suprimido).[55]

Posologia

A L-T_4 tem meia-vida de cerca de 7 dias e, assim, deve ser administrada em dose única diária. Os pacientes devem ser orientados a tomar a medicação em jejum, pela manhã, 30 a 60 minutos antes do desjejum, visto que alimentação pode reduzir a absorção da medicação. Caso isso não seja possível, uma alternativa aceitável seria a tomada da medicação à noite, ao deitar, com o paciente em jejum.[51,52] A dose ideal de L-T_4 varia de acordo com a idade e o peso do paciente (Quadro 28.10).

As necessidades para crianças e adolescentes são relativamente maiores do que as de adultos. Em adultos (16 a 65 anos), a dose diária ideal é de 1,6 a 1,8 μg/kg de peso ideal.[51] Na maioria dos casos, situa-se em 75 a 100 μg/dia para mulheres e 100 a 150 μg/dia para homens com hipotireoidismo franco.[37] Em adultos jovens, pode-se iniciar a L-T_4 na sua dose plena (1,6 μg/kg/dia). Em pacientes > 65 anos de idade, coronariopatas ou com hipotireoidismo grave de longa duração, deve-se iniciar a reposição da L-T_4 com 12,5 a 25 μg/dia, reajustando-se a dose em 12,5 a 25 μg/dia, a intervalos de 15 a 30 dias.[1-4,53] Em pacientes > 65 anos de idade, hígidos e sem doença cardiovascular, pode-se iniciar a L-T_4 em sua dose plena.[51] Contudo, a maioria dos autores recomenda que se inicie com doses menores (p. ex., 25 μg/dia) e façam-se aumentos graduais, visto que doses elevadas nesse grupo etário pode favorecer o surgimento de arritmias.[52,53,58]

Vários estudos mostraram menor necessidade de L-T_4 em idosos, o que parece estar associado sobretudo à menor massa muscular e ao menor peso corporal desses pacientes.[59] Em média, as doses iniciais são 20 μg menores, e as doses de manutenção, 40 μg mais baixas quando comparadas às prescritas a adultos jovens ou de meia-idade.[60]

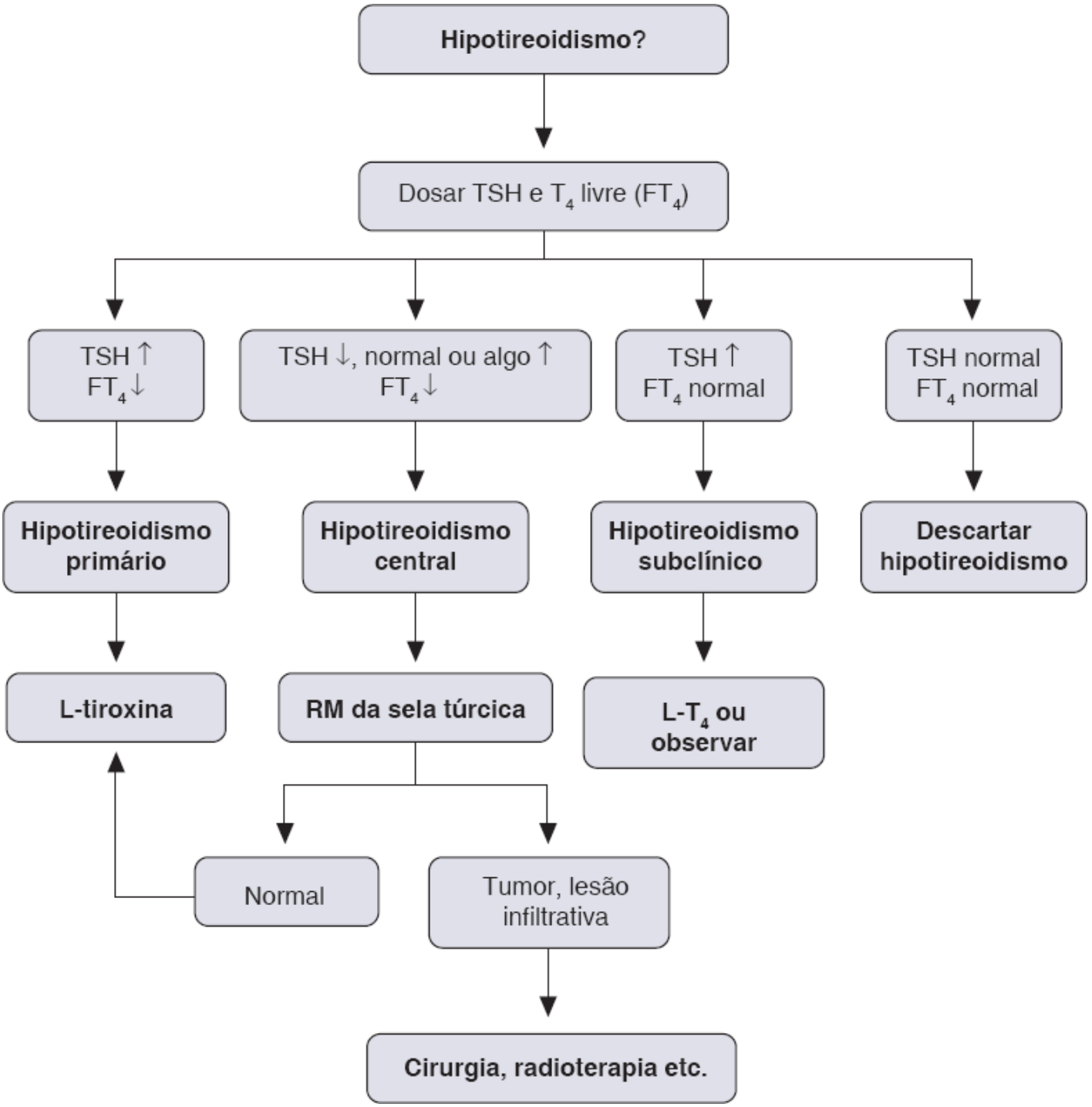


Figura 28.6 Algoritmo para avaliação diagnóstica e tratamento de pacientes com suspeita de hipotireoidismo. T_4: tiroxina; L-T_4: levotiroxina; RM: ressonância magnética; ↑: elevado; ↓: baixo.

Avaliação terapêutica e monitoramento

A resposta ao tratamento do HTP deve ser avaliada pela dosagem do TSH após 6 semanas, tempo mínimo ideal para que se observe uma resposta plena do TSH ao tratamento. A normalização do FT_4 é mais precoce. Caso o TSH persista elevado, aumenta-se a dose de L-T_4em 12,5 a 25 µg/dia até que se consiga sua normalização.[2,3] A meta são níveis entre 1,0 e 2,5 mU/ℓ nos pacientes mais jovens (< 60 anos) e entre 4 e 6 mU/ℓ naqueles > 70 anos (Quadro 28.11).[52] Um TSH suprimido indica necessidade de redução da dose de L-T_4.[2]

Quadro 28.10 Doses de reposição da levotiroxina.*

Idade	Dose (µg/kg/dia)
Neonatos	10 a 15

3 a 12 meses	6 a 10
1 a 3 anos	4 a 6
3 a 10 anos	3 a 5
10 a 16 anos	2 a 4
16 a 65 anos	1,6 a 1,8
> 65 anos	1,6

*Euthyrox®: comp. 25; 50; 75; 88; 100; 112; 150; 175 e 200 µg. Levoid®: comp. 25; 37; 50; 75; 88; 100; 112; 150; 175 e 200 µg. Puran-T4®: comp. 12,5; 25; 37,5; 50; 62,5; 75; 88; 100; 112; 150; 175 e 200 µg. Synthroid®: comp. 25; 50; 75; 88; 100; 112; 125; 137; 150; 175 e 200 µg.

No caso do hipotireoidismo central, o monitoramento e os ajustes das doses devem ser feitos de acordo com os níveis de FT_4 (nunca pelo TSH), que, de modo geral, devem ser mantidos no terço superior da faixa de normalidade. Os exames devem ser feitos a cada 6 a 8 semanas até se atingir a dose de manutenção e, depois, semestral ou anualmente. As avaliações no HTP também devem ocorrer a cada 6 a 12 meses.[2,4]

Um recente consenso de especialistas propôs o termo *hipotireoidismo refratário* para os casos em que não se consiga normalizar a função tireoidiana, a despeito do uso de doses de L-T_4 > 1,9 µg/kg/dia.[61] Nesses casos, deve-se sempre suspeitar de má adesão ao tratamento ou da existência de condições que afetem a absorção da medicação (ver adiante).[53]

Quadro 28.11 Metas na reposição de levotiroxina em adultos, de acordo com a faixa etária.

Idade (anos)	Nível de TSH (mU/ℓ)
20 a 60	1 a 2,5
60 a 70	3 a 4
> 70	4 a 6

Adaptado de Brenta et al., 2013.[52]

Situações determinantes de ajuste da dose de levotiroxina

Em algumas situações, os requerimentos diários de L-T_4 podem ser alterados para mais ou para menos, conforme especificado no Quadro 28.12. A não normalização da função tireoidiana a despeito do uso de doses crescentes de L-T_4 tem como etiologia mais frequente a baixa adesão ao tratamento. Pode, contudo, também resultar de existência de condições que comprometam a absorção da medicação, como doenças gastrintestinais e medicamentos (Quadro 28.13).[2,3,53,62,63]

Resistência às doses convencionais de L-T_4 oral foi relatada em pacientes com distúrbios associados à secreção ácida gástrica prejudicada (p. ex., gastrite atrófica e infecção por *Helicobacter pylori*),[63,64] doença inflamatória intestinal (p. ex., doença de Crohn),[63,65]intolerância à lactose,[65] doença celíaca,[66] giardíase crônica[67] e outras parasitoses intestinais.[62]O tratamento dessas condições leva à redução na dose de L-T_4.[53] Reduzida absorção de L-T_4pode também ocorrer em obesos graves (IMC > 40 kg/m^2),[68] com melhora após a perda de peso.[69] Apesar de resultados conflitantes na literatura, a dose de L-T_4 após derivação gástrica em Y de Roux ou gastrectomia vertical tende a diminuir ou a se manter estável na grande maioria dos casos,[69-71] elevando-se em cerca de 10%.[70] Um estudo recente mostrou redução média de 52% na dose de L-T_4 em 42% dos pacientes, enquanto em 10% foi possível a interrupção do tratamento.[69]

Quadro 28.12 Situações em que as necessidades diárias de levotiroxina (L-T_4) podem estar alteradas.

Necessidade aumentada

- Diminuição da absorção intestinal da L-T4

- Doenças intestinais inflamatórias: doença de Crohn, doença celíaca etc.
- Giardíase crônica, outras parasitoses intestinais
- Cirurgias: derivação gástrica em Y de Roux, jejunostomia etc.
- Enteropatia diabética
- Intolerância à lactose
- Gastrite atrófica, infecção pelo *Helicobacter pylori*
- Síndrome do intestino curto
- Fármacos: sulfato ferroso, carbonato de cálcio, inibidores da bomba de prótons (*uso crônico*), colestiramina, colesevelam, sucralfato, orlistate, hidróxido de alumínio ou magnésio, raloxifeno, sevelâmer etc.
- Hábitos nutricionais: dieta rica em fibras ou proteína de soja; café expresso; suco de toranja, frutas cítricas etc.

- Aumento do metabolismo hepático da L-T4 (estímulo do CYP3A4)
  - Fármacos: rifampicina, fenobarbital, estrógenos, carbamazepina, fenitoína, sertralina etc.
- Diminuição da conversão de T4 em T3
  - Fármacos: amiodarona, glicocorticoides (dexametasona ≥ 4 mg/dia), betabloqueadores (propranolol > 160 mg/dia) etc.
- Inibição da secreção dos hormônios tireoidianos
  - Fármacos: amiodarona, lítio, tionamidas, iodeto, contrastes radiológicos contendo iodo, sulfonamidas etc.
- Bloqueio da síntese de deiodinases
  - Deficiência de selênio, cirrose
- Aumento da TBG
  - Fármacos: estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, mitotano, heroína/metadona etc.
- Deiodinação de T4 + aumento da TBG
  - Gravidez
- Mecanismos desconhecidos ou complexos
  - Agentes antidiabéticos: metformina, meglitinidas, sulfonilureias, glitazonas, insulina
  - Antidepressivos: tricíclicos (p. ex., amitriptilina), SSRI (p. ex., sertralina) etc.
  - Anticoagulantes orais: derivados da cumarina ou da indandiona
  - Citocinas: interferon-a, interleucina-2
  - Inibidores de tirosinoquinase: sunitinibe, sorafenibe
  - Outros: diazepam, etionamida, diuréticos tiazídicos, hrGH, simpaticomiméticos etc.

Necessidade diminuída

- Envelhecimento (idade > 65 anos)
- Terapia androgênica em mulheres
- Perda de peso

T_4: tiroxina; T_3: tri-iodotironina; TBG: globulina ligadora de tiroxina; SSRI: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; hrGH: hormônio do crescimento recombinante humano. Adaptado de Chaker et al., 2017;[1] Jonklaas et al., 2014;[51] de Carvalho et al., 2018.[53]

Quadro 28.13 Principais distúrbios gastrintestinais que interferem na absorção de levotiroxina.

Distúrbio gastrintestinal	Mecanismo
Gastrite atrófica	Hipocloridria
Infecção pelo *Helicobacter pylori*	Produção de amônia, aumento do pH gástrico
Doença celíaca	Inflamação, atrofia de vilosidade intestinais
Intolerância à lactose	Inflamação
Doença de Crohn	Inflamação
Ressecção intestinal	Síndrome do intestino curto

Adaptado de Carvalho et al., 2018.[53]

A ingestão de certos alimentos em quantidade excessiva pode também reduzir a biodisponibilidade de L-T_4, forçando o incremento na dose da medicação. Entre eles, se incluem fibras alimentares (pão de trigo integral, granola ou farelo), café expresso, toranja e suplementos de proteína de soja.[62,63] Além disso, alguns medicamentos coadministrados com a L-T_4 interferem em sua absorção, particularmente os sais de cálcio, os sais de ferro e os inibidores da bomba de prótons (por reduzirem a acidez gástrica). Caso não possam ser interrompidas, devem ser tomadas 4 a 6 horas após a L-T_4.[62,63,72-74] Outras medicações envolvidas são antiácidos,[62] picolinato de cromo,[75] resinas de ácidos biliares,[76] sucralfato,[77]raloxifeno[78] e ligadores de fosfato (p. ex., sevelâmer).[79]

O uso concomitante de GH recombinante humano estimula a conversão de T_4 em T_3, o que pode também levar à necessidade de doses maiores de L-T_4.[2,62] Em contrapartida, envelhecimento e terapia androgênica são fatores que determinam a redução das necessidades diárias de L-T_4.[2,4,62]

Ao longo da gravidez, faz-se necessário um aumento progressivo da dose de L-T_4 na maioria das pacientes (50 a 80%). Esse incremento é de 20 a 50% (ou mais).[80] Muitos especialistas recomendam aumentar a dose da L-T_4 em cerca de 30% tão logo a gravidez seja confirmada.[80,81]

Efeitos adversos

A terapia com L-T_4 é muito bem tolerada, desde que monitorada de modo adequado. Doses excessivas podem causar hipertireoidismo, enquanto o emprego a longo prazo de doses que suprimam o TSH para valores < 0,1 mU/ℓ é um fator de risco para fibrilação atrial (em idosos), elevação da pressão arterial, hipertrofia ventricular esquerda e doença miocárdica isquêmica (se a idade for > 65 anos).[2-4,82] O efeito deletério de doses excessivas de L-T_4 sobre o osso é ainda um pouco controvertido. De acordo com a maioria dos estudos (mas não todos), elas podem levar à osteoporose, mas apenas em mulheres pós-menopausadas.[2,4,83]

Resposta ao tratamento

Entre as doenças endócrinas, poucas apresentam uma resposta tão favorável ao tratamento como o hipotireoidismo (Figura 28.7). De fato, o uso de L-T_4 em doses adequadas possibilita rápida melhora dos sintomas e sinais do hipotireoidismo, bem como rápida normalização da função tireoidiana. Contudo, como já ressaltado, muitos pacientes em uso de L-

T_4 durante o acompanhamento se mostrarão subtratados (TSH alto) ou hipertratados (TSH suprimido), sendo tais situações mais comuns em idosos.[2,53]

Figura 28.7 Hipotireoidismo primário antes (**A**) e depois (**B**) de 4 meses de terapia com levotiroxina. Notar a completa reversão das alterações fisionômicas induzidas pela doença.

Diante da ausência de resposta adequada à L-T_4, a despeito do uso de doses crescentes, deve-se investigar má adesão ao tratamento (causa mais comum) e eventuais fatores que possam reduzir a absorção e a metabolização da L-T_4, citados no Quadro 28.12.[2-4]

Quando se suspeita de má adesão ao tratamento (*pseudomá absorção*), pode-se fazer um teste, com o paciente internado, em que se administram 1.000 µg de L-T_4 por via oral, com dosagem de FT_4 antes da tomada da medicação e após 2 e 4 horas.[84,85] Aumento significativo de FT_4 (geralmente observado após 2 horas) indica absorção adequada de L-T_4 e aponta para o diagnóstico de pseudomá absorção.[8] Quando a baixa adesão não puder ser contornada, uma conduta razoável é administrar L-T_4 em dose única semanal, utilizando como dose o valor da dose usual média diária multiplicada por 7. Na experiência de alguns autores, essa abordagem mostrou-se eficaz e bem tolerada.[86] Alternativamente, pode-se administrar L-T_4 em dose única semanal ou 2 vezes/semana por via intramuscular (disponível em alguns países).[51,87]

Duração do tratamento

A duração do tratamento depende da etiologia da doença. O hipotireoidismo é transitório na maioria dos casos de tireoidite granulomatosa (quase 100%), tireoidite silenciosa ou tireoidite pós-parto (até 80%).[11] Os quadros secundários à ablação actínica ou cirúrgica muitas vezes são, também, autolimitados, mas, caso persistam por mais de 6 meses, tendem a ser definitivos e a requerer tratamento por toda a vida. No caso da tireoidite de Hashimoto, o comportamento é menos previsível. Estima-se, contudo, que pelo menos 5% dos pacientes reassumem a função tireoidiana normal após meses ou anos de tratamento.[2] Mais frequentes, em nossa experiência, são os pacientes com doença tireoidiana autoimune que ora se apresentam com hipotireoidismo, ora estão hipertireóideos. Para esses casos, a melhor opção de tratamento é a ablação com radioiodo.[2,4]

Combinação de levotiroxina e levotri-iodotironina

O papel da reposição combinada de L-T_4 e levotri-iodotironina (L-T_3) permanece controverso.[88] Duas metanálises de 11 estudos randomizados não demonstraram superioridade do tratamento combinado sobre monoterapia com L-T_4.[89,90] No entanto, aproximadamente, 5 a 10% dos pacientes submetidos à monoterapia com L-T_4 queixam-se de sintomas de

hipotireoidismo (particularmente, distúrbios do humor e da cognição, fadiga e mal-estar), apesar dos níveis normais de TSH.[91] Em indivíduos saudáveis, somente 20% do T_3 circulante são secretados pela tireoide, enquanto 80% provêm da conversão de T_4 em T_3 nos tecidos periféricos, mediada pelas deiodinases tipo 1 e tipo 2.[1,2,11] Evidências crescentes sugerem que a L-T_4 sem a administração concomitante de L-T_3 não pode garantir um estado eutireóideo no sangue e em todos os tecidos simultaneamente, e que os níveis séricos normais de TSH nos pacientes que recebem monoterapia com L-T_4 refletem apenas o eutireoidismo hipofisário.[53,91]Neste contexto, tem-se especulado que polimorfismos nos gene da deiodinase tipo 2,[88,92]responsável pela conversão intracerebral de T_4 em T_3 e por 70% da produção extratireóidea de T_3,[51] e/ou nos genes de transportadores específicos dos hormônios tireoidianos para o cérebro[88,93] poderiam criar um estado de hipotireoidismo cerebral, o que justificaria as queixas dos pacientes a despeito da normalização da função tireoidiana.[53,88,92]

As diretrizes de 2012 da European Thyroid Association (ETA) sugerem que a terapia combinada L-T_4 e L-T_3 pode ser considerada uma abordagem experimental em pacientes com hipotireoidismo tratados com L-T_4 que apresentem queixas persistentes, apesar dos valores séricos de TSH dentro do intervalo de referência, devendo-se suspendê-la após 3 meses, caso não haja melhora clínica.[92] Ressaltou-se ainda que a terapia combinada não é recomendada para grávidas e pacientes com arritmias cardíacas.[92] Essas recomendações foram adotadas pelas Associações de Tireoide da Itália e do Reino Unido, enquanto, nos EUA, a American Thyroid Association (ATA) assumiu uma posição mais neutra.[93]

Manejo do hipotireoidismo em situações específicas

■ *Hipotireoidismo subclínico*

Ainda que o hipotireoidismo subclínico seja uma situação comum, sobretudo em idosos, ainda não existe consenso a respeito da indicação de seu tratamento.[4,82] No entanto, tem sido sugerido o início da reposição de L-T_4 diante da detecção de níveis de TSH persistentemente ≥ 10 mU/ℓ (≥ 7 mU/ℓ, se houver risco cardiovascular aumentado) ou, eventualmente, nos pacientes com níveis de TSH entre 4,5 e 9,9 mU/ℓ, se houver positividade para os anti-TPO ou alterações ultrassonográficas compatíveis com tireoidite de Hashimoto.[94] O manejo do hipotireoidismo subclínico será abordado de modo mais detalhado no Capítulo 32, *Manejo da Disfunção Tireoidiana Subclínica*.

■ *Hipotireoidismo em coronariopatas*

O uso de L-T_4 em hipotireóideos com insuficiência coronariana pode precipitar ou exacerbar angina de peito, infarto agudo do miocárdio, arritmias ventriculares e insuficiência cardíaca. Por isso, o ideal é iniciar o tratamento com 12,5 ou 25 mg/dia e aumentar a dose a cada 15 a 30 dias. Caso não seja possível utilizar doses terapêuticas de L-T_4 em função do surgimento das complicações mencionadas, deve-se primeiro submeter o paciente a colocação de *stent*, angioplastia ou cirurgia de revascularização e, depois, tratar o hipotireoidismo.[4,51]

■ *Hipotireoidismo em pacientes com insuficiência adrenal*

Nessa situação, deve-se inicialmente introduzir a reposição do glicocorticoide.[4] Caso contrário, existe o risco do surgimento de crise adrenal.[95]

■ *Hipotireoidismo causado por amiodarona*

Se não for possível a suspensão da amiodarona, a reposição da L-T_4 precisa ser feita de modo muito criterioso e cuidadoso, devido ao perigo de agravamento da doença cardíaca de base. Deve-se procurar alcançar o eutireoidismo clínico, com TSH normal e níveis séricos de T_4livre relativamente normais.[96]

INVESTIGAÇÃO DO HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo deve ser investigado em pacientes com sintomas sugestivos ou fatores de risco para a doença (p. ex., idade > 60 anos, presença de bócio, doenças autoimunes, síndromes de Turner e de Down etc.), bem como em gestantes e pacientes com hipercolesterolemia (Quadro 28.14).[2-4]

Quadro 28.14 Indicações para rastreamento do hipotireoidismo.

- Idade acima de 60 anos (sobretudo em mulheres)

- Presença de bócio (difuso ou nodular)
- História de radioterapia em cabeça e pescoço
- História de tireoidectomia ou terapia com radioiodo
- Doença autoimune tireoidiana e extratireoidiana
- Gestação
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Hipercolesterolemia
- Uso de fármacos (lítio, amiodarona, interferon-α, inibidores do *checkpoint imune etc.)*

Resumo

O hipotireoidismo é uma doença frequente, resultante da incapacidade da tireoide em secretar quantidades adequadas de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4). Essa incapacidade pode decorrer de deficiente secreção de hormônio tireoestimulante (TSH), causada por disfunção hipofisária e/ou hipotalâmica (*hipotireoidismo central*), mas cerca de 95% dos casos são decorrentes de uma doença tireoidiana (*hipotireoidismo primário*). Em áreas suficientes em iodo, a tireoidite de Hashimoto representa a causa mais comum de hipotireoidismo primário. A apresentação clínica depende, sobretudo, da intensidade e da duração do hipotireoidismo. Assim, muitos pacientes podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos, sendo diagnosticados em exames de rotina ou na avaliação de bócio. O hipotireoidismo pode implicar efeitos bastante deletérios para vários sistemas e, se não tratado, torna-se uma condição que pode ser fatal. O tratamento consiste na reposição de levotiroxina, que, na grande maioria dos casos, precisa ser mantida sem prazo definido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J et al. Hypothyroidism. Lancet. 2017; 390:1550-62.
2. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000-2014.
3. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36:595-615.
4. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004; 363:793-803.
5. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. Pituitary. 2008; 11:181-6.
6. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43:55-68.
7. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:923-31.
8. Vaisman M, Baima J, Marante T et al. Prevalence of hypothyroidism in a probabilistic sample of women over 35 years from the city of Rio de Janeiro, Brazil. Program of the 87th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, CA, 2005 [Abstract P2-554].
9. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C et al. Central hypothyroidism – a neglected thyroid disorder. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13:588-98.
10. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J). 2007; 83(5 Suppl):S209-16.
11. Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. (Eds.). Williams textbook of endocrinology. 12. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. pp. 405-39.
12. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. Am Fam Physician. 2006; 73:1769-76.
13. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18:303-16.
14. Papi G, LiVolsi VA. Current concepts on Riedel thyroiditis. Am J Clin Pathol. 2004; 121(Suppl):S50-63.
15. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H et al. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61:641-8.
16. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. Thyroid. 1998; 8:909-13.
17. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA et al. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. Trends Cardiovasc Med. 2019; 29:285-95.

18. Burch H. Drugs effects on the thyroid. N Engl J Med. 2019; 381:749-61.
19. Illouz F, Laboureau-Soares S, Dubois S et al. Tyrosine quinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. Eur J Endocrinol. 2009; 160:331-6.
20. Agrawal L, Bacal A, Jain S et al. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects, a narrative review. Postgrad Med. 2020;10:1-9.
21. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:5981-6.
22. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EM et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007; 20:1199-205.
23. Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57:184-92.
24. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. J Med Genet. 2005; 42:379-89.
25. Cerqueira TLO, Ramos YR, Strappa GB et al. Mutation screening in the genes PAX-8, NKX2-5, TSH-R, HES-1 in cohort of 63 Brazilian children with thyroid dysgenesis. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:466-71.
26. Napiontek U, Borck G, Muller-Forell W et al. Intrafamilial variability of the deafness and goiter phenotype in Pendred syndrome caused by a T416 P mutation in the SLC26A4 gene. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:5347-51.
27. Abu-Khudir R, Larrivée-Vanier S, Wasserman JD et al. Disorders of thyroid morphogenesis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017; 31:143-59.
28. Ibrahim NA, Fadeyibi IO. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. Hormones (Athens). 2011; 10:261-9.
29. Bonomi M, Proverbio MC, Weber G et al. Hyperplastic pituitary gland, high serum glycoprotein free-alpha-subunit, and variable circulating thyrotropin (TSH) levels as hallmark of central hypothyroidism due to mutations of the TSH gene. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1600-4.
30. Collu R, Tang J, Castagne J et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1561-5.
31. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS et al. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5851-7.
32. Huang SA, Tu HN, Harney JW et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. N Engl J Med. 2000; 343:185-9.
33. Ruppe MD, Huang SA, Jan de Beur SM. Consumptive hypothyroidism caused by paraneoplastic production of type 3 iodothyronine deiodinase. Thyroid. 2005; 15:1369-72.
34. Moran C. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015; 29:647-57.
35. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:582-91.
36. Wirth EK, Rijntjes E, Meyer F et al. High T_3, low T_4 serum levels in MCt8 deficiency are not caused by increased hepatic conversion through type i deiodinase. Eur Thyroid J. 2015; 4(Suppl 1):87-91.
37. Vilar L, Vilar CF, Albuquerque L et al. Clinical and biochemical findings among 100 women with primary hypothyroidism. Endocr Connect. 2020. [Submitted]
38. Duntas LH, Brenta G. A renewed focus on the association between thyroid hormones and lipid metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:511.
39. Ludwig U, Holzner D, Denzer C et al. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. BMC Endocr Disord. 2015; 15:41.
40. Neves C, Alves M, Medina JL et al. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. Rev Port Cardiol. 2008; 27:1211-36.
41. Vilar L, Gusmão A, Moura E et al. Hipotireoidismo primário associado a hiperprolactinemia e imagem pseudotumoral hipofisária à ressonância magnética – Relato de um caso. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2004; 48 (Suppl 2):S470.
42. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58:9-22.
43. Girkin CA, McGwin Jr G, McNeal SF et al. Hypothyroidism and the development of open-angle glaucoma in a male population. Ophthalmology. 2004; 111:1649-52.
44. Gonzalez Vilchez F, Castillo L et al. Cardiac manifestations of primary hypothyroidism: determinant factors and treatment response. Rev Esp Cardiol. 1998; 51:893-900.
45. Binu AJ, Cherian KE, Kapoor N et al. The heart of the matter: cardiac manifestations of endocrine disease. Indian J Endocrinol Metab. 2017; 21:919-25.
46. Robison CD, Bair TL, Horne BD et al. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. J Clin Lipidol. 2014; 8:401-7.
47. Bautista AA, Duya JE, Sandoval MA. Salt-losing nephropathy in hypothyroidism. BMJ Case Rep. 2014; 2014. pii: bcr2014203895.
48. Browne LP, Boswell HB, Crotty EJ et al. Van Wyk and Grumbach syndrome revisited: imaging and clinical findings in pre-and postpubertal girls. Pediatr Radiol. 2008; 38:538-42.
49. Soares DV, Conceição FL, Vaisman M. Clinical, laboratory and therapeutics aspects of Sheehan's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:872-8.
50. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P et al. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. Eur J Endocrinol. 2004; 150:1-8.
51. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014; 24:1670-75.
52. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:265-91.

53. de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C et al. Management of endocrine disease: pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2018; 178:R231-44.
54. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. Drugs. 2012; 72:17-33.
55. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. J Endocrinol Invest. 2013; 36:485-8.
56. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000; 160:526-34.
57. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1342-5.
58. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014; 24:1670-751.
59. Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. Adv Ther. 2019; 36:S30-46.
60. Sawin CT, Herman T, Molitch ME et al. Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. Am J Med. 1983; 75:206-9.
61. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. J Endocrinol Invest. 2017; 40:1289-301.
62. Ward L. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 5:435-42.
63. Liwanpo L, Hershman JM. Conditons and drugs interfering with thyroxine absorption. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:781-92.
64. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M et al. The role of Helicobacter pylori in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. Helicobacter. 2011; 16:124-30.
65. McDermott JH, Coss A, Walsh CH. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. Thyroid. 2005; 15:386-8.
66. Ruchała M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A. The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. Endokrinol Pol. 2012; 63:318-23.
67. Radaeli R de F, Diehl LA. Increased levothyroxine requirement in a woman with previously well-controlled hypothyroidism and intestinal giardiasis. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:81-4.
68. Michalaki MA, Gkotsina MI, Mamali I et al. Impaired pharmacokinetics of levothyroxine in severely obese volunteers. Thyroid. 2011; 21:477-81.
69. Rudnicki Y, Slavin M, Keidar A et al. The effect of bariatric surgery on hypothyroidism: Sleeve gastrectomy versus gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2018; 14:1297-303.
70. Pedro J, Cunha F, Souteiro P et al. The effect of the bariatric surgery type on the levothyroxine dose of morbidly obese hypothyroid patients. Obes Surg. 2018; 28:3538-43.
71. Gadiraju S, Lee CJ, Cooper DS. Levothyroxine dosing following bariatric surgery. Obes Surg. 2016; 26:2538-42.
72. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. Thyroid. 2011; 21:483-6.
73. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. Ann Intern Med. 1992; 117:1010-3.
74. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. Endocr Pract. 2007; 13:345-9.
75. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. Thyroid. 2007; 17:763-5.
76. Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW et al. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. JAMA. 1969; 208:1857-61.
77. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. Am J Med. 1994; 96:531-5.
78. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SSK. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. Arch Intern Med. 2003; 163:1367-70.
79. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM et al. Effect of phosphate binders upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. Int Urol Nephrol. 2007; 39:599-602.
80. Abalovich M, Amino N, Barbour L et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and Postpartum Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(8 Suppl):S1-47.
81. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med. 2004; 351:241-9.
82. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012; 379:1142-54.
83. Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? Calcif Tissue Int. 2003; 73:205-9.
84. Walker JN, Shillo P, Ibbotson V et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherenceto treatment. Eur J Endocrinol. 2013; 168:913-7.
85. Pedrosa W, Santana G. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a case report. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005; 49:308-13.
86. Bornschein A, Paz-Filho G, Graf H et al. Treating primary hypothyroidism with weekly doses of levothyroxine: a randomized, single-blind, crossover study. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012; 56:250-8.
87. Taylor PN, Tabasum A, Sanki G et al. Weekly intramuscular injection of levothyroxine following myxoedema: a practical solution to an old crisis. Case Rep Endocrinol. 2015; 2015:169194.
88. Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: any progress? Endocrine. 2019; 66:70-8.
89. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2592-9.

90. Ma C, Xie J, Huang X et al. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism. Nucl Med Comm. 2009; 30:586-93.
91. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V et al. 2012 ETA guidelines: the use of LT4 + LT3 in the treatment of hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2012; 1:55-71.
92. Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:164-74.
93. Carlé A, Faber J, Steffensen R et al. Hypothyroid patients encoding combined MCT10 and DIO2 gene polymorphisms may prefer L-T3+L-T4 combination treatment – Data using a blind, randomized clinical study. Eur Thyroid J. 2017; 6:143-51.
94. Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:166-83.
95. Graves L 3rd, Klein RM, Walling AD. Addisonian crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyglandular syndrome. South Med J. 2003; 96:824-7.
96. Gheri RG, Pucci P, Falsetti C et al. Clinical, biochemical and therapeutical aspects of amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) in geriatric patients with cardiac arrhythmias. Arch Gerontol Geriatr. 2004; 38:27-36.

29

Diagnóstico e Tratamento da Doença de Graves

Maria da Conceição Freitas • Luciano Albuquerque • Viviane Canadas da Mota • Izabela R. Alves Cardoso • Thaíse Borges B. Souza • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

A doença de Graves (DG) representa a etiologia mais comum de hipertireoidismo (80% dos casos);[1] tem origem autoimune e sua prevalência é incerta, mas estima-se que afete 3% das mulheres e 0,5% dos homens ao longo de suas vidas.[2] Na Suécia, sua incidência vem aumentando nos anos 2000, chegando a 20 a 30 casos por 100.000 indivíduos a cada ano.[3] A DG demonstra ser 5 a 10 vezes mais habitual em mulheres do que em homens, e seu pico de incidência ocorre entre 30 e 60 anos de idade, mas pode se manifestar em qualquer faixa etária.[2] Mostra-se mais comum na raça branca, mas dados recentes sugerem um possível aumento da incidência de DG em jovens negros americanos.[4]

Apesar de ser uma doença autoimune órgão-específica, a DG cursa com manifestações ou complicações sistêmicas, tanto autoimunes quanto decorrentes do excesso de hormônios tireoidianos.[5-7]

A DG pode estar associada a outros distúrbios autoimunes endócrinos (p. ex., diabetes melito tipo 1, doença de Addison, ooforite autoimune, deficiência isolada de hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] etc.) e não endócrinos (p. ex., miastenia *gravis*, lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatoide, doença de Sjögren, anemia perniciosa, hepatite crônica ativa, vitiligo etc.).[5-7]

Em torno de 10 a 20% dos pacientes com DG apresentam remissão espontânea, e cerca de 50% tornam-se hipotireóideos no seguimento a longo prazo, mesmo na ausência de qualquer tratamento. Isso ocorre, mais provavelmente, em virtude da contínua destruição da tireoide pelo processo autoimune. Contudo, em função das complicações cardiovasculares do hipertireoidismo (taquiarritmias, insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos), a DG não tratada mostra-se potencialmente fatal, sendo de suma importância que seu diagnóstico e tratamento sejam precoces.[5-7]

A DG e a tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto [TH]) compõem o espectro da chamada *doença tireoidiana autoimune* (DTA). Na DG, o principal sítio antigênico é o receptor do hormônio tireoestimulante (TSHR). O hipertireoidismo se origina da produção pelos linfócitos B de anticorpos contra o TSHR (TRAb). Tais anticorpos se ligam ao TSHR e ativam complexos de sinalização das proteínas Gsα e Gq, o que, em última análise, resulta em aumento de volume, vascularização e produção dos hormônios tireoidianos (Figura 29.1).[2,6] Ao se ligarem ao receptor do hormônio tireoestimulante (TSH), os TRAb vão estimular a síntese e a liberação dos hormônios tireoidianos (tri-iodotironina [T_3] e tiroxina [T_4]), que, por sua vez, exercem retroalimentação negativa sobre a hipófise, mas não sobre os TRAb. Como consequência, surgirá elevação de T_3 e T_4, associada à supressão do TSH.[2,6]

Existem também os TRAb bloqueadores, observados em menos de 10% dos casos de TH e, mais raramente, na DG.[8,9] TRAb estimuladores são raros na TH. Ocasionalmente, em pacientes com DTA, pode ocorrer modificação (temporária ou permanente) do tipo predominante de TRAb, o que pode levá-los evoluir do hipo para o hipertireoidismo e vice-versa. Além disso, em alguns pacientes com DG, o hipertireoidismo pode estar ausente (transitoriamente ou não), devido a um equilíbrio entre anticorpos bloqueadores e estimuladores.[2,5,10] Ensaios laboratoriais imunométricos não diferenciam o tipo de TRAb, sendo para tal finalidade usados os novos ensaios celulares.[8,9]

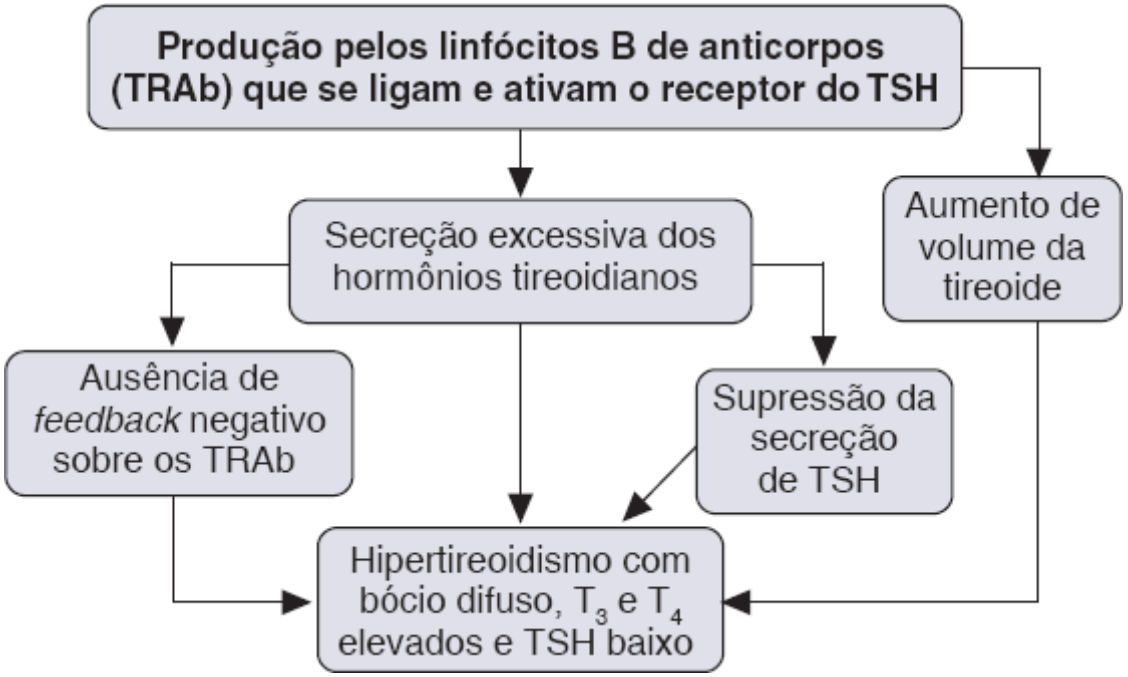


Figura 29.1 Patogênese do hipertireoidismo na doença de Graves.

FATORES PREDISPONENTES

A DG é poligênica e multifatorial; desenvolve-se como resultado de uma interação complexa entre a suscetibilidade genética e fatores ambientais ou endógenos, o que conduz à perda da tolerância imunológica a antígenos da tireoide e, em particular, ao receptor do TSH.[11]

Fatores genéticos

Na DG, há uma nítida predisposição familiar, especialmente materna; 15% dos pacientes têm um parente próximo com DG, e cerca de 50% dos parentes de pacientes com a doença apresentam anticorpos antitireoidianos. Além disso, a ocorrência da doença é maior em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos (17 a 35% *vs*. 2 a 5%). Análises de estudos de gêmeos sugerem que fatores genéticos contribuem com cerca de 80% para o desenvolvimento da DG, mas ainda há muito a ser definido.[2,11] Na propensão aumentada para a DG, estariam envolvidos polimorfismos em genes imunomoduladores (região do antígeno leucocitário humano [HLA], *CTLA 4*, *CD25*, *CD40*, *PTPN22*, *FCRL3* e *CD226*) e genes específicos da tireoide (gene codificador do receptor do TSH e gene da tireoglobulina) (Quadro 29.1).[7,11]

Fatores ambientais e endógenos

Informação considerável tem se acumulado sobre os fatores ambientais que podem induzir DG, que incluem danos à tireoide, por radiação ou por injeção de etanol, com a liberação de antígenos tireoidianos na circulação.[11] Foi relatado aumento da ocorrência de DG em pacientes com linfoma submetidos à radioterapia cervical,[11] bem como em crianças e adolescentes vitimados pela explosão de Chernobyl.[12] Tratamento com iodo radioativo (RAI) para bócio multinodular (tóxico e atóxico) e injeção de etanol para cura de bócios nodulares tóxicos pode ser seguido do surgimento de TRAb e desenvolvimento de DG.[13,14] De fato, cerca de 1% dos pacientes com bócio nodular tóxico desenvolve DG após RAI, sendo tal incidência 10 vezes maior se anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) estiverem presentes.[14]

Quadro 29.1 Genes associados à doença de Graves.

Gene	Cromossomo	PNS	*Odds ratio*
HLA	6p21	–	2,0 a 4,0
CTLA4	2q33	60	1,5 a 2,2
PTPN22	1p13	250	1,4 a 1,9
CD40	20q11	125	1,3 a 1,8

IL2RA	10p15	594	1,1 a 1,4
FCRL3	1q23	99	1,1 a 1,3
Tg	8q24	1.698	1,3 a 1,6
TSHR	14q31	984	1,4 a 2,6

PNS: polimorfismos de nucleotídio simples; HLA: antígeno leucocitário humano; CTLA4: antígeno 4 do linfócito T citotóxico; PTPN22: proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22; CD40: grupo de diferenciação 40; IL2RA: receptor a da interleucina-2; FCRL3: receptor Fc L3; Tg: tireoglobulina; TSHR: receptor do hormônio estimulador da tireoide.

Indução de autoimunidade tireoidiana, incluindo a DG, pode ser consequente à utilização terapêutica de interleucina (IL-1 α, IL-2), bem como interferon-α e β. DG também tem sido associada à terapia antirretroviral altamente ativa (HAART; do inglês, *highly active antiretroviral treatment*), bem como tratamento com carbonato de lítio, amiodarona e alentuzumabe.[2,6,7,11]

Em alguns pacientes, situações adversas – tais como privação, aflição, divórcio, perda de emprego etc. (ou até mesmo programas agressivos de perda de peso) – antecedem a eclosão da DG. Isso sugere a participação do estresse como fator iniciante da doença por meio das vias neuroendócrinas.[6,11] O tabagismo aumenta em duas vezes o risco para DG e está mais fortemente relacionado com o desenvolvimento da orbitopatia, a qual é mais frequente e tende a ser mais acentuada em fumantes.[15] A participação de infecções, como vírus Coxsackie, *Yersinia enterocolitica*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori* e retrovírus (HTLV-1, HFV, HIV e SV40), tem sido também aventada como um dos fatores desencadeantes.[2,6,11]

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A DG apresenta-se com três manifestações principais: hipertireoidismo com bócio difuso, oftalmopatia (orbitopatia) e dermopatia (mixedema pré-tibial). Raramente, os pacientes com DG podem desenvolver um quadro de hipertireoidismo grave (tempestade tireoidiana ou crise tireotóxica), que será abordado com mais detalhes no Capítulo 98, *Emergências Endócrinas*. Também é raro o achado de inflamação subperióstea em falanges de mãos e pés (osteopatia tireoidiana).[2,5-7] A frequência dos principais sintomas e dos sinais da DG está especificada nos Quadros 29.2 e 29.3, respectivamente.

Quadro 29.2 Frequência dos sintomas da doença de Graves.

Sintomas	%	Sintomas	%
Nervosismo	99	Queixas oculares	54
Sudorese excessiva	91	Edema de membros inferiores	35
Intolerância ao calor	89	Hiperdefecação (sem diarreia)	33
Palpitação	89	Diarreia	23
Fadiga	88	Distúrbios menstruais	20
Perda de peso	85	Anorexia	9
Dispneia	75	Constipação intestinal	4
Fraqueza	70	Ganho ponderal	2
Aumento do apetite	65		

Quadro 29.3 Frequência dos sinais da doença de Graves.

Sinais	%	Sinais	%

Taquicardia	100	Alterações oculares	71
Bócio	97	Fibrilação atrial	10
Tremor nas mãos	97	Esplenomegalia	10
Pele quente e úmida	90	Ginecomastia	10
Sopro sobre a tireoide	77	Eritema palmar	8

Hipertireoidismo

As manifestações clínicas do hipertireoidismo são decorrentes do efeito estimulatório dos hormônios tireoidianos sobre o metabolismo e os tecidos. Entre as mais características, incluem-se nervosismo, insônia, emagrecimento (apesar da polifagia), taquicardia, palpitações, intolerância ao calor, sudorese excessiva com pele quente e úmida, tremores, fraqueza muscular e hiperdefecação (ver Quadro 29.2).[6,7,16]

Há, contudo, um quadro chamado de *hipertireoidismo apático*, observado em pacientes idosos, em que não há os sintomas de hiperatividade adrenérgica (agitação, nervosismo etc.), mas astenia intensa, fraqueza muscular e prostração ou depressão grave. Muitas vezes, predominam manifestações cardiovasculares (p. ex., fibrilação atrial e/ou insuficiência cardíaca refratárias ao tratamento usual). De modo geral, quanto mais idoso o paciente, mais atípicas são as manifestações da DG (Quadro 29.4).[7,17,18]

Uma distinção pode ser feita entre hipertireoidismo e tireotoxicose. Tireotoxicose representa a síndrome clínica resultante do excesso circulante de T_3 e T_4; hipertireoidismo implica a hiperfunção da tireoide como a fonte do excesso hormonal. Entretanto, essas denominações comumente são usadas como sinônimos.[6,7]

Bócio

Na DG, o bócio é caracteristicamente difuso (Figura 29.2), sendo observado em 97% dos casos. Pode ser assimétrico ou lobular, com volume variável. Em alguns pacientes, há frêmito e sopro sobre a glândula, produzidos por um notável aumento do fluxo sanguíneo, sendo esse achado exclusivo da doença. Qualquer paciente com bócio difuso e hipertireoidismo tem DG até que se prove o contrário.[6,16] Em idosos, quando presente, o bócio tende a ser pequeno.[18]

Quadro 29.4 Manifestações da tireotoxicose em idosos.

Manifestação	%	Manifestação	%
Tremor	38 a 89	*Lid-lag*	12 a 35
Tireoide normal ou impalpável	37 a 68	Bócio difuso	12 a 22
Palpitações	36 a 42	Bócio uni ou multinodular	10 a 51
Perda de peso	35 a 44	Exoftalmia	8
Fibrilação atrial	32 a 39	Intolerância ao calor	4 a 63
Taquicardia	28 a 58	Ausência de sintomas	8
Nervosismo	20 a 38		

Adaptado de Burch, 2013;[16] Boelaert et al., 2010.[17]

Oftalmopatia

A oftalmopatia ou orbitopatia tem a mesma etiopatogênese autoimune do hipertireoidismo da DG e pode ser exacerbada tanto pelo hipo como pela hiperfunção tireoidiana. Os anticorpos reagem provocando autoagressão intraorbitária, como no tecido tireoidiano. A oftalmopatia pode preceder hipertireoidismo (20% das vezes), sucedê-lo (40%) ou surgir

concomitantemente a ele (40%).[19,20] Os casos em que a oftalmopatia, transitória ou permanentemente, não se faz acompanhar de hipertireoidismo são denominados *doença de Graves eutireóidea*.[19,20]

Oftalmopatia clinicamente evidente ocorre em 20 a 50% dos pacientes com DG. Decorre do espessamento dos músculos extraoculares (Figura 29.3) e aumento da gordura retrobulbar, o que leva a um incremento da pressão intraorbitária. Como consequência, podem ocorrer protrusão do globo ocular (proptose ou exoftalmia) e diminuição da drenagem venosa, resultando em edema periorbital, edema da conjuntiva (quemose) e hiperemia conjuntival (Figura 29.4). As manifestações oculares mais comuns na DG são a retração palpebral (RP), o olhar fixo ou assustado e o sinal de *lid-lag* (retardo na descida da pálpebra superior quando o globo ocular é movido para baixo). No entanto, ocorrem em qualquer forma de tireotoxicose, por serem consequentes à hiperatividade adrenérgica. Em contrapartida, o achado de edema periorbital e exoftalmia praticamente confirma o diagnóstico de DG. Além disso, diplopia pode acontecer em 5 a 10% dos pacientes, em virtude do comprometimento funcional da musculatura extrínseca ocular. Oftalmoplegia (Figura 29.5) e ptose palpebral também podem ser ocasionalmente observadas. Finalmente, nos casos graves, pode haver disfunção do nervo óptico (por compressão ou isquemia), defeitos nos campos visuais, distúrbios da visão em cores e/ou perda da visão (Quadro 29.5). Homens idosos e fumantes apresentam maior risco de desenvolver oftalmopatia grave.[6,7,18,19]

Em geral, a exoftalmia na DG é bilateral, mas pode ser unilateral (em até 10% dos casos). Nessa situação, precisa ser diferenciada de um tumor retrobulbar ou malformação arteriovenosa por meio de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) (Figura 29.6). Exoftalmia grave impede o fechamento da pálpebra durante o sono, podendo levar à inflamação da córnea (queratite) por exposição. A quemose pode ser leve, apenas evidenciável por pressão da pálpebra inferior sobre a conjuntiva, ou grave, com prolapso da conjuntiva edemaciada (Figura 29.7).[6,7,18,19]

Figura 29.2 Típica apresentação da doença de Graves com bócio difuso, proptose e retração palpebral bilaterais.

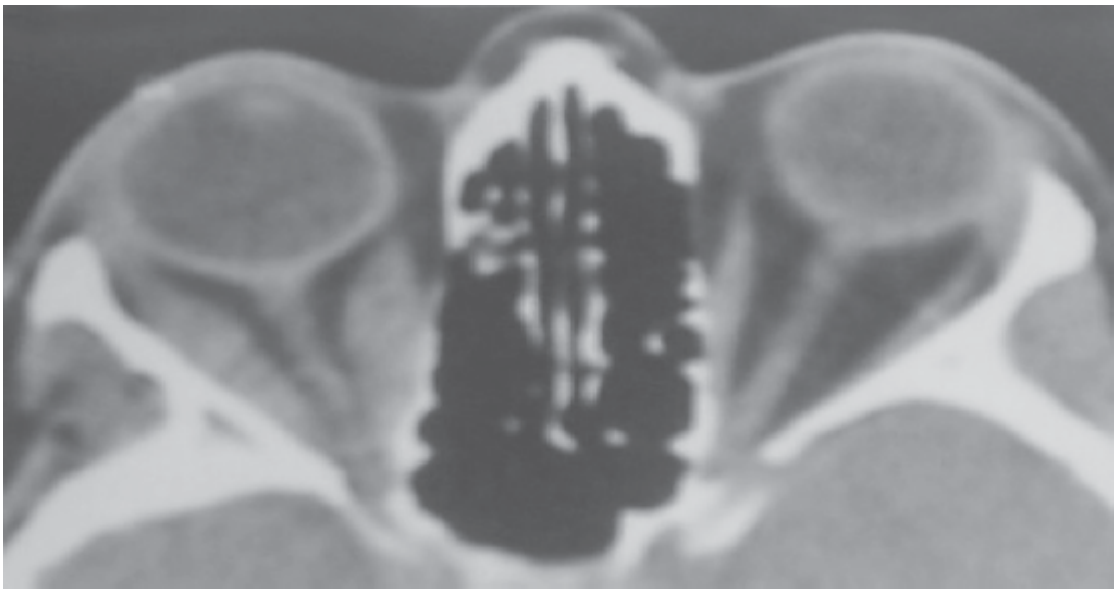


Figura 29.3 Aspecto característico da oftalmopatia de Graves à tomografia computadorizada, com evidente espessamento da musculatura retrorbital, sobretudo à esquerda.

Quadro 29.5 Manifestações oculares no hipertireoidismo.

Oftalmopatia de Graves

- Achados clássicos
  - Aumento de volume dos músculos extraoculares
  - Proptose ou exoftalmia unilateral ou, em geral, bilateral
  - Edema periorbital
  - Quemose e hiperemia conjuntival
  - Fotofobia
- Achados ocasionais
  - Diplopia
  - Oftalmoplegia
  - Ptose palpebral
- Achados nos casos mais graves
  - Disfunção do nervo óptico
  - Defeitos nos campos visuais
  - Perda da visão

Decorrentes da hiperatividade adrenérgica

- Retração palpebral
- Olhar assustado
- Sinal de *lid-lag* presente

A melhor maneira de se certificar da existência da proptose e estabelecer sua magnitude é por meio do exoftalmômetro de Hertel (Figura 29.8).

Dermopatia | Mixedema pré-tibial

A dermopatia acomete apenas 5 a 10% dos pacientes com DG e, na maioria das vezes, está associada à oftalmopatia (geralmente grave) e a títulos elevados de TRAb.[21]Excepcionalmente, é vista em pacientes eutireóideos com DG[22] ou com TH.[23] Consiste no espessamento da pele, particularmente na área pré-tibial, devido ao acúmulo de glicosaminoglicanos. As lesões são apresentadas em placas e, nelas, a pele está bastante espessada, com aspecto de casca de laranja e coloração violácea (Figura 29.9). Às vezes, a dermopatia envolve toda a parte inferior da perna e pode se estender até os pés. Raramente (menos de 1% dos casos), pode ser vista em outros locais (p. ex., mãos ou ombros), sobretudo após traumatismo prolongado.[7,21] Muito raramente, o mixedema pré-tibial é a manifestação inicial da DG.[24]

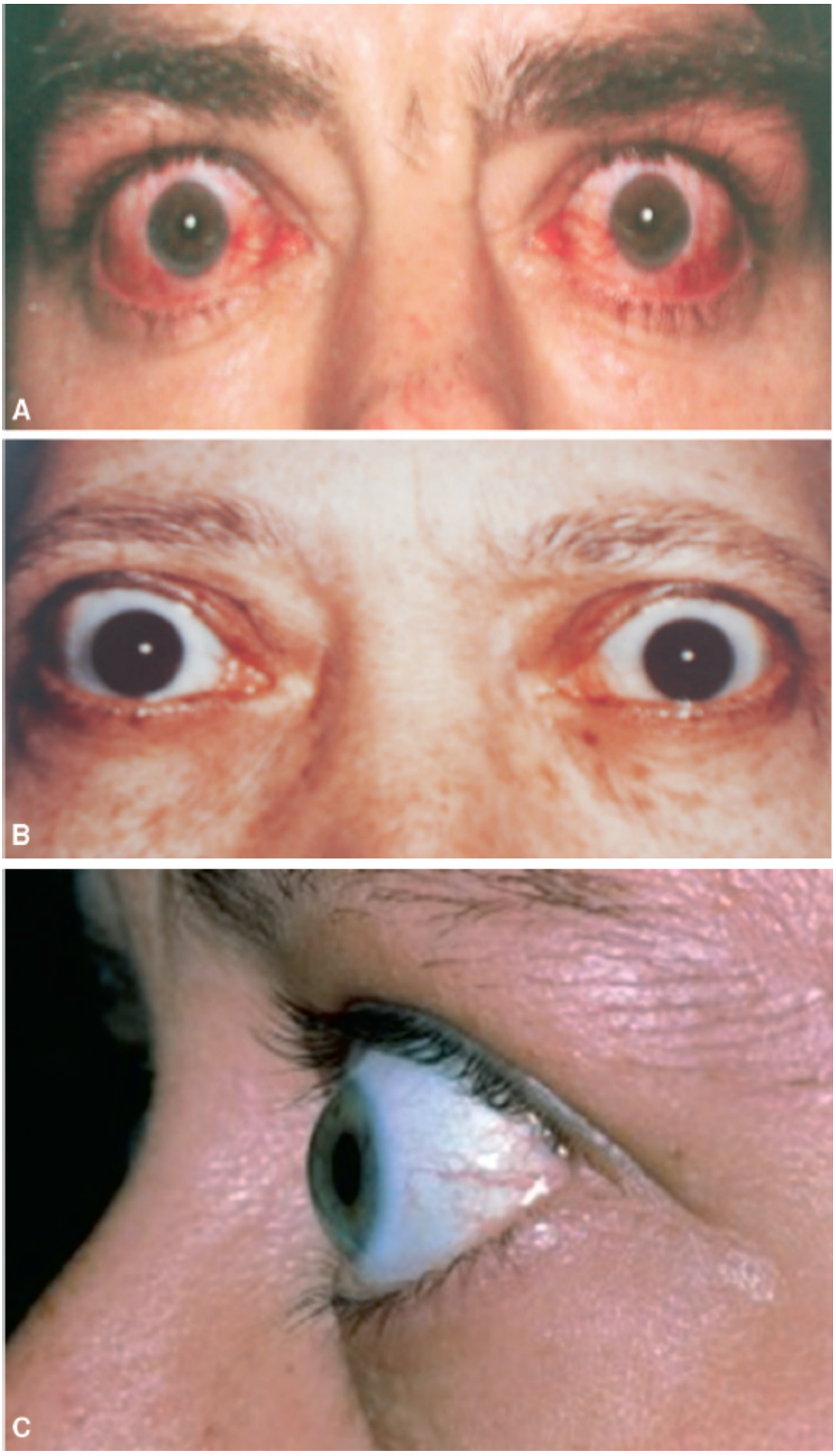


Figura 29.4 A e **B.** Oftalmopatia de Graves, com graus variados de retração palpebral (RP), proptose e hiperemia conjuntival. Observe o olhar assustado, resultante, juntamente com a RP, de hiperatividade adrenérgica. **C.** Perfil de paciente com oftalmopatia de Graves. Observar o edema periorbital e a proptose.

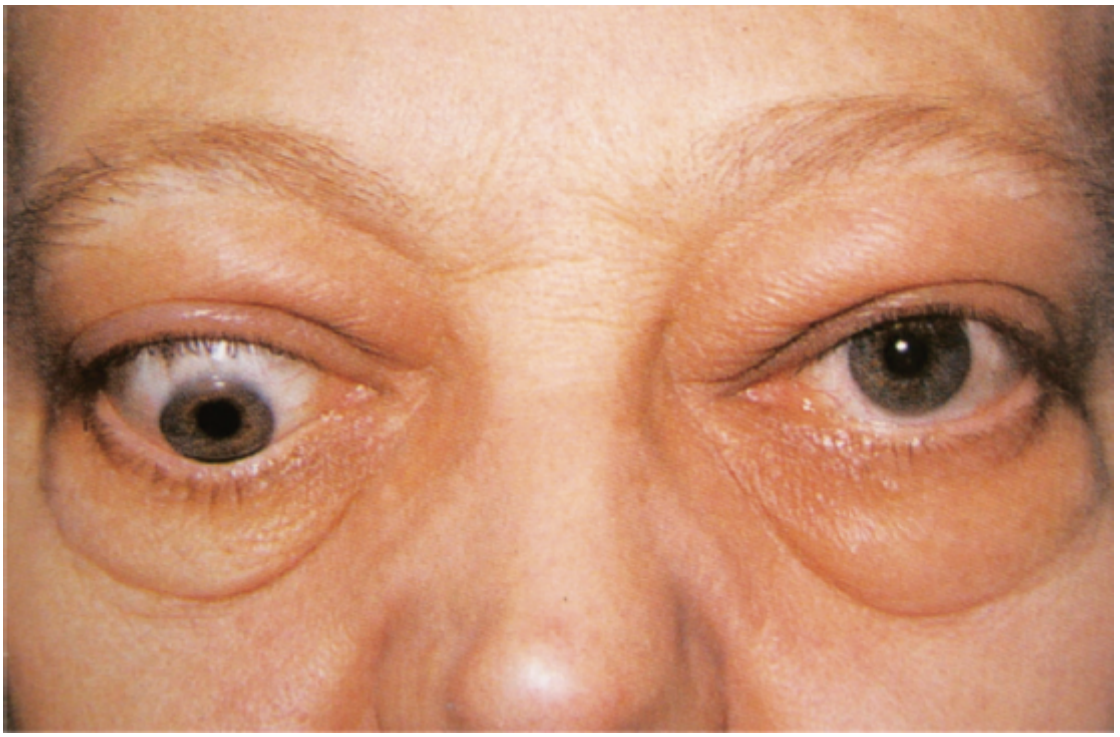


Figura 29.5 A oftalmoplegia raramente ocorre como um sinal isolado e quase invariavelmente se acompanha de outros sinais oculares da doença de Graves.

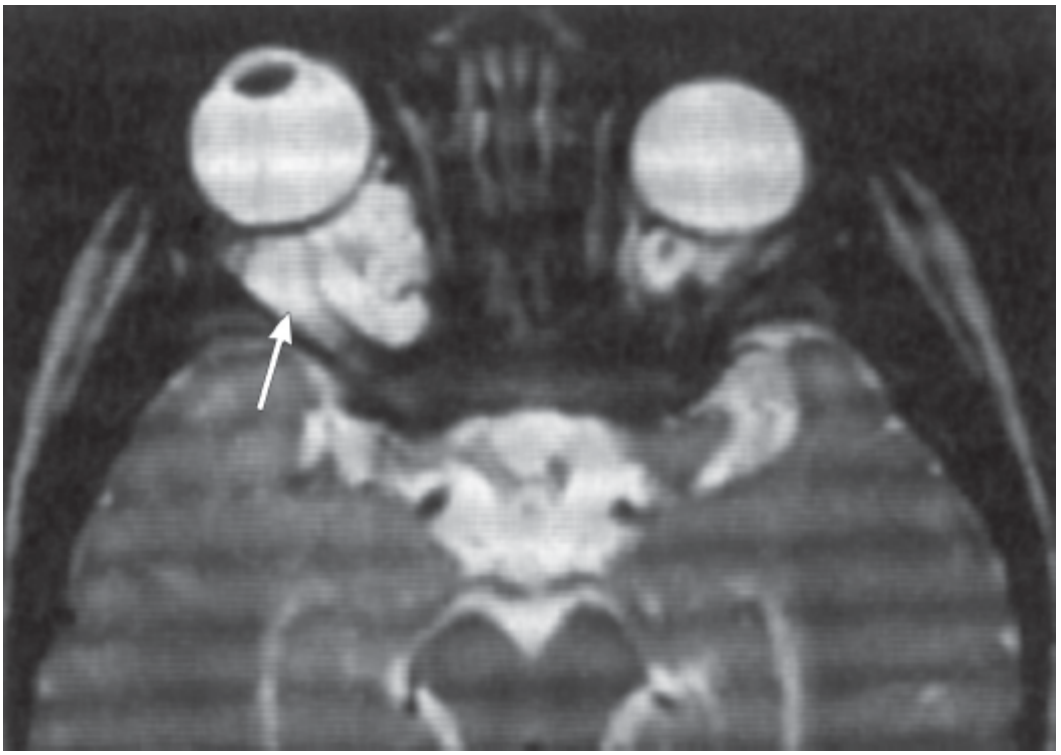


Figura 29.6 Exoftalmia unilateral resultante de um tumor retrorbital (linfangioma) à direita, evidenciado à ressonância magnética (*seta*).

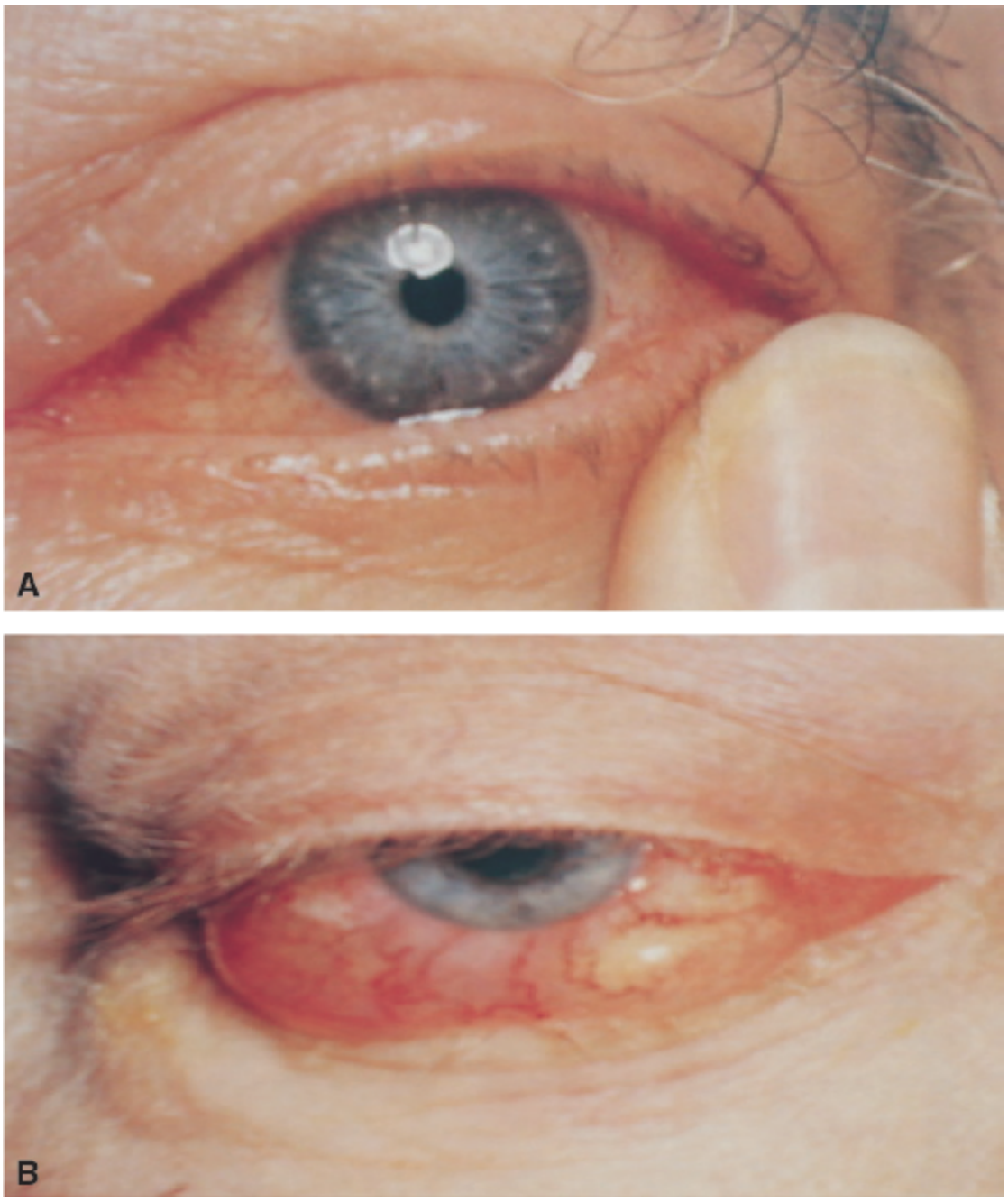


Figura 29.7 Quemoses leve (**A**) e intensa (**B**) em pacientes com oftalmopatia de Graves.

Uma manifestação mais comum da DG, envolvendo pele e fâneros, é a *onicólise* (*unhas de Plummer*), que se caracteriza pela separação da unha de seu leito (Figura 29.10). Em geral, reverte espontaneamente, com a melhora do hipertireoidismo.[6,7]

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames bioquímicos e hormonais

■ *Função tireoidiana*

A DG e quase todas as outras causas de tireotoxicose endógena significativa têm como características níveis baixos ou indetectáveis de TSH, associados à elevação das frações total (ligada à globulina de ligação da tiroxina [TBG]) e livre de T_4 e T_3. Ocasionalmente, apenas o T_3 está elevado, acompanhando a supressão do TSH (*T_3-toxicose*). Tal situação é mais comum na fase inicial da doença ou em casos de recidiva. Além disso, inicialmente, podemos encontrar apenas níveis baixos de TSH, com T_4 e T_3 normais, caracterizando o *hipertireoidismo subclínico*.[5,6,25]

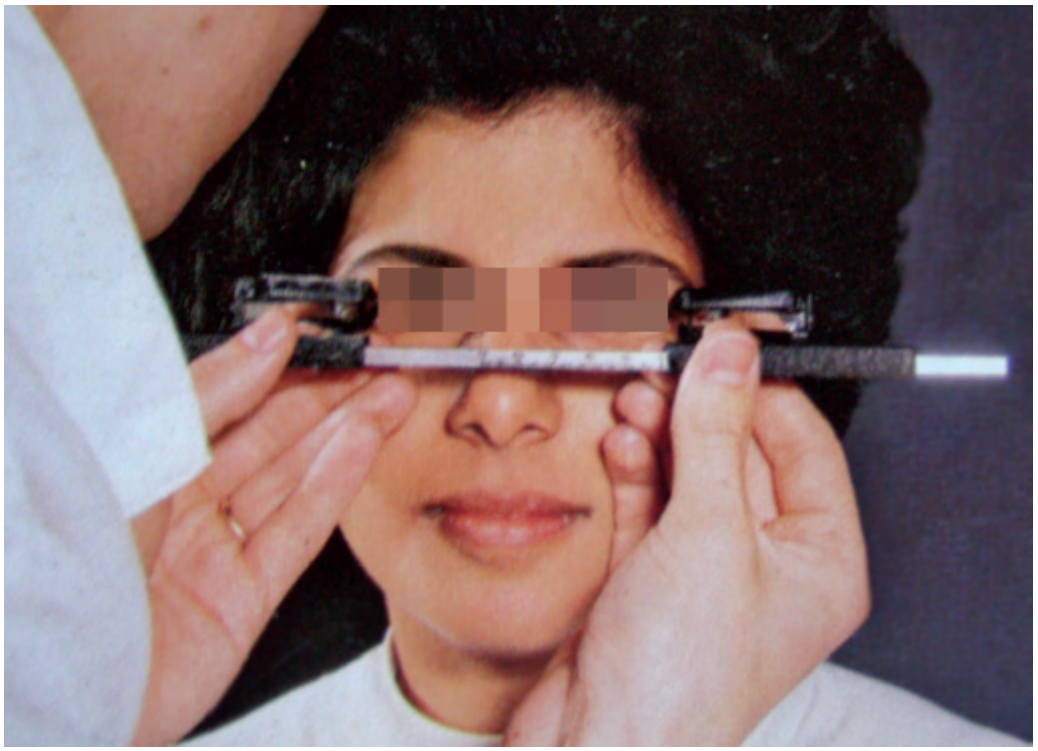


Figura 29.8 Maneira correta de se usar o exoftalmômetro de Hertel.

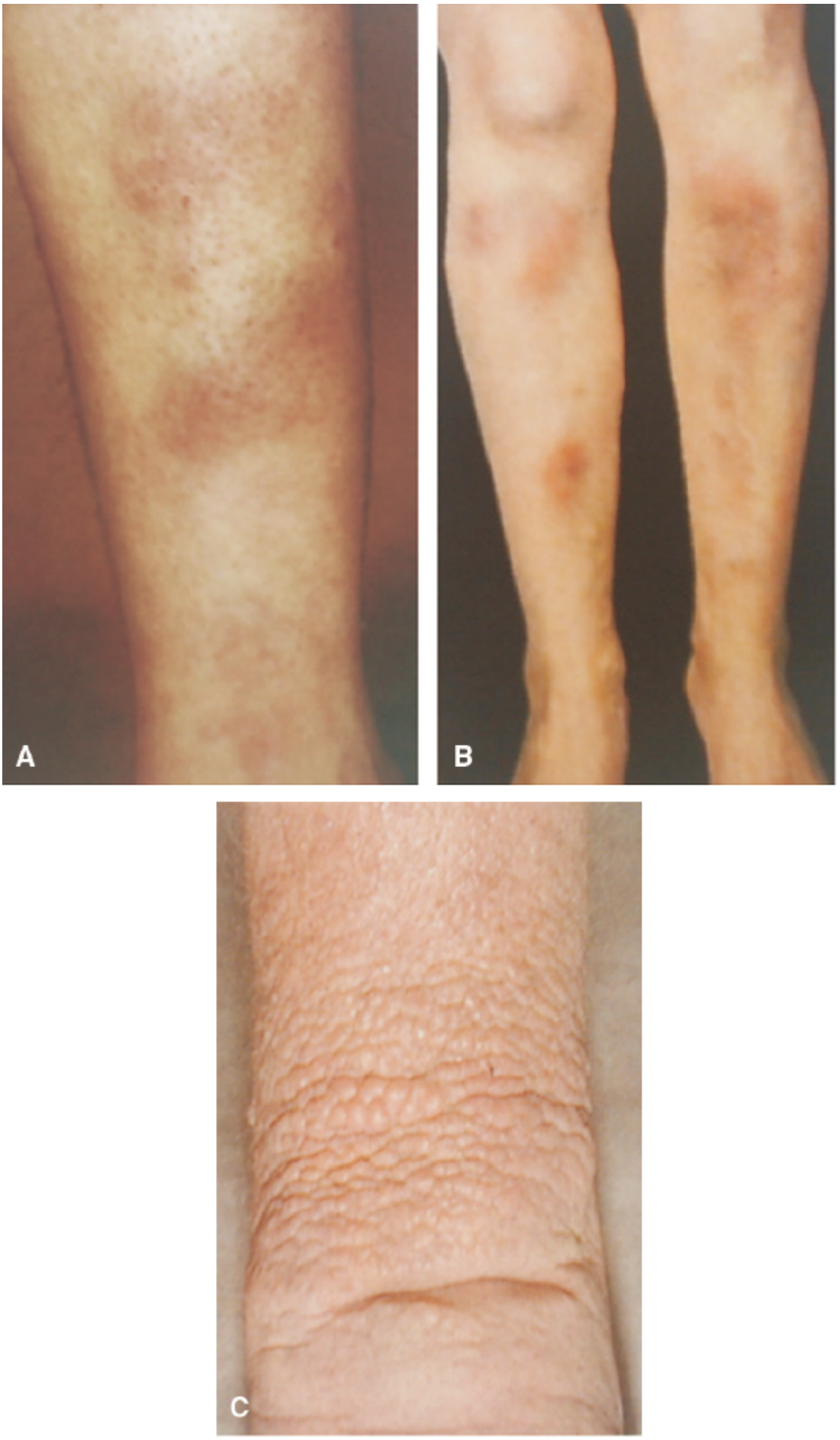


Figura 29.9 A e **B.** Mixedema pré-tibial em graus variados de intensidade. **C.** Observar o aspecto em “casca de laranja” da lesão.

Figura 29.10 A onicólise (*unhas de Plummer*) se caracteriza pela separação da unha do leito ungueal.

■ *TRAb*

A dosagem de TRAb na avaliação diagnóstica inicial do hipertireoidismo é recomendada pelas diretrizes atuais da European Thyroid Association (ETA),[1] publicadas em 2018, e da American Thyroid Association (ATA),[5] publicadas em 2016 para confirmação da DG. Ela não seria, contudo, obrigatória nos pacientes com bócio difuso e manifestações clássicas da DG (p. ex., orbitopatia ou dermopatia).[26-28] Em um passado não muito distante, costumava-se reservar a dosagem de TRAb para situações específicas: (1) no diagnóstico da DG eutireóidea; (2) no diagnóstico do hipertireoidismo apático; (3) na distinção entre DG e tireoidite pós-parto ou tireoidite subaguda linfocítica; (4) na avaliação do risco de recidiva do hipertireoidismo após a suspensão do tratamento com as tionamidas e (5) em gestantes com DG.[28-31]

A dosagem de TRAb ao diagnóstico pode ser útil também na escolha do tratamento inicial da DG, uma vez que um recente estudo retrospectivo mostrou que, diante de um TRAb ≥ 12 U/ℓ, a chance de remissão definitiva com os antitireoidianos de síntese seria muito baixa.[32]

Os TRAb incluem anticorpos estimuladores (TSI; do inglês, *thyroid-stimulating immunoglobulin*) e bloqueadores. Os primeiros predominam na DG, enquanto os bloqueadores predominam na TH. Assim, a ocorrência de TRAb em pacientes hipertireóideos é altamente específica para a DG (presentes em 90 a 100% dos casos).[6-9] Os ensaios de TRAb de segunda e terceira gerações têm acurácia superior, mas ainda não estão amplamente disponíveis. Uma recente metanálise mostrou elevada sensibilidade (97,1 a 97,4%) e especificidade (98,3 a 99,2%).[27]

Existem dois métodos para se dosar os TRAb. O mais frequentemente usado é um ensaio de competição que mede a inibição da ligação um anticorpo monoclonal marcado para o TSHR ou TSH marcado a um TSHR recombinante. Tal ensaio não diferencia os TSI dos TRAb bloqueadores.[5] Mais recentemente, bioensaios específicos para os TSI têm sido desenvolvidos, com sensibilidade e especificidade de até 98,6% quando se emprega o IMMULITE® 2000.[8]

■ *Outros anticorpos antitireoidianos*

Entre os pacientes com DG, até 50% apresentam anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg) e até 90%, anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), em títulos mais baixos do que os observados na TH.[2,7,26]

■ *Parâmetros hematológicos e bioquímicos*

Na DG não tratada, observam-se leucopenia (comum), hipercalciúria e hipercalcemia (ocasionais), elevação de transaminases (em até 1/3 dos casos) e hiperbilirrubinemia (nos casos mais graves). Além disso, pode ser encontrada redução do colesterol total e do LDL-colesterol.[1,2,26]

Exames de imagem

■ *Captação do iodo radioativo nas 24 horas*

A captação elevada do iodo radioativo nas 24 horas (RAIU/24 h) normal em nosso meio fica entre 15 e 35%. Encontra-se elevada em praticamente 100% dos casos de DG, o que possibilita facilmente sua diferenciação com os casos de tireotoxicose secundária à tireoidite subaguda linfocítica e tireoidite pós-parto, situações em que a RAIU/24 h está caracteristicamente muito baixa ou ausente.[6,7,33] Portanto, esse exame somente deve ser solicitado quando houver dúvida diagnóstica entre a DG e as mencionadas patologias.[6,32,33] Uma alternativa para fazer essa distinção é a determinação dos níveis dos TRAb.[1,7]

■ *Ultrassonografia*

A ultrassonografia (US) tem sensibilidade semelhante à RAIU/24 h para o diagnóstico da DG (95,2 *vs*. 97,4%, respectivamente).[34] As vantagens da US consistem em ausência de exposição à radiação ionizante, maior precisão na detecção de eventuais nódulos tireoidianos e custo mais baixo. Além disso, a US com Doppler colorido pode diferenciar a DG (glândula hipoecogênica difusamente aumentada) da tireotoxicose induzida pela destruição folicular (volume glandular e fluxo sanguíneo diminuídos).[5,34]

Em um estudo francês realizado entre 263 endocrinologistas em 992 pacientes com hipertireoidismo, US e cintilografia tireoidianas foram usadas em 93,8 e 40,3% dos casos, respectivamente.[34]

■ *Cintilografia tireoidiana*

Cintilografia com iodo radioativo (^{123}I ou ^{131}I) ou tecnécio deve ser realizada em pacientes hipertireóideos com nódulos identificados à US, a fim de avaliar se tais nódulos são "quentes" ou "frios".[30]

■ *Punção aspirativa por agulha fina*

Estará indicada quando forem encontrados nódulos tireoidianos normo ou hipocaptantes à cintilografia. Alguns estudos sugeriram que tais nódulos teriam maior risco para malignidade em pacientes com DG, porém estudos mais recentes não confirmaram essa possibilidade.[35]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doença de Graves *versus* outras causas de tireotoxicose

Como mostrado no Quadro 29.6, o hipertireoidismo pode ter várias etiologias. Na distinção entre elas, alguns dados clínicos e laboratoriais podem ser úteis (Quadro 29.7). Por exemplo, a existência de orbitopatia ou mixedema pré-tibial em pacientes com hipertireoidismo é suficiente para confirmar o diagnóstico de DG. Além disso, qualquer paciente com bócio difuso tóxico, até que se prove o contrário, tem DG. Entretanto, na ausência de orbitopatia e ou de dermopatia, pode-se considerar o envolvimento de outras doenças na gênese da tireotoxicose, sobretudo a tireoidite subaguda linfocítica (TSL) e o bócio nodular tóxico. A possibilidade de TSL, ainda que baixa, mostra-se maior em pacientes com bócios pequenos, tireotoxicose pouco intensa e de curta duração (< 3 meses) e relação $T_3/T_4 < 20$.[33] A importância dessa distinção, mais bem evidenciada pela RAIU/24 h (elevada na DG e muito baixa ou ausente na TSL), reside no fato de que o tratamento da tireotoxicose na TSL limita-se ao uso de betabloqueadores, uma vez que não há síntese excessiva de T_3 e T_4, mas liberação exagerada dos mesmos, resultante da destruição dos folículos tireoidianos pelo processo autoimune.[6,7]

Quadro 29.6 Causas de hipertireoidismo.

Dependentes de produção aumentada de hormônios tireoidianos*
• Estimulação anormal da tireoide por anticorpos TRAb
◦ Doença de Graves

- Estimulação anormal da tireoide por gonadotrofina coriônica humana (hCG)
- Mola hidatiforme
- Coriocarcinoma
- Produção excessiva de TSH
  - Tumor hipofisário secretor de TSH (tirotropinoma)
  - Resistência hipofisária ao T_3 e T_4
- Produção autônoma excessiva de T_3 e T_4 (independente do TSH)
  - Adenoma tóxico (mutação no receptor do TSH)
  - Bócio multinodular tóxico
  - Carcinoma folicular
  - Efeito Jod-Basedow (hipertireoidismo induzido por excesso de iodo ou amiodarona)

Independentes de produção aumentada de hormônios tireoidianos**

- Liberação aumentada de T_3 e T_4
  - Tireoidite subaguda granulomatosa (dolorosa)
  - Tireoidite subaguda linfocítica (indolor)
- Fonte extratireoidiana de T_3 e T_4
  - Tireotoxicose factícia (ingestão excessiva de T_3 ou T_4)
  - Tireotoxicose por hambúrguer
- Produção ectópica de T_3 e T_4
  - Teratoma ovariano (*struma ovarii*)
  - Metástase funcionante de carcinoma folicular

*Associadas à captação elevada do iodo radioativo nas 24 horas (RAIU/24 h). **Associadas à baixa RAIU/24 h.

Raramente, a DG e o bócio nodular tóxico coexistem, caracterizando a *síndrome de Marine-Lenhart*.[37,38] Tal possibilidade deve ser suspeitada sempre que o tratamento do hipertireoidismo requerer altas doses de antitireoidianos de síntese ou quando recidiva acontecer logo após a suspensão dos mesmos.[38]

Tireotropinomas (TSHomas) são bastante raros (menos de 500 casos descritos na literatura). Laboratorialmente, distinguem-se da DG pelos níveis de TSH, que se encontram normais (em 23% dos casos) ou elevados (em 77% dos casos).[39] Na DG não tratada, o TSH está sempre suprimido.[14] Eventualmente, pode haver exoftalmia unilateral por invasão da órbita pelo TSHoma.[39] Resistência hipofisária aos hormônios tireoidianos é outra causa de hipertireoidismo central.[6,7]

Nas pacientes com tireotoxicose e baixa captação do ^{131}I, além das tireoidites subagudas, outras considerações diagnósticas incluem tireotoxicose factícia (por uso de hormônios tireoidianos), metástases funcionantes de carcinoma folicular e o raro *struma ovarii* (teratoma ovariano com tecido tireoidiano ectópico).[16] Este último é um teratoma ovariano contendo exclusiva ou predominantemente tecido tireoidiano.[40] Ele pode se manifestar por massa pélvica, tireotoxicose ou síndrome de Meigs (ascite, derrame pleural e tumor ovariano).[40] A tireotoxicose ocorre em aproximadamente um terço dos casos, geralmente associada a tumores maiores (≥ 3 cm), podendo ser verificada hipercaptação de ^{131}I na região pélvica na cintilografia.[6,7,40] Coexistência do *struma ovarii* com a DG já foi relatada, mas é muito rara.[41]

Quadro 29.7 Diagnóstico diferencial da tireotoxicose.

Diagnóstico	Achados clínicos	Achados laboratoriais	Achados nos exames de imagem	Outras características
Doença de Graves	Bócio difuso; orbitopatia	Elevação de FT_4 e T_3, com TSH suprimido; TRAb positivo	RAIU/24 h aumentada; captação tireoidiana difusa do RAI na cintilografia; vascularização tireoidiana aumentada na US com Doppler	Predomínio no sexo feminino
Bócio multinodular tóxico	Bócio multinodular	Elevação de FT_4 e T_3, com TSH suprimido; TRAb negativo	Múltiplos nódulos hiperfuncionantes	Mais comum em pessoas mais idosas, mulheres e em áreas com relativa deficiência de iodo
Adenoma tóxico (bócio nodular tóxico)	Nódulo tireoidiano solitário volumoso (> 3 cm)	Elevação de FT_4 e T_3, com TSH suprimido; TRAb negativo	Nódulo solitário hiperfuncionante, com supressão do tecido paranodular e do lobo contralateral	Mais comum em pessoas mais idosas, mulheres e em áreas com relativa deficiência de iodo
Tireoidite subaguda linfocítica ou indolor	Hipertireoidismo leve e pequeno bócio indolor; condição autolimitada (em geral, < 2 a 3 meses)	Elevação variável de FT_4 (frequentemente, 1,6 a 2,0 × LSN); T_3aumentado (frequentemente, 1,0 a 1,5 × LSN); anti-TPO geralmente positivo	RAIU/24 h ausente ou muito baixa (0 a 5%); vascularização tireoidiana normal ou diminuída na US com Doppler	Predileção pelo período pós-parto; pode recidivar em mais de uma ocasião
Tireoidite subaguda de De Quervain ou granulomatosa	Tireoide aumentada muito dolorosa que frequentemente ocorre após infecção do trato respiratório superior	Elevação variável de FT_4 (frequentemente, 1,6 a 2,0 × LSN); T_3aumentado (frequentemente, 1,0 a 1,5 × LSN); anti-TPO geralmente positivo; VSH muito alta (tipicamente > 50 mm/h)	RAIU/24 h ausente ou muito baixa (0 a 5%)	Em geral, não associada à sequela permanente

Tireoidite induzida por medicações	Tireoide levemente aumentada	Elevação variável de FT_4 (frequentemente, 1,6 a 2,0 × LSN); T_3aumentado (frequentemente, 1,0 a 1,5 × LSN)	RAIU/24 h ausente ou muito baixa (0 a 5%)	Associada ao uso de amiodarona, lítio, interferon-α e outros inibidores de tirosinoquinases
Hipertireoidismo induzido por iodo	Hipertireoidismo em dias ou meses após a exposição a iodo em pacientes com doença tireoidiana prévia, geralmente um bócio multinodular	Elevação variável de FT_4 (frequentemente, 1,6 a 2,0 × LSN); T_3aumentado (frequentemente, 1,0 a 1,5 × LSN)	RAIU/24 h ausente ou muito baixa (0 a 5%)	Associado à exposição ao iodo, geralmente na forma de amiodarona ou contrastes radiológicos iodados
Ingestão de hormônios tireoidianos	Sinais e sintomas de tireotoxicose, sem bócio	Elevação de FT_4 e T_3em pacientes tomando L-T_4; T_3elevado, com FT_4baixo, em pacientes ingerindo T_3	RAIU/24 h ausente ou muito baixa (0 a 5%)	Pode ser intencional ou não
Struma ovarii	Sinais e sintomas de tireotoxicose, sem bócio	Elevação de FT_4 e T_3; TSH suprimido	Captação aumentada de RAI na pelve	Teratoma ovariano contendo tecido tireoidiano
Gravidez molar e coriocarcinoma	Sinais e sintomas de tireotoxicose, sem bócio	Elevação de FT_4 e T_3(frequentemente, 1,6 a 2,0 × LSN); TSH suprimido	RAIU/24 h aumentada	Tireotoxicose causada por altos níveis de hCG, os quais têm ação estimuladora da tireoide
Tireotropinoma	Bócio geralmente difuso, sem orbitopatia	Elevação de FT_4 e T_3, com TSH elevado ou normal (cerca de 25%)	RAIU/24 h aumentada; macroadenoma hipofisário em mais de 80% dos casos em RM	Muito raro (cerca de 500 casos descritos)

VHS: velocidade de hemossedimentação; FT_4: tiroxina livre; hCG: gonadotrofina coriônica humana; RAI: tratamento com iodo radioativo; L-T_4: levotiroxina; anti-TPO: anticorpo antitireoperoxidase; LSN: limite superior da normalidade; RAIU/24 h: captação do iodo radioativo nas 24 horas; RM: ressonância magnética. Adaptado de Burch e Cooper, 2018.[36]

A tireotoxicose induzida pela amiodarona (AIT) é mais prevalente em áreas deficientes em iodo, afeta cerca de 3 a 4% dos indivíduos tratados e pode surgir 4 meses a 3 anos após o início da terapia ou após sua interrupção.[42,43] A AIT é

classificada em tipo 1 ou tipo 2 (Figura 29.11). A AIT tipo 1 (AIT 1) é uma forma de hipertireoidismo induzido pelo iodo (efeito Jod-Basedow), desenvolve-se em indivíduos com doença tireoidiana subjacente ou positividade para os anti-TPO e resulta do aumento da síntese e liberação de hormônios tireoidianos.[43] A AIT tipo 2 (AIT 2) representa uma tireoidite destrutiva, e a tireotoxicose resulta da liberação excessiva de T_3 e T_4 na circulação (ver Capítulo 34, *Tireoidites | Diagnóstico e Tratamento*).[42,43]

Tireotoxicose, em virtude de tireoidite destrutiva, pode também ocorrer durante o tratamento antineoplásico com inibidores das tirosinoquinases (p. ex., sorafenibe, sunitinibe etc.) ou inibidores do *checkpoint* imune (ipilimumabe, nivolumabe etc.).[44] É raro o surgimento de DG nos pacientes tratados com esses fármacos.[44]

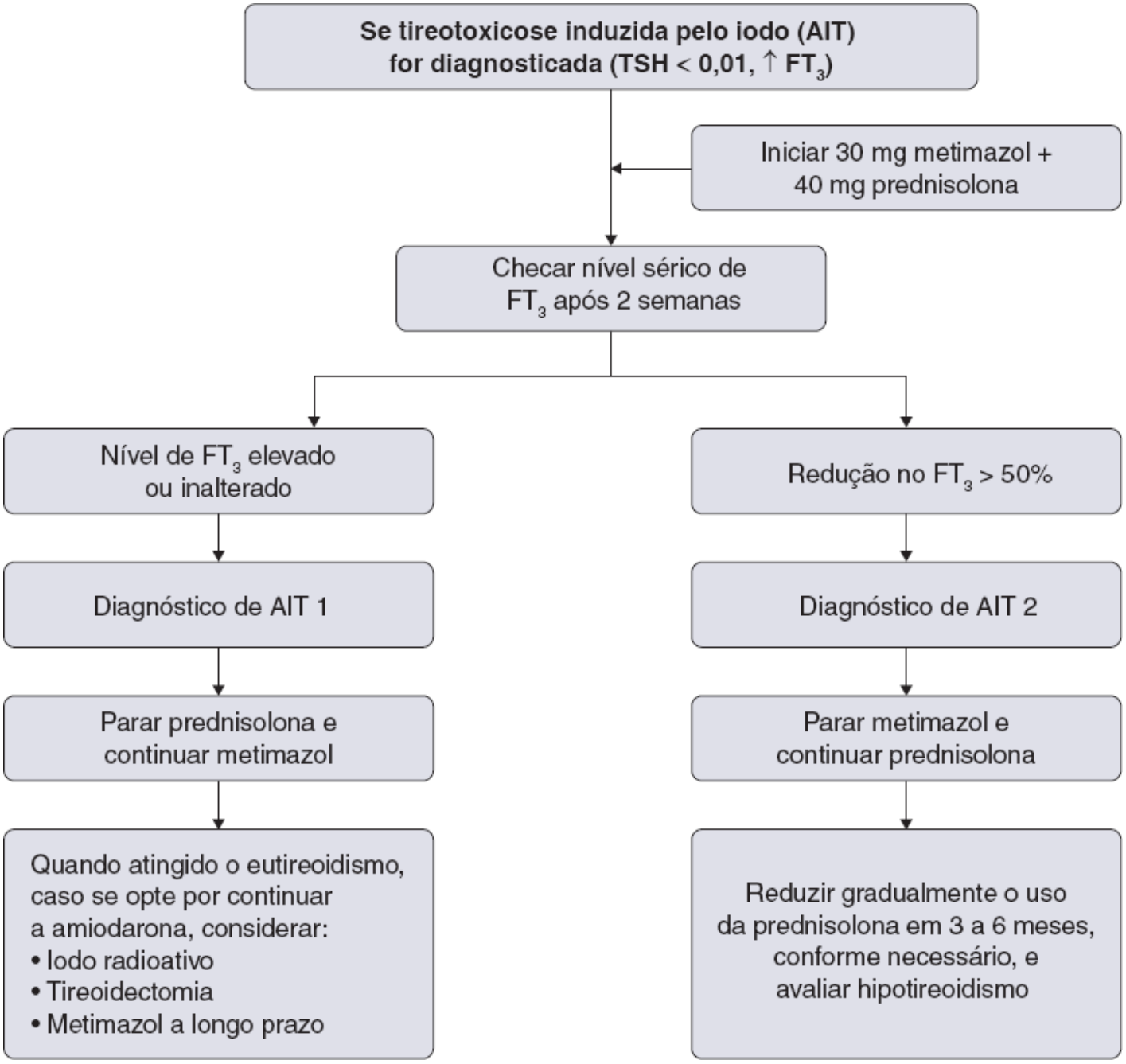


Figura 29.11 Fluxograma para diferenciação entre AIT 1 e AIT 2 com base na resposta à combinação de metimazol e prednisolona. FT_3: T_3 livre.

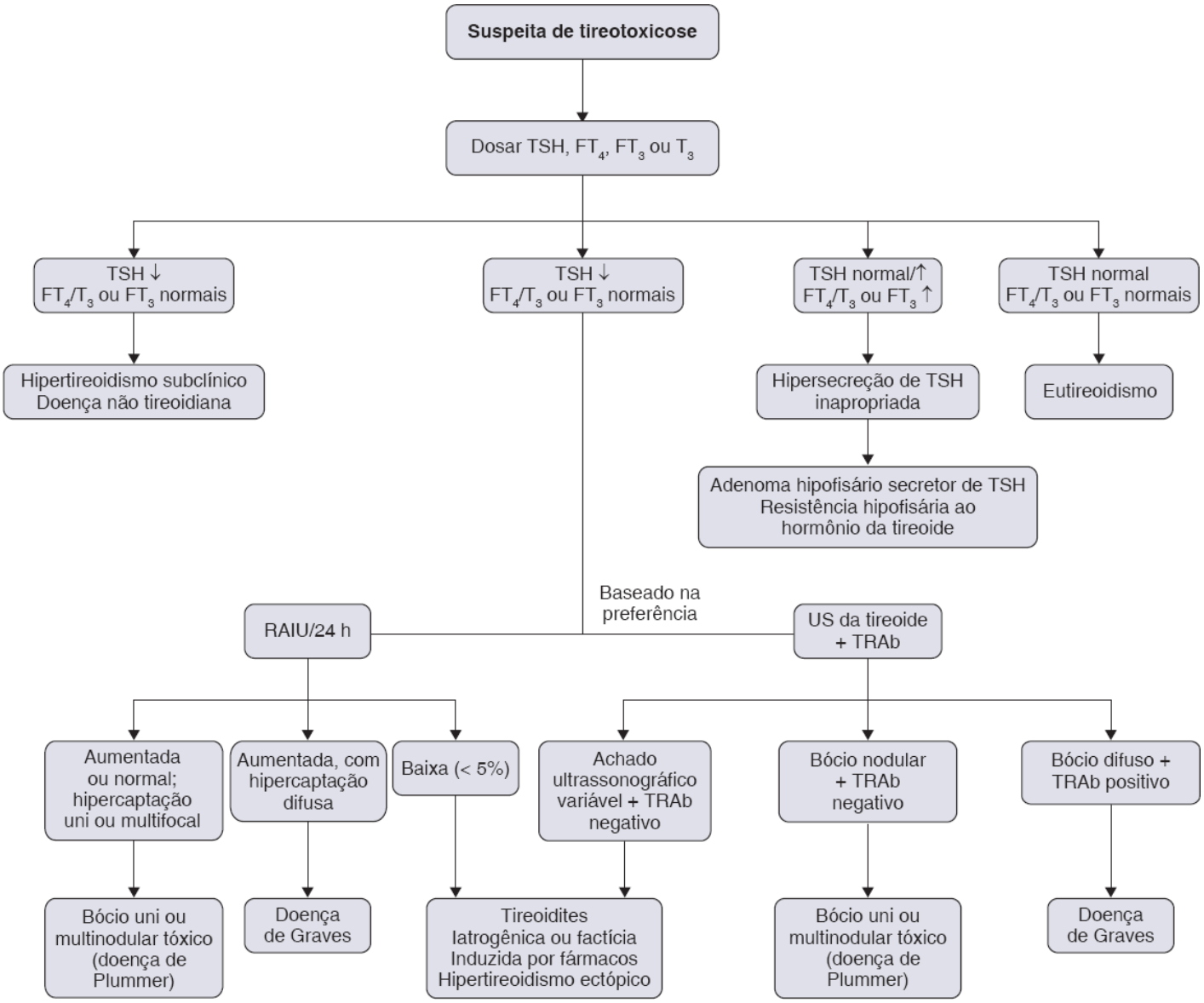


Figura 29.12 Fluxograma para investigação diagnóstica de pacientes com tireotoxicose. FT_4: T_4livre; FT_3: T_3 livre; RAIU/24 h: captação do iodo radioativo nas 24 horas; TRAb: anticorpos contra o receptor do TSH.

Mais recentemente, foram descritas alterações laboratoriais compatíveis com o diagnóstico de DG (inclusive, positividade para TRAb) em pacientes ingerindo megadoses de biotina, por interferência dessa vitamina nos ensaios. Tais alterações regridem dentro de poucos dias após a suspensão do medicamento.[45]

No diagnóstico diferencial da DG, devem-se levar em conta também as diversas condições que determinam supressão do TSH ou elevação de T_4 e/ou T_3, na ausência de hipertireoidismo. Para mais detalhes, ver Capítulo 22, *Fatores de Interferência na Avaliação da Função Tireoidiana.* Na Figura 29.12, consta um fluxograma para investigação diagnóstica de pacientes com suspeita clínica de tireotoxicose.

Formas atípicas de apresentação da DG

Ocasionalmente, a DG pode apresentar-se de modo bastante atípico, dificultando o diagnóstico. Em idosos, conforme mencionado, podemos encontrar o *hipertireoidismo apático*, em que as manifestações clássicas da DG habitualmente estão ausentes, com predomínio da sintomatologia cardíaca.[16-18] Assim, DG deve ser considerada em qualquer paciente com fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca sem causa aparente e/ou refratárias ao tratamento usual. Além disso, DG deve ser aventada em casos de *amenorreia* ou *infertilidade*, uma vez que algumas mulheres jovens podem apresentar essas condições como manifestação primária do hipertireoidismo.[6,7] Raramente, a DG pode se manifestar, sobretudo em homens orientais e latinos, com um quadro súbito de paralisia flácida e hipocalemia (*paralisia periódica tireotóxica hipocalêmica*). Tal paralisia é geralmente de resolução espontânea e pode ser a manifestação inicial do hipertireoidismo; o tratamento pode ser feito por suplementação de potássio e uso de betabloqueadores. Ela é curada pelo tratamento adequado do hipertireoidismo.[46] Arritmias cardíacas importantes podem ocorrer em decorrência de hipocalemia grave.[47] Outras

manifestações atípicas da DG incluem ginecomastia, anemia, pancitopenia, vômitos, icterícia colestática, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita.[26]

TRATAMENTO

O hipertireoidismo devido à DG é tratado com uma das seguintes abordagens: (1) uso de drogas antitireoidianas (DAT), também denominadas antitireoidianos de síntese ou tionamidas, para normalizar a produção de T_3 e T_4; (2) destruição da tireoide, usando o RAI; ou (3) remoção cirúrgica da tireoide.[1,2,5,36,48,49] Essas opções são as mesmas há aproximadamente 7 décadas e apresentam vantagens e desvantagens (Quadro 29.8).[36,48-51] Devem sempre ser apresentadas ao paciente, caso ele tenha capacidade de discernir.

Quadro 29.8 Tratamento primário da doença de Graves.

Modalidade	Vantagens	Hipotireoidismo depois da terapia	Mecanismo de ação	Outras considerações
Antitireoidianos (metimazol, carbimazol, propiltiouracil)	Não ablativos (remissão em cerca de 50% dos pacientes; taxas mais elevadas naqueles com doença mais branda e valores menores de TRAb)	Não (mas pode ocorrer com dosagem excessiva ou pelo processo autoimune)	Interferência na síntese de novos hormônios da tireoide	• É necessário cuidadoso ajuste da dose para controlar hipertireoidismo e evitar hipotireoidismo (começar doses de metimazol entre 10 e 30 mg/dia, dependendo da gravidade) • Potencial para não adesão • Possíveis reações adversas
Iodo radioativo (^{131}I)	Geralmente curativo (cerca de 85% dos pacientes ficam eutireoidianos ou com hipotireoidismo após uma única dose)	Taxa de 80% de hipotireoidismo no 1ºano com terapia de alta dose (≥ 200 µCi/g de tecido tireoidiano)	Destruição da tireoide por emissão de partículas beta	• Potencial para início ou exacerbação da orbitopatia de Graves em 15 a 20% dos pacientes (especialmente aqueles que fumam e que têm doença mais grave) • Não aceitação do paciente por medo da radiação • Piora transitória da função da tireoide em cerca de 10% dos pacientes (justificando pré-tratamento antitireoidiano em pacientes mais velhos e

				naqueles com doença cardiovascular) • Contraindicado em gestantes e lactantes • Necessidade de precauções pela radiação • Mais barato
Cirurgia (tireoidectomia total)	Definitiva (taxa de recorrência de 10 a 15% com tireoidectomia subtotal *vs.* taxa de quase 0% com tireoidectomia total)	Inevitável após a tireoidectomia total	Eliminação física de tecido tireoidiano	• Preparação usual envolve tratamento com drogas antitireoidianas e terapia com iodeto de potássio • Dor, formação de cicatrizes, tempo de recuperação • Complicações cirúrgicas possíveis (hipotireoidismo transitório [cerca de 25%] e permanente [cerca de 4%], paralisia do nervo laríngeo recorrente [< 1%]) • Taxas mais baixas com cirurgiões experientes • Pode ser preferida durante a gravidez (< 6 meses) • Preferida em pacientes com grandes bócios, coexistindo nódulos suspeitos ou malignos, ou hiperparatireoidismo primário • Preferida em pacientes com doença ocular da tireoide significativa que não podem usar drogas antitireoidianas • Forma mais cara de terapia

A escolha de uma modalidade em detrimento de outras deve ser feita com base em características clínicas, socioeconômicas e preferências do médico-assistente e do paciente.[28,31] Historicamente, as DAT são a terapia predominante na América Latina, Europa, Ásia e Oceania, enquanto o radioiodo tem a preferência dos endocrinologistas americanos.[28-30]No entanto, um recente estudo retrospectivo envolvendo 8.217 pacientes com DG atendidos por meio de seguradoras de saúde privadas entre 2005 e 2014 mostrou que as DAT foram o tratamento mais frequente (58%; metimazol [MMI] em 87% e propiltiouracil [PTU] em 13%), seguidas por RAI (35%) e cirurgia (6%).[52] Em um levantamento realizado entre membros da ETA em 2013, o uso de ATD foi o tratamento escolhido como de primeira linha (83,8%), enquanto a radioiodoterapia foi selecionada por 14% e a tireoidectomia, por 2%.[28]

Tratamento medicamentoso

■ *Antitireoidianos de síntese | Tionamidas*

Existem duas opções principais: MMI e PTU. Em alguns países europeus e asiáticos, está também disponível o carbimazol (CBZ), que não é uma substância ativa e tem de ser descarboxilado em MMI no fígado (10 mg de CBZ originam cerca de 6 mg de MMI).[47,49] Uma dose de 100 mg de PTU equivale a aproximadamente 5 mg de MMI (15-20:1).[49]

A longa duração do MMI (até 24 horas ou mais) torna possível sua administração em dose única diária, o que facilita a melhor adesão ao tratamento. Contudo, uma dose do MMI dividida em duas tomadas pode ser mais efetiva inicialmente nos casos mais graves.[2] Em contrapartida, o PTU deve ser administrado, pelo menos inicialmente, em duas a três doses diárias.[5,36]

Em comparação ao PTU, o MMI possibilita a obtenção do eutireoidismo de modo mais frequente e mais rápido, além de ser mais bem tolerado e causar menos hepatotoxicidade.[36,48,53]Por isso, as atuais diretrizes da ETA[1] e da ATA,[5] bem como do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM),[31] recomendam que é necessário escolher o MMI como primeira opção. PTU deve ser reservado para o primeiro trimestre da gravidez (ver adiante) e para pacientes com grave intolerância ao MMI.[5,36,48] As diretrizes da ETA também recomendam o uso do PTU para mulheres que pretendam engravidar,[1] porém não há consenso sobre isso.[36]

Mecanismo de ação

As tionamidas não inibem a captação do iodo pela tireoide nem afetam a liberação dos hormônios já sintetizados e estocados dentro da glândula. Por isso, seu efeito terapêutico pleno é mais bem observado após cerca de 10 a 15 dias.[50] O mecanismo de ação principal desses fármacos é a inibição da síntese de tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3) dentro das células foliculares, por interferirem na organificação (formação de MIT e DIT) e no acoplamento (junção de MIT e DIT para formar T_3 e T_4) das iodotirosinas, pelo bloqueio da peroxidase tireoidiana, enzima responsável pela iodinação dos resíduos tirosínicos na tireoglobulina.[48,49]Além disso, PTU, mas não MMI, inibe a conversão periférica de T_4 em T_3 por ação na deiodinase tipo1, com consequente queda nos níveis séricos de T_3 e aumento do T_3 reverso, quando usado em doses elevadas (p. ex., > 600 mg/dia).[31,50] Há, contudo, pouca evidência de que esse efeito seja clinicamente relevante, exceto, possivelmente, em pacientes com tireotoxicose muito grave.[36,48]

As tionamidas também exercem efeitos imunossupressores que podem resultar de ação direta do fármaco ou indiretamente, em função da diminuição na secreção hormonal.[36,54] Entre esses efeitos, incluem-se a redução nos níveis séricos dos TRAb e de outras moléculas imunologicamente importantes (p. ex., molécula de adesão intracelular, IL-2 solúvel e receptores para IL-6). Além disso, há evidências de que as tionamidas possam induzir apoptose dos linfócitos intratireoidianos, diminuição da expressão de HLA classe II e aumento da quantidade circulante de células T *helper*, células *natural killers* e células T intratireoidianas.[36,48,49]

Posologia

Segundo as diretrizes da ETA, a *dose inicial* deve ser de 10 a 30 mg/dia de MMI (em dose única), 15 a 40 mg/dia de CBM (em 2 a 3 doses) ou 100 mg/dia de PTU 3 vezes/dia, na dependência da gravidade do hipertireoidismo.[1] As atuais diretrizes da ATA, publicadas em 2016, recomendam que a dose inicial seja baseada no grau de elevação de T_4 livre (FT_4): 5 a 10 mg/dia, se FT_4 estiver 1 a 1,5 vez o limite superior da normalidade (LSN); 10 a 20 mg/dia se FT_4 entre 1,5 e 2 × LSN; 30 a 40 mg/dia, se FT_4 2 a 3 × LSN (Quadro 29.9).[5]

Após o início do tratamento, os pacientes devem ser avaliados a cada 4 a 6 semanas. Uma vez alcançado o eutireoidismo, a dose da tionamida deve ser reduzida gradualmente até que se obtenha a menor dose que mantenha os pacientes eutireóideos. A partir daí, as visitas ao médico passam a ser trimestrais. A *dose usual de manutenção* é de 5 a 10 mg/dia para o MMI e de 50 a 100 mg 2 vezes/dia para o PTU.[2,5,7] A dose de manutenção do CBZ corresponde a 140% daquela do MMI e pode ser administrada em tomada única diária.[1,2,47]

Um esquema de bloqueio e reposição (combinação de doses altas doses de DAT [p. ex., 40 a 60 mg/dia de MMI] e levotiroxina [L-T_4]) foi usado no passado, mas implica maior custo e maior risco de efeitos colaterais, sem aumento de eficácia.[48,50] Ocasionalmente, a terapia combinada pode ser empregada quando, durante a terapia de manutenção com MMI, doses baixas de MMI são difíceis de serem tituladas (p. ex., 10 mg/dia mantêm o TSH suprimido e 15 mg/dia, elevado). Nessa situação, pode-se utilizar o esquema de 10 mg/dia de MMI, associado com 12,5 a 25 mg/dia de L-T_4.

Duração do tratamento

As atuais diretrizes recomendam como ideal uma duração de 12 a 18 meses para adultos.[1,5,31]Uma revisão sistemática mostrou que a taxa de remissão em adultos não é melhorada quando se mantém o tratamento por um período superior a 18 meses.[53] Na nossa experiência, o percentual de pacientes que permaneceu em remissão após 2 anos foi superior naqueles tratados por 18 meses, em comparação àqueles em que o MMI foi suspenso após 12 meses.[55]Em adultos, caso os títulos de TRAb estejam elevados ao resolver interromper o tratamento, recomenda-se manter o MMI por mais 12 meses ou submeter o paciente a um tratamento definitivo (cirurgia ou radioiodo).[1,36]

Quadro 29.9 Doses iniciais sugeridas pela ATA baseadas nos níveis de T_4 livre.

Elevação do T_4 livre	Metimazol (mg/dia)	Carbimazol (mg/dia)	Propiltiouracil (mg/dia)
1 a 1,5 × LSN	5 a 10	10 a 15	100 a 200
1,5 a 2 × LSN	10 a 20	20 a 30	200 a 400
2 a 3 × LSN	30 a 40	50 a 70	600 a 800

ATA: American Thyroid Association; LSN: limite superior da normalidade.

Já em crianças e adolescentes, tem sido recomendada duração de pelo menos 24 meses, devido ao maior risco de recidivas nesse grupo etário (ver adiante).[56] Alguns autores sugerem administrar MMI nesses pacientes por 3 a 6 anos, se bem tolerado, dependendo da idade do paciente, da gravidade da doença no diagnóstico e da persistência do TRAb.[57]

Eficácia do tratamento

Entre os pacientes que toleram e tomam regularmente as tionamidas, a maioria alcançará normalização hormonal. No entanto, recidivas são frequentes. Remissão do hipertireoidismo na DG é habitualmente definida com persistência de níveis normais de TSH e hormônios tireoidianos 12 meses após a suspensão da DAT.[36] Alguns estudos mostram que remissão a longo prazo é de 30% em crianças e 40 a 60% em adultos.[1,36] Em uma revisão recente sistemática de 26 estudos clínicos randomizados, a taxa de recidiva foi estimada em 50 a 55%.[54] Outra metanálise confirmou a alta taxa de recidiva após DAT (57%) em comparação com RAI (15%, OR 6,25) ou cirurgia (10%, OR 9,09), juntamente com perfil significativo de efeitos adversos desses fármacos (13%).[36]

As recidivas são mais comuns no primeiro ano pós-suspensão do tratamento (cerca de 75% dos primeiros 6 meses).[1,36] Somente 10% das recidivas ocorrem após 18 meses,[36] porém há descrições em que isso ocorreu após 4 a 5 anos.[50] Pacientes com maior risco de recorrência são aqueles com hipertireoidismo grave, bócios volumosos, orbitopatia, duração do tratamento inferior a 12 meses, elevada relação T_3:T_4, TSH persistentemente suprimido e, sobretudo, altas concentrações de TRAb no início ou no final do tratamento etc. (Quadro 29.10).[1,2,5,36,50] Em caso de recidiva, o mais recomendando é optar por radioterapia ou cirurgia.[1,5,31] Contudo, MMI pode ser uma alternativa terapêutica segura e eficaz, principalmente para os pacientes com orbitopatia ativa ou aqueles que não desejem um tratamento definitivo.[1,58]

Quadro 29.10 Fatores que interferem nas chances de remissão definitiva após o tratamento com as tionamidas.

Menor chance

- Bócio grande
- Doença em crianças e adolescentes
- Doença com elevação predominante de T_3
- TRAb em títulos elevados ao diagnóstico (> 12 U/ℓ) ou ao final do tratamento
- Uso de tionamidas por menos de 1 ano
- Supressão do TSH ao final do tratamento
- Presença de oftalmopatia
- Rinite alérgica
- Elevada ingestão de iodo
- Tabagismo
- Estresse (?)
- Hipoecogenicidade tireoidiana à ultrassonografia
- Presença de polimorfismos do *PTPN22 C/T* e ou HL
- Presença de HLADQB1*02 e ou DQA1*05e DRB1*03

Maior chance

- Bócio pequeno
- Idade > 40 anos
- Níveis iniciais de T_3 pouco elevados
- TRAb < 12 U/ℓ ao diagnóstico ou com valores normais ao final do tratamento
- Uso de tionamida por 12 a 18 meses
- Supressão normal da tireoide ao T_3

Adaptado de Ross et al., 2016;[5] Maia et al., 2013;[31] Shyamasunder e Abraham, 2017.[32]

Fatores que influenciam a resposta a longo prazo

Duração do tratamento com as tionamidas. Pacientes tratados por 6 meses têm resposta menos favorável em comparação aos medicados por 12 a 24 meses.[36,49] Uma metanálise mostrou que a taxa de remissão em adultos não é melhorada quando se mantém o tratamento por um período superior a 18 meses.[53]

Dose da tionamida. De acordo com a maioria dos estudos, a taxa de remissão definitiva parece ser similar com o uso de doses altas ou baixas de DAT (p. ex., 10 a 20 ou 40 mg/dia de MMI).[36,50] A obtenção do eutireoidismo parece ser, contudo, mais rápida com o uso de doses mais altas.[36,50]

Idade/sexo. Em um estudo com 536 pacientes, a remissão foi menor em homens do que em mulheres (20 *vs.* 40%), bem como nos indivíduos com menos de 40 anos de idade em relação aos mais idosos (33 *vs.* 48%).[59] Classicamente, crianças e adolescentes, em comparação aos adultos, apresentam taxa de remissão significativamente menor, bem como recidivas mais bem frequentes.[56,57]

Tamanho do bócio. Quase todos os estudos confirmaram relação inversa entre o tamanho inicial do bócio e a probabilidade de remissão. Indivíduos com grandes bócios (≥ 80 g) são os menos propensos a responderem favoravelmente.[5,50,53]

Função tireoidiana. Níveis iniciais de T_3 > 500 ng/dℓ estão associados a maior chance de recidiva, o mesmo ocorrendo nos casos com TSH persistentemente suprimido ao final do tratamento.[50,53]

TRAb. Níveis elevados de TRAb ao final do tratamento estão associados a maior taxa de recidiva do hipertireoidismo, em comparação a títulos baixos desses anticorpos (75 a 92% *vs*. 20 a 50%, respectivamente, em séries antigas).[36,50] De acordo com recente artigo de revisão, as maiores taxas de recidiva são observadas nos pacientes com TRAb > 12 U/ℓ ao diagnóstico (60% com 2 anos e 84% com 4 anos), > 7,5 U/ℓ após 12 meses de DAT ou > 3,85 U/ℓ após 18 meses ou ao término do tratamento.[32] Ainda de acordo com esse estudo, pacientes com TRAb > 12 U/ℓ ao diagnóstico deveriam ser preferencialmente tratados com radioiodo.[32] Finalmente, as recidivas são mais precoces nos pacientes TRAb-positivos ao final do tratamento.[60]

Outros fatores. Uma taxa muito alta de recorrência do hipertireoidismo ocorreu no período pós-parto em mulheres que se encontravam em remissão durante a gestação. Maior tendência à recidiva foi também associada à oftalmopatia, bem como ao uso de iodo ou fármacos contendo iodo. Em alguns estudos, mas não em todos, tabagistas (sobretudo do sexo masculino) representaram um grupo de maior risco para recorrência.[49,53] Polimorfismos do *PTPN22 C/T* e HLA subtipos DQB1*02, DQA1*05 e DRB1*03 seriam preditores independentes para maior risco de recidiva.[36]

Tratamento prolongado

Alguns pacientes – tanto jovens quanto idosos – não optam por uma terapia definitiva com cirurgia ou radioiodo, diante da recidiva do hipertireoidismo. Nesses casos, é razoável considerar duas possibilidades: (1) manutenção de terapia a longo prazo, com baixas doses de tionamidas (p. ex., 5 a 10 mg de MMI, diariamente ou em dias alternados), ou (2) cursos intermitentes de tionamidas sempre que a condição ressurgir. Não há evidências de que a incidência de efeitos colaterais seja afetada por essas estratégias.[1,5,31,49]

Efeitos colaterais

No Quadro 29.11, estão listados os principais efeitos colaterais das tionamidas, os quais se mostram mais comuns nos primeiros 3 a 6 meses de tratamento.[48-50,61] Parecem ser dose-dependentes com o MMI (menos frequentes com doses < 10 a 20 mg/dia), porém não há relação clara entre a dose e a toxicidade do PTU.[36] As reações mais usuais são de natureza alérgica (p. ex., prurido, erupção cutânea, febre e artralgias), observadas em 5% dos pacientes. Ocasionalmente, também se observam epigastralgia, cãibras, dores musculares, edema, fadiga geral, queda ou pigmentação anormal dos cabelos e alteração do paladar (mais comum com o MMI). Entre os efeitos colaterais graves das DAT, destacam-se as alterações hematológicas (sobretudo; a agranulocitose) e a hepatotoxicidade. Outras raras reações adversas graves incluem poliartrite, vasculite, glomerulonefrite e síndrome lúpus-símile, bem mais comuns com PTU do que com MMI.[2,5,61,62] Manifestações hematológicas adicionais sérias são trombocitopenia e, mais raramente, aplasia medular.[63] Raramente ocorre psicose tóxica.[49]

Quadro 29.11 Efeitos colaterais das tionamidas.

Reações leves	Frequência (%)	Reações graves	Frequência (%)
Erupção cutânea	2,5 a 7	Trombocitopenia	< 0,8
Prurido	2 a 7	Aplasia medular	< 0,8
Intolerância gástrica	2 a 4,5	Hepatite colestática	0,2 a 0,8
Artralgia	1,3 a 5,8	Agranulocitose	0,2 a 0,5
Neutropenia	1 a 5	Necrose hepatocelular	0,1 a 1,3
Febre	1 a 5	Hipoglicemia (por anticorpos anti-insulina)	< 0,1
	1 a 5	Vasculite ANCA-positiva	–

Queda de cabelos ou alopecia			
Anemia	< 1	Poliartrite	–
Diminuição ou perda do paladar	< 1	Glomerulonefrite	–

Adaptado de Ross et al., 2016;[5] Maia et al., 2013;[31] Burch e Cooper, 2018.[36]

Em casos de efeitos colaterais leves (p. ex., erupção cutânea, febre, artralgia etc.), pode-se trocar por outra tionamida de modo cauteloso, visto que, em até 30 a 50% dos casos, esses efeitos colaterais podem surgir com a medicação substituta. Às vezes, a adição de um anti-histamínico torna possível a resolução espontânea da erupção cutânea em poucos dias, a despeito da manutenção da tionamida. Pacientes que desenvolverem reação adversa séria (p. ex., vasculite, hepatite, agranulocitose ou aplasia medular) com uma tionamida não devem ser medicados com outro composto do mesmo grupo.[2,5,61,62]

Agranulocitose. De suposta etiologia autoimune, representa a principal e mais temida reação adversa às tionamidas e se caracteriza pelo achado de uma contagem absoluta de granulócitos < 500/mm^3.[27] Desenvolve-se em 0,2 a 0,5% dos pacientes e mostra-se potencialmente fatal caso o fármaco seja mantido. Os sintomas da agranulocitose geralmente estão relacionados com infecções da orofaringe (dor de garganta e/ou febre); entretanto, sepse, infecções de pele e outras infecções sistêmicas, bem como diarreia e mialgias, são possíveis formas adicionais de apresentação.[1,5] Monitoramento de rotina da contagem leucocitária não é recomendada pelas diretrizes atuais, uma vez que a agranulocitose geralmente surge de maneira súbita. Além disso, leucopenia é um achado frequente na DG (12 a 25% dos casos). Daí a importância de se fazer um leucograma antes do início da terapia com as DAT.[1,2,5] No entanto, em alguns pacientes, a queda no número de granulócitos é gradual e poderia eventualmente ser detectada por hemogramas periódicos.[36] Os pacientes em uso de tionamidas devem ser alertados a descontinuar a medicação e a contatar seus médicos, para realização de um leucograma, caso haja ocorrência de febre, dor de garganta, úlceras de boca ou outros sintomas de infecção.[5,36] Tem sido recomendada a interrupção do tratamento se a contagem de granulócitos cair para menos de 1.500 mm^3.[1,5] Em uma série, *Pseudomonas aeruginosa* foi a bactéria mais comumente isolada no sangue de pacientes com sepse associada à agranulocitose.[49]

A agranulocitose parece ser mais comum em pacientes com mais de 40 anos de idade, após o uso descontínuo do PTU ou com doses de MMI a partir de 20 mg/dia e, sobretudo, 30 mg/dia.[49,50] Em um estudo, doses de 120 mg/dia de MMI resultaram em agranulocitose em 8% dos pacientes.[50] Em outro estudo, todos os casos de agranulocitose induzidos por MMI ocorreram com doses de 20 mg ou mais, 55% dos quais com doses iguais ou superiores a 40 mg/dia.[49] A maioria (85%) dos episódios surge nos primeiros 3 meses de tratamento. Entretanto, há raros casos descritos com doses de 10 mg/dia ou que surgiram após 12 meses ou mais do início do tratamento.[50] Com o PTU, a dose-dependência é bem menos evidente.[49]Existem evidências de que os alelos HLA-B*38:02 e HLA-DRB1*08:03 são *loci* de suscetibilidade independentes para agranulocitose. Nos portadores de ambos esses alelos, o risco de agranulocitose seria quase 50 vezes maior.[5,36]

O *tratamento* da agranulocitose consiste em descontinuação da tionamida e hospitalização para monitoramento e terapia com antibióticos de amplo espectro. Os glicocorticoides não se mostraram eficazes, mas há relatos referenciando o uso do fator estimulador de colônias de granulócitos humanos ou filgrastrima (Granulokine®), o qual propicia recuperação mais rápida.[2,5,36,50] Aplasia medular é mais rara, mas implica pior prognóstico e mortalidade de até 20%.[5]

Hepatotoxicidade. A hepatotoxicidade induzida por MMI é frequentemente colestática,[64]enquanto o uso de PTU tem sido associado com lesão hepatocelular, incluindo hepatite fulminante (Figura 29.13), levando à morte ou à necessidade de transplante de fígado.[65]Recentemente, dois estudos asiáticos relataram que MMI pode produzir toxicidade hepatocelular semelhante à vista com PTU.[66,67] A frequência de hepatotoxicidade grave com a terapia antitireoidiana é incerta, mas foi de 0,3 por 1.000 pacientes-ano para MMI ou CBZ e de 0,7 por 1.000 pacientes-ano para PTU em um desses estudos.[68] A disfunção hepática geralmente ocorre nos primeiros 3 meses após o início do tratamento, e o reconhecimento imediato e a descontinuação das tionamidas são vitais.[2,68]

Elevação de transaminases é observada em até um terço dos pacientes ao diagnóstico. Daí a importância de realizar a dosagem antes do início do tratamento. A presença de doença hepática subjacente, de alterações da função hepática, ou de ambas, não é contraindicação para o MMI;[68] porém, tanto MMI como PTU são geralmente evitados em pacientes com

valores basais de transaminases acima de 3 a 5 vezes o LSN.[2] PTU e MMI devem ser interrompidos se os níveis de transaminases se mostrarem persistentemente além de 3 vezes o LSN. Diante do surgimento de icterícia, mal-estar ou urina escura, o tratamento também deve ser descontinuado.[5,50]

Outras reações adversas. Aplasia congênita da cútis é raramente encontrada em bebês de mães que tomaram MMI no primeiro trimestre. Caracteriza-se por ausência circunscrita da pele que geralmente acomete o couro cabeludo. Em geral, cura espontaneamente.[69]Manifestações mais raras da suposta embriopatia associada ao MMI são atresia de cóanas e esôfago ou fístula traqueoesofágica.[70,71] Tais efeitos adversos muito raramente ocorrem com o PTU que, contudo, implica maior risco de hepatotoxicidade durante a gravidez em relação ao MMI.[5,72] No entanto, tem sido questionado se DAT seriam mesmo responsáveis por essas malformações ou se elas decorreriam do hipertireoidismo mal controlado durante o primeiro trimestre gestacional ou em parte dele.[5] Em pacientes em uso concomitante de varfarina e tionamidas, a anticoagulação pode ser ineficaz, havendo necessidade de ajuste de dose da varfarina.[73]

Figura 29.13 Paciente de 20 anos de idade que desenvolveu hepatite fulminante (transaminases > 1.000 U/ℓ e bilirrubina total > 40 mg/dℓ após o uso de propiltiouracil, com evolução fatal).

Vasculites associadas ao anticorpo antineutrofílico citoplasmático (ANCA) são raras, podem ocorrer após meses a anos de terapia e estão mais relacionadas com o uso de PTU.[74]Tipicamente, os pacientes apresentam poliartrite, febre e púrpura, enquanto glomerulonefrite e pneumonite podem acontecer nos casos mais graves.[2] O tratamento envolve interrupção da DAT e possível uso de glicocorticoides e outras imunoterapias.[2]

Que tionamida escolher? De acordo com as recentes diretrizes da ATA/AACE[5] e SBEM,[31] o MMI deve ser a opção de escolha para praticamente todos os pacientes, exceto durante o primeiro trimestre da gravidez, quando o PTU é preferível. A partir do segundo semestre, o PTU deve ser trocado por MMI.[5,36]

MMI e PTU aparecem no leite materno em pequenas e similares concentrações. Estudos de lactentes de mães que tomaram DAT demonstraram função tireoidiana e desenvolvimento intelectual posterior normais.[65] No entanto, em virtude do potencial para necrose hepática tanto na mãe quanto no bebê, devido ao uso materno de PTU, MMI é também o fármaco preferido em mulheres que estão amamentando.[5] Tem sido recomendado que, em mulheres que estejam amamentando, a dose do MMI não ultrapasse 20 mg/dia e a do PTU, 450 mg/dia, a fim de não comprometer o funcionamento da tireoide da criança.[5,48]

■ *Betabloqueadores*

Os betabloqueadores têm como indicação principal pacientes idosos com tireotoxicose sintomática e outros pacientes tireotóxicos com frequência cardíaca de repouso > 90 bpm ou doença cardiovascular coexistente.[5] Eles são particularmente úteis na fase inicial do tratamento da DG com tionamidas, quando ainda não se alcançou o eutireoidismo, em virtude de seu rápido efeito sobre as manifestações que resultam do sinergismo entre os hormônios tireoidianos e o sistema nervoso simpático (nervosismo, insônia, taquicardia, palpitações, tremor, sudorese etc.).[5,53] Em doses elevadas, também causam modesta redução nos níveis de T_3 sérico, bloqueando a conversão periférica de T_4 em T_3. *Propranolol* (40 a 120 mg/dia, em duas a três doses) é a opção mais utilizada. Como alternativa, podem-se usar fármacos β-1 seletivos (p. ex., *atenolol*, 50 a 100 mg/dia). Os betabloqueadores são geralmente suspensos após as primeiras 3 ou 4 semanas. Caso estejam contraindicados (p. ex., pacientes com asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica ou bloqueio cardíaco), a taquicardia pode ser controlada com os antagonistas do cálcio *diltiazem* ou *verapamil*.[1,2,5,53]

■ *Iodo radioativo*

O iodo radioativo, ou radioiodo (^{131}I), vem sendo utilizado no tratamento do hipertireoidismo desde 1941. Tem como objetivo controlar o hipertireoidismo, tornando o paciente hipotireóideo. É facilmente administrado por via oral, em solução ou cápsulas, e tem baixo custo. Pode ser empregado como terapia inicial ou como terapia definitiva de segunda linha, nos casos de recidiva após o uso das DAT. Em comparação aos outros tipos de tratamento da DG, ^{131}I é considerado o de melhor custo-benefício.[2,3,31]

Dose

A dose ideal de ^{131}I ainda é motivo de controvérsia.[75] No nosso meio, a maioria dos especialistas prefere o uso de doses fixas (10, 12, 15 ou até mesmo 20 mCi), por sua maior simplicidade.[31,75-77] Outros, no entanto, preferem que a dose seja calculada em microcuries (μCi) ou megabecquerels (MBq) por grama (g) de tecido tireoidiano, com base no tamanho da tireoide e na captação de ^{131}I de 24 horas. Costuma-se recomendar 160 a 200 μCi/g (5,9 a 7,4 MBq/g) para assegurar o tratamento bem-sucedido.[5,31] Com o uso de doses fixas ou calculadas, a eficácia parece ser a mesma.[31]

Eficácia

A taxa de resposta satisfatória à radioiodoterapia, com consequente surgimento de hipo ou eutireoidismo, depende da dose administrada.[31,77] Doses mais elevadas propiciam sucesso terapêutico mais precoce e, em geral, mais expressivo; doses mais baixas (p. ex., < 10 mCi) tendem a resultar em taxas de falha e recorrência mais acentuadas.[5,31,77] Em estudos clínicos randomizados, observou-se 69% de sucesso com 8,2 mCi (302 MBq), 74% com 10 mCi (370 MBq), 81% com 15 mCi (555 MBq) e 86% com 15,7 mCi (580 MBq).[5] A maioria dos pacientes responde à terapia com radioiodo com normalização dos testes de função tireoidiana e melhora dos sintomas clínicos dentro de 4 a 8 semanas. O hipotireoidismo pode ocorrer a partir de 4 semanas, com 40% dos pacientes estando hipotireóideos após 8 semanas e mais de 80% dentro de 16 semanas.[78] Essa transição pode ocorrer rapidamente, mas mais comumente o faz entre 2 e 6 meses.[5]

Na nossa experiência, as doses fixas de 10 e 15 mCi (370 a 450 MBq) mostraram-se igualmente eficazes na reversão do hipertireoidismo, em avaliação realizada 12 meses após a administração de ^{131}I. Resultados similares foram relatados por outros autores.[77] Mais recentemente, um estudo brasileiro avaliou retrospectivamente a eficácia de ^{131}I em 258 pacientes com DG.[76] A dose inicial média foi de 21,42 ± 6,5 mCi, e a taxa de sucesso global chegou a 86%. Para os grupos I (≤ 15 mCi), II (16 a 20 mCi) e III (≥ 21 mCi), as taxas de sucesso foram de 74, 85 e 89% ($p < 0,05$), enquanto o tempo médio necessário para o sucesso do tratamento foi de 8,1, 4,6 e 2,9 meses, respectivamente ($p < 0,001$). Interessantemente, quando 20 mCi foram administrados empiricamente, 85% dos pacientes obtiveram sucesso no tratamento, a maioria dentro de 3 meses (média de 3,9).[76] Atualmente, temos empregado doses fixas de 15 ou 20 mCi de ^{131}I, na dependência das características do paciente e da gravidade do hipertireoidismo.

Até cerca de 40% dos pacientes podem requerer mais de uma dose do ^{131}I para debelar o hipertireoidismo, mas somente poucos necessitarão de três ou mais doses. Tais pacientes têm resistência à radiação por motivos desconhecidos.[79] Uma segunda dose de ^{131}I é geralmente recomendada para pacientes que permaneçam hipertireóideos 6 meses após a primeira dose terapêutica.[31,51]

Fatores que influenciam a resposta ao radioiodo

Entre os vários fatores que podem interferir na resposta ao ^{131}I, o volume do bócio parece ser o mais importante. Bócios menores são os que respondem melhor e os que evoluem mais frequentemente para o hipotireoidismo, sobretudo com doses fixas. Entre as características clínicas mais associadas à falha terapêutica, incluem-se: sexo masculino, tabagismo, bócio grande (> 50 g); RAIU/24 h muito elevada (> 90%) e marcante elevação dos níveis de T_3 (> 500 ng/mℓ).[5,31,77,80,81]

Complicações

O principal inconveniente da radioiodoterapia é o *hipotireoidismo*, cuja frequência a curto prazo (p. ex., no primeiro ano pós-tratamento) depende da dose utilizada (maior com doses de 12 a 20 mCi do que com 8 a 10 mCi). A longo prazo, entretanto, o número de pacientes com hipotireoidismo independerá da dose de ^{131}I, chegando a pelo menos 80% daqueles adequadamente tratados.[51,53,78] Na dose de 12 a 15 mCi, temos observado uma frequência de hipotireoidismo de cerca de 50% no primeiro ano e, em seguida, em torno de 5% ao ano. O hipotireoidismo pós-^{131}I pode ser, contudo, transitório. Isso ocorre em cerca de 25% dos pacientes que se tornam hipotireóideos nos primeiros 6 meses pós-dose. Se o paciente for muito sintomático, deve-se iniciar L-T_4 e suspender o tratamento após 6 meses, a fim de verificar se houve reversão do quadro. Quando o hipotireoidismo se desenvolve ou persiste após 1 ano, quase sempre ele é permanente.[31,75,78,79]

Outra complicação da radioiodoterapia é a *tireoidite actínica* ou *por radiação*, que é transitória e ocorre em até 3% dos pacientes tratados, aproximadamente. Pode causar dor na região cervical anterior (com duração de 3 a 4 semanas) e, às vezes, exacerbação do quadro do hipertireoidismo, devido à liberação de T_3 e T_4 na corrente sanguínea. Elevação dos hormônios tireoidianos tem sido relatada em até 10% dos pacientes, podendo resultar de tireoidite actínica ou aumento do TRAb, observado 3 a 6 meses após a tomada de ^{131}I. Excepcionalmente (< 0,35% dos casos), uma *crise tireotóxica* pode, também, resultar do uso do radioiodo, especialmente nos pacientes muito descompensados; geralmente se manifesta nos primeiros 6 dias após a radioiodoterapia.[25,50,51]

Adicionalmente, a radioiodoterapia pode ocasionalmente precipitar ou exacerbar a doença ocular tireoidiana (*ver adiante*).[82] Raramente, recidiva do hipertireoidismo acontece em pacientes que se tornaram hipotireóideos após o uso de ^{131}I. Em um caso notável, essa recidiva manifestou-se após 22 anos de reposição com L-T_4.[83]

Radioiodo e doença ocular tireoidiana

O tratamento com radioiodo (RAI) pode precipitar ou exacerbar a doença ocular tireoidiana em um pequeno percentual de pacientes. O tabagismo é o principal fator de risco para surgimento ou piora da oftalmopatia após radioiodoterapia.[5] Essa complicação pode ser prevenida pela terapia profilática com glicocorticoides, a qual deve ser considerada principalmente nas seguintes condições: (1) indivíduos fumantes, (2) presença de oftalmopatia ativa (mesmo se leve a moderada) e (3) hipertireoidismo grave; (4) TRAb > 8,8 U/ℓ.[5,82] Além disso, para esses casos, antes da administração de RAI, sempre que possível, deve-se conseguir o eutireoidismo com as tionamidas, de preferência com o MMI, uma vez que o efeito radioprotetor do PTU parece ser bem mais prolongado.[31,82] Em contrapartida, a radioiodoterapia não é recomendável para os casos de DG grave em que há ameaça à visão, devendo-se sempre, nessa situação, fazer a opção por tionamidas ou cirurgia.[82]

Diferentes esquemas de corticoterapia profilática têm sido propostos. Um dos mais recomendados é o uso de 0,4 a 0,5 mg de prednisona, iniciado 1 a 3 dias após a administração de radioiodo e mantido por 30 dias, com posterior descontinuação gradual ao longo de 2 meses.[5,82] Um esquema alternativo seria o uso de doses menores de prednisona (0,2 mg/kg/dia), com indicação para pacientes com doença ocular leve ou aqueles sem orbitopatia, mas com risco aumentado para essa complicação (p. ex., tabagistas ou com TRAb muito alto).[5,82]

Há também evidências de que a doença ocular tireoidiana possa piorar caso o paciente desenvolva hipotireoidismo após o tratamento. Por essa razão, deve-se considerar a introdução mais precoce de L-T_4, diante de evidências de hipofunção tireoidiana.[2,5,31] Nos pacientes com hipertireoidismo mais grave, MMI pode ser temporariamente reintroduzido 7 dias após a tomada de ^{131}I.[31]

Preparação para o iodo radioativo com tionamidas

A administração de RAI sem tratamento prévio com DAT é mais comum nos EUA (62%) que na Europa (30%) e no Brasil. Tal abordagem deve, contudo, ser evitada em pacientes idosos, assim como naqueles com importantes comorbidades (p. ex., cardiopatia, diabetes melito descompensado etc.) ou hipertireoidismo grave (p. ex., T_4 livre acima de 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade) (Quadro 29.12).[5]

Devido ao suposto efeito radioprotetor do PTU, deve-se sempre dar preferência ao MMI. Este último deve ser administrado até que o eutireoidismo seja alcançado, com suspensão do fármaco 5 a 7 dias antes da dose do ^{131}I, e sua eventual reintrodução 4 a 7 dias após.[31] Tem-se recomendado também um aumento de 25% na dose de radioiodo em pacientes previamente tratados com PTU.[31]

Contraindicações

O ^{131}I está contraindicado para pacientes que estejam grávidas ou amamentando. Além disso, costuma-se recomendar que ele não seja administrado a homens e mulheres que estejam planejando ter filhos no período de 4 a 6 meses seguintes. Entretanto, não foi evidenciado risco de teratogenicidade com o radioiodo. Outras contraindicações relativas incluem bócios muito volumosos, recusa do paciente e oftalmopatia infiltrativa grave. Alergia ao iodo *não* representa contraindicação para ^{131}I.[5,31,50,78]

Quadro 29.12 Indicações para o controle do hipertireoidismo com metimazol antes da administração de radioiodo.

Hipertireoidismo grave
• Pacientes muito sintomáticos ou com T_4 livre > 2 a 3 × LSN
• Idosos
Pacientes com importante(s) comorbidade(s)
• Complicações cardiovasculares (fibrilação atrial, ICC ou hipertensão pulmonar)
• Insuficiência renal
• Infecção grave
• Diabetes melito mal controlado
• Doença cerebrovascular ou pulmonar

LSN: limite superior da normalidade; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Radioiodo e nódulos tireoidianos

Há controvérsias se nódulos têm maior risco de malignidade em casos de DG. Por isso, tem sido sugerido que pacientes com nódulos não funcionantes ≥ 1 cm (hipoecoicos) ou ≥ 1,5 cm (iso ou hiperecoicos) sejam submetidos a uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF) antes da administração de ^{131}I.[31]

Monitoramento após o iodo radioativo

Os pacientes devem ter a função tireoidiana checada após 15 dias e, depois, mensalmente ou a cada 2 meses. Tal recomendação visa à detecção precoce do hipotireoidismo. A reposição de L-T_4 deve ser introduzida de imediato diante de evidências laboratoriais de hipotireoidismo. Elevação do TRAb sérico pode ocorrer 3 a 6 meses após a radioiodoterapia e, ocasionalmente, levar à exacerbação do hipertireoidismo.[2,5-7]

A administração de uma nova dose de ^{131}I deve ser considerada nas seguintes situações: (1) persistência do hipertireoidismo após 6 meses e (2) resposta mínima ao tratamento após 3 meses.[1] Contudo, convém mencionar que podem ser necessários 6 meses ou mais para o TSH se normalizar.[5,31]

Tireoidectomia

Apenas cerca de 1% dos casos é conduzido cirurgicamente nos EUA, mas esse percentual é consideravelmente maior em vários centros europeus.[5-7] A cirurgia está indicada, sobretudo, nas seguintes situações: (1) bócios muito volumosos (> 150 g), (2) existência de sintomas compressivos locais ou nódulos com suspeita de malignidade após PAAF e (3) opção do paciente (Quadro 29.13).[5,31,84]

As vantagens da tireoidectomia sobre as demais formas de tratamento incluem rápida normalização de T_3 e T_4 e maior efetividade nos casos com sintomas compressivos. As desvantagens são o custo, a necessidade de hospitalização, o risco

anestésico e as complicações inerentes ao ato cirúrgico em si (p. ex., hipoparatireoidismo, lesões do nervo recorrente laríngeo, sangramento, infecção e hipotireoidismo).[80,84]

O procedimento de escolha é a tireoidectomia total (TT) que propicia taxa de cura em torno de 100% para hipertireoidismo da DG.[5,31,85] O risco de recorrência é de quase 0% após TT, enquanto a tireoidectomia subtotal (TST) implica probabilidade de 5 a 20% (8%, em média) de persistência ou recorrência do hipertireoidismo em 5 anos.[31,85] Ademais, com exceção do hipotireoidismo precoce, as taxas de complicações com TT e TST podem ser comparáveis quando o paciente for operado por um cirurgião experiente (mais de 100 tireoidectomias/ano): hipocalcemia transitória, 9,6 *vs*. 7,4%; hipoparatireoidismo definitivo, 1,6 *vs*. 1,0%; lesão do recorrente laríngeo, 0,9 *vs*. 0,7%, respectivamente.[85] Contudo, em recente metanálise e revisão sistemática, o risco para hipoparatireoidismo (transitório ou permanente) se mostrou significativamente maior com TT.[86] Em poucos centros, tem sido realizada a tireoidectomia minimamente invasiva por via endoscópica.[87]

Quadro 29.13 Principais indicações para o tratamento cirúrgico na doença de Graves.

- Pacientes que não controlaram a doença com tionamidas que recusem ^{131}I
- Doença com bócios volumosos não controlada pelas tionamidas
- Pacientes com suspeita de terem uma neoplasia tireoidiana associada
- Desejo da paciente em engravidar dentro de 6 meses
- Casos de hiperparatireoidismo primário associado
- Como segunda opção, em crianças e adolescentes não responsivos às tionamidas ou que recidivaram após o uso delas

Adaptado de Ross et al., 2016;[5] Maia et al., 2013;[31] Alsanea e Clark, 2000.[84]

■ *Preparo pré-operatório*

Antes de submetermos o paciente à cirurgia, sempre que possível, ele deve ser tratado com uma tionamida (MMI, de preferência, pelo efeito mais rápido) até a obtenção do eutireoidismo (em geral, cerca de 4 a 8 semanas são necessárias).[31,88] Caso seja necessário realizar a cirurgia com maior urgência ou se o paciente for intolerante às tionamidas, pode-se usar um *esquema alternativo*: dexametasona (2 mg de 6/6 h, por via oral ou intravenosa) + solução saturada de iodeto de potássio (2 gotas por via oral, 3 vezes/dia) + propranolol (40 mg de 8/8 h) + colestiramina (4 g 4 vezes/dia) durante 5 dias.[31,88] Recentemente, foi relatado o uso da plasmaférese na preparação para cirurgia em pacientes impossibilitados de usar tionamidas.[89]

Nos 10 dias que antecedem a cirurgia, deve-se administrar também iodeto de potássio na forma de solução saturada (50 mg de iodeto/gota; 1 a 2 gotas) ou solução de lugol (8 mg de iodeto/gota; 5 a 7 gotas) 3 vezes/dia, misturado em água ou suco. Esse tratamento é benéfico porque diminui o fluxo sanguíneo para a tireoide, torna a glândula menos vascularizada e reduz a perda de sangue durante a cirurgia.[31,84,88]

■ *Complicações*

As complicações precoces mais comuns após a tireoidectomia são hipocalcemia (que pode ser transitória ou permanente), lesão dos nervos recorrentes laríngeo ou laríngeo superior e sangramento pós-operatório e complicações relacionadas com a anestesia geral. Como comentado, nas mãos de um cirurgião experiente, a frequência dessas complicações é muito baixa, excetuando-se o hipotireoidismo.[86,88] Hipotireoidismo ocorre precocemente em todo paciente submetido à TT, bem como, a longo prazo, na maioria dos pacientes submetidos à TST. Pacientes com títulos elevados de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) são mais propensos ao hipotireoidismo pós-cirúrgico.[84] Em estudo recente,[90] após 1 ano da realização da tireoidectomia subtotal, 49,35% dos pacientes estavam eutireóideos; 45,45%, hipotireóideos; e 5,2% apresentaram recidiva do hipertireoidismo.

Crise tireotóxica peri ou pós-operatória é uma rara complicação da cirurgia.[88,91] Também chamada de *tempestade tireoidiana*, representa uma grave exacerbação do hipertireoidismo, sendo potencialmente fatal se não for adequadamente

tratada (ver Capítulo 98, *Emergências Endócrinas*).[31,88] Pode ser prevenida pela obtenção do eutireoidismo antes da cirurgia.[2,88]

Embolização de artérias tireóideas

Uma nova modalidade terapêutica vem sendo utilizada no tratamento do hipertireoidismo: a embolização arterial tireóidea, que provoca processo inflamatório e morte celular. Inicialmente, pode haver aumento do volume tireoidiano e piora das queixas referentes ao hipertireoidismo, pois os hormônios tireoidianos estocados são liberados na corrente sanguínea.[92] A taxa de normalização da função tireoidiana é de 50 a 60%, associada à redução dos níveis de TRAb.[93]

Tratamento da doença de Graves na infância

A DG é uma condição rara na infância, correspondendo a apenas 1 a 5% de todos os pacientes com DG.[56] No entanto, representa a causa mais frequente de hipertireoidismo na faixa etária pediátrica. Com predomínio no sexo feminino, sua frequência aumenta com a idade, e alcança o pico na adolescência.[93-95]

A maioria dos pacientes apresenta os sinais e sintomas clássicos de hipertireoidismo, incluindo taquicardia, bócio, diarreia e perda de peso. Pode haver aceleração no crescimento com avanço na idade óssea. No entanto, frequentemente, as manifestações iniciais são sutis e inespecíficas, tais como astenia, distúrbios do sono, irritabilidade, labilidade emocional, distúrbio da atenção e diminuição do desempenho escolar. A oftalmopatia de Graves é menos frequente e geralmente menos intensa que na população adulta.[56,93-95]

O diagnóstico laboratorial baseia-se no TSH suprimido acompanhado de TRAb positivo e elevação de T_4 livre e T_3. Ocasionalmente, o T_4 livre está normal, com elevação isolada do T_3(*T_3 toxicose*).[1,93,96]

As DAT ou tionamidas são geralmente recomendadas como tratamento inicial de escolha para o hipertireoidismo em crianças e adolescentes.[96-98] No entanto, é difícil conseguir a adesão a longo prazo, e a taxa de recaída é alta.[57,98] Além disso, a frequência de efeitos adversos é maior que em adultos.[56,94] A radioiodoterapia e a cirurgia estão potencialmente indicadas diante de recidiva após um curso adequado de tratamento com DAT, falta de adesão às mesmas ou importante toxicidade.[56,57,99]

■ *Tionamidas*

MMI deve ser utilizado na dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia, com uma dose máxima de 30 mg/dia, 1 vez/dia. PTU é contraindicado pelo risco elevado de hepatotoxicidade, maior ainda em crianças que em adultos.[56,93,96,97]

Eficácia

Em adultos, a taxa média de remissão após 12 a 24 meses de tratamento é em torno de 50%.[5,36]No grupo pediátrico, essa taxa é geralmente < 30% após 2 anos de tratamento.[56,94] Recidivas são observadas em torno de 30% dos pacientes após a retirada de DAT,[93] mas taxas tão altas quanto 80% ou mais já foram relatadas.[56,98] Cerca de 75% dos pacientes recidivam em um período de 6 meses, enquanto apenas 10% o fazem após 18 meses.[57,93]

Em uma série de 291 crianças com diagnóstico de DG, 268 foram inicialmente tratadas com uma tionamida, enquanto as demais se submeteram a iodo radioativo ou tireoidectomia.[100]Um total de 57 pacientes (21%) obteve remissão, mas 16 deles (28%), posteriormente, recidivaram, quase sempre em um período de 16 meses.[100]

Por isso, atualmente, o mais recomendado é que a duração do tratamento com MMI seja de, no mínimo, 2 anos; se MMI for bem tolerado, pode ser estendida, para alcançar 3 a 6 anos, dependendo da idade do paciente, da gravidade da doença e dos níveis de TRAb.Com o tratamento estendido, a taxa de remissão pode chegar a 50%.[56,57,93,96,97]

Efeitos colaterais

Em crianças, as DAT estão associadas a reações adversas de menor gravidade e transitórias (prurido, urticária, artralgia, problemas gastrintestinais) em cerca de 5 a 25% dos casos.[86,93] A frequência de agranulocitose, efeito adverso mais grave, está entre 0,2 a 0,5% para ambos os fármacos. Outros efeitos colaterais raros, observados principalmente com o PTU, são: a hepatite induzida por fármaco e a produção de anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos. A vasculite anticorpo-positivo ocorre apenas em casos excepcionais.[36,93,94]

■ *Betabloqueadores*

O tratamento adicional com betabloqueadores (atenolol, 1 a 2 mg/kg, 1 vez/dia, ou propranolol, 1 a 2 mg/kg, em 2 a 3 doses/dia), durante as primeiras 2 a 4 semanas de tratamento, pode ser recomendado até ser alcançada a normalização dos hormônios tireoidianos.[93-96]

■ *Cirurgia e radioiodo*

Casos sem resposta adequada ao tratamento medicamentoso devem ser submetidos a tratamento definitivo, sendo a cirurgia a modalidade de escolha, especialmente nos mais jovens (< 5 anos de idade), em bócios mais volumosos (80 g) e no raro adenoma tóxico.[56,93,94] A ablação com ^{131}I tem crescido como opção terapêutica, podendo ser utilizada a partir dos 5 anos de idade, porém costuma-se reservá-la para após a puberdade. Deve ser empregada em dose suficiente para induzir hipotireoidismo (em geral, 200 a 300 μCi/g, com dose máxima de 10 mCi em crianças com idade < 10 anos).[5,7] O RAI deve ser evitado em crianças muito jovens (p. ex., < 5 anos de idade), em virtude de risco potencial de neoplasias.[93,94,99]

▸ Resumo

De etiologia autoimune, a doença de Graves (DG) representa a etiologia mais frequente de hipertireoidismo (80% dos casos). Tem como manifestações mais características a tríade: bócio difuso, hipertireoidismo e oftalmopatia infiltrativa. Mais raras são a dermopatia e a acropatia de Graves. A dose do anticorpo contra o receptor do hormônio tireoestimulante (TRAb) é útil para confirmar o diagnóstico. Há cerca de 70 anos, as opções de tratamento são as mesmas para a DG: tionamidas (propiltiouracil [PTU] e metimazol [MMI]), radioiodoterapia (RAI) e tireoidectomia – todas com vantagens e desvantagens. Entre as tionamidas, o MMI é a opção de escolha por ser mais eficaz, mais bem tolerado e menos hepatotóxico que o PTU. Os principais inconvenientes das tionamidas são a necessidade de tratamento por, no mínimo, 12 meses e a alta taxa de recidiva após sua suspensão (cerca de 50%). Títulos elevados de TRAb ao final do tratamento ou valores de TRAb > 12 U/ℓ ao diagnóstico aumentam o risco de recidiva. RAI é muito eficaz em reverter o hipertireoidismo, mas, a médio ou longo prazo, cerca de 80% dos pacientes desenvolverão hipotireoidismo. A cirurgia está particularmente indicada em pacientes com bócios muito volumosos não responsivos às tionamidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L et al. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018; 7:167-86.
2. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016; 388:906-18.
3. Nystrom HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 78:768-76.
4. McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS et al. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. JAMA. 2014; 311:1563-5.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016; 26:1343-421.
6. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. N Engl J Med. 2016; 375:1552-65.
7. Mandel SJ, Reed Larsen P et al. Thyrotoxicosis. In: Melmed S et al. (Ed.). Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 362-405.
8. Bitcon V, Donnelly J, Kiaei D. Sensitivity of assays for TSH-receptor antibodies. J Endocrinol Invest. 2016; 39:1195-6.
9. Kahaly GJ, Diana T, Glang J et al. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:1998-2004.
10. Marinò M, Latrofa F, Menconi F et al. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. J Endocrinol Invest. 2015; 38:283-94.
11. Rafał Płoski R, Szymański K, Bednarczuk T. The genetic basis of Graves' disease. Curr Genomics. 2011; 12:542-63.
12. Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E et al. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. Thyroid. 1999; 9:781-6.
13. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N et al. Appearance of Graves' disease after percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid adenoma. J Endocrinol Invest. 1997; 20:294-8.
14. Nygaard B, Knudsen JH, Hegedüs L et al. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side effect of 131-I treatment in patients with nontoxic goiter. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:2926-30.
15. Holm IA, Manson JE, Michels KB et al. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. Arch Intern Med. 2005; 165:1606-11.

16. Burch HB. Overview of the clinical manifestations of thyrotoxicosis. In: Braverman LE (Ed.). Werner & Ingbar's the thyroid. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 434-40.
17. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2715-26.
18. Greenspan S, Resnick NM. Geriatric endocrinology. In: Greenspan F, Gardner DG (Ed.). Basic & clinical endocrinology. 7th ed. McGraw-Hill Co., 2004. p. 842-66.
19. Bartalena L, Wiersinga WM, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: state of the art and perspectives. J Endocrinol Invest. 2004; 27:295-301.
20. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010; 362:726-38.
21. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD et al. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:438-46.
22. Buljan-Cvijanovic M, Neal JM, Zemtsov A. Euthyroid pretibial myxedema. Endocr Pract. 1998; 4:375-7.
23. Cannavo SP, Borgia F, Vaccaro M et al. Pretibial myxoedema associated with Hashimoto's thyroiditis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002; 16:625-7.
24. Georgala S, Katoulis AC, Georgala C et al. Pretibial myxedema as the initial manifestation of Graves' disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002; 16:380-3.
25. Copper DS. Hyperthyroidism. Lancet. 2003; 362:459-68.
26. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: DeGroot LJ et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Jul 11.
27. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D et al. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2012; 12:107-13.
28. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. Thyroid. 2011; 21:585-91.
29. Burch HB, Burman KD, Cooper DSA. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:4549-58.
30. Yamashita S, Amino N, Shong YK. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis guidelines: viewpoints from Japan and Korea. Thyroid. 2011; 21:577-80.
31. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL et al.; the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:205-32.
32. Shyamasunder AH, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 86:652-7.
33. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. Am Fam Physician. 2006; 73:1769-76.
34. Cappelli C, Pirola I, De Martino E et al. The role of imaging in Graves' disease: a cost-effectiveness analysis. Eur J Radiol. 2008; 65:99-103.
35. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. Thyroid. 1998; 8:571-6.
36. Burch HB, Cooper DS. Anniversary review: Antithyroid drug therapy: 70 years later. Eur J Endocrinol. 2018; 179:R261-74.
37. Cakir M. Marine-Lenhart syndrome. J Natl Med Assoc. 2005; 97:1036-8.
38. Cakir M. Diagnosis of Marine-Lenhart syndrome. Thyroid. 2004; 14:555.
39. Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L. TSH-producing adenomas. In: Jameson JL, DeGroot LJ (Ed.). Endocrinology. 7th edition. WB Saunders; 2015. p. 266-74.
40. Lamblin G, Gallice C, Bournaud C et al. Benign struma ovarii: report of 7 cases and review of the literature. Gynecol Obstet Fertil. 2016; 44:263-8.
41. Sussman SK, Kho SA, Cersosimo E et al. Coexistence of malignant struma ovarii and Graves' disease. Endocr Pract. 2002; 8:378-80.
42. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. J Endocrinol Invest. 2012; 35:340-8.
43. Theodoraki A, Vanderpump MPJ. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 84:172-6.
44. Burch H. Drugs effects on the thyroid. N Engl J Med. 2019; 381:749-61.
45. Barbesino G. Misdiagnosis of Graves' disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. Thyroid. 2016; 26:860-3.
46. Thethi TK, Parks R, Katalenich B et al. Case of thyrotoxic periodic paralysis in a caucasian male and review of literature. Case Rep Med. 2014; 2014:314262.
47. Hakami O, Ahmad MM, Al Johani N. A case of nonfatal ventricular arrhythmia due to thyrotoxic periodic paralysis in a Saudi patient as an initial presentation of Graves' disease. Clin Med Insights Case Rep. 2016; 9:5-9.
48. Prunty JJ, Heise CD, Chaffin DG. Graves' disease pharmacotherapy in women of reproductive age. Pharmacotherapy. 2016; 36:64-83.
49. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005; 352:905-17.
50. Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 49:273-80.
51. Muldoon BT, Mai VQ, Burch HB. Management of Graves' disease: an overview and comparison of clinical practice guidelines with actual practice trends. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014; 43:495-516.
52. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N et al. Antithyroid drugs-the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. Thyroid. 2016; 26:1144-5.
53. Abraham P, Avenell A, Park CM et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2005; 153:489-98.

54. Pearce EN, Braverman LE. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. Surg Clin North Am. 2004; 84:833-47.
55. Vilar l, Vilar CF, Albuquerque JL et al. Efeito da duração do tratamento com metimazol sobre a remissão prolongada (> 2 anos) do hipertiroidismo em pacientes com doença de Graves. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62(Supl. 3).
56. Léger J, Oliver I, Rodrigue D et al. Graves' disease in children. Ann Endocrinol (Paris). 2018; 79:647-55.
57. Léger J, Carel JC. Management of endocrine disease: Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. Eur J Endocrinol. 2017; 177:R59-67.
58. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB et al. Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. Thyroid. 2015; 25:1282-90.
59. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL et al. Age and gender predict the out-come of treatment for Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(3):1038-42.
60. Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. Thyroid. 2006; 16:295-302.
61. Werner MC, Romaldini JH, Bromberg N et al. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. J Med Sci. 1989; 297:216-20.
62. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. Drug Saf. 1996; 15:53-63.
63. Yamamoto A, Katayama Y, Tomiyama K et al. Methimazole-I nduced aplastic anemia caused by hypocellular bone marrow with plasmacytosis. Thyroid. 2004; 14:231-5.
64. Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. Endocr Pract. 2002; 8:222-4.
65. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid. 2009; 19:673-4.
66. Wang MT, Lee WJ, Huang TY et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78:619-29.
67. Yang J, Li LF, Xu Q et al. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China. Thyroid. 2015; 25:278-83.
68. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med. 2006; 354:731-9.
69. Karg E, Bereg E, Gaspar L et al. Aplasia cutis congenita after methimazole exposure in utero. Pediatr Dermatol. 2004; 21:491-4.
70. Barbero P, Ricagni C, Mercado G et al. Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. Am J Med Genet. 2004; 129A:83-6.
71. Gripp KW, Kuryan R, Schnur RE. Grade 1 microtia, wide anterior fontanel and novel type tracheo-esophageal fistula in methimazole embryopathy. Am J Med Genet A. 2011; 155A:526-33.
72. Chattaway JM, Klepser TB. Propylthiouracil versus methimazole in treatment of Graves' disease during pregnancy. Ann Pharmacother. 2007; 41:1018-22.
73. Akin F, Yaylali GF, Bastemir M et al. Effect of methimazole on warfarin anti-coagulationcoagula in a case of Graves' disease. Blood Coag Fibrinolysis. 2008; 19:89-91.
74. Harper L, Chin L, Daykin J et al. Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 60:671-5.
75. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med. 2011; 364:542-50.
76. Sztal-Mazer S, Nakatani VY, Bortolini LG et al. Evidence for higher success rates and successful treatment earlier in Graves' disease with higher radioactive iodine doses. Thyroid. 2012; 22:991-5.
77. Canadas V, Vilar L, Moura E et al. Evaluation of radioiodine therapy with fixed doses of 10 and 15 mCi in patients with Graves' disease. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1069-76.
78. Stan MN, Durski JM, Brito JP et al. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. Thyroid. 2013;23:620-5.
79. Hershman JMS, Resnick NM. Hypothyroidism and hyperthyroidism. In: Lavin N (Ed.). Manual of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1994. pp. 367-80.
80. Alfadda A, Malabu VH, El-Desouki MI et al. Treatment of Graves' hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. Saudi Med J. 2007; 28:225-30.
81. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:3488-93.
82. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:592-9.
83. Tan GH, Gharib H. Recurrent hyperthyroidism after radioiodine-induced hypothyroidism: report of two cases and literature review. Endocr Pract. 1995; 1:158-60.
84. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. Endocrinol Metab Clin. 2000; 29:321-37.
85. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. J Surg Res. 2000; 90:161-5.
86. Feroci F, Rettori M, Borrelli A et al. A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. Surgery. 2014; 155:529-40.
87. Radford PD, Ferguson MS, Magill JC et al. Meta-analysis of minimally invasive video assisted thyroidectomy. Laryngoscope. 2011; 121:1675-81.
88. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32:519-34.

89. Ozbey N, Kalayoglu-Besisik S, Gul N et al. Therapeutic plasmapheresis in patients with severe hyperthyroidism in whom antithyroid drugs are contraindicated. Int J Clin Pract. 2004; 58:554-8.
90. Quérat C, Germain N, Dumollard JM et al. Surgical management of hyperthyroidism. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2015; 132:63-6.
91. Grimes CM, Muniz H, Montgomery WH et al. Intraoperative thyroid storm: a case report. AANA J. 2004; 72:53-5.
92. Zhao W, Gao BL, Yang HY et al. Thyroid arterial embolization to treat Graves'disease. Acta Radiol. 2007; 48:186-92.
93. Léger J, Carel JC. Hipertireoidismo na infância: causas e manuseio. In: Vilar L (Ed.). Endocrinologia clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. pp. 335-41.
94. Léger J. Graves' disease in children. Endocr Dev. 2014; 26:171-82.
95. Azizi F, Amouzegar A. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents; 35 years of experience in 304 patients. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018; 31:159-65.
96. Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. J Endocrinol Invest. 2016; 39:1247-57.
97. Azizi F, Amouzegar A. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents; 35 years of experience in 304 patients. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018; 31:159-65.
98. Kaplowitz P, Vaidyanathan P. Radioactive iodine therapy for pediatric Graves' disease: a single center experience over a 10 year period. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020; 33:383-9.
99. Laurberg P, Krejbjerg A, Andersen SL. Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21:415-21.
100. Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long term outcomes of medical. 2016; 85:632-5.

30

Tratamento da Orbitopatia de Graves

Helton Estrela Ramos • Mariluze Maria dos Santos Sardinha • Giulia Lanzolla • Michele Marinò

INTRODUÇÃO

O grande vilão orbitopatia de Graves (OG) é a manifestação extratireoidiana mais comum da doença de Graves (DG), manifestando-se como uma constelação de sintomas e sinais de acometimento das órbitas e dos tecidos vizinhos.[1] Caracteriza-se por uma fase inicial de deterioração gradual que dura de 6 a 12 meses, seguida por uma fase de melhora lenta, de 2 a 3 anos.[1] O início da doença é geralmente interligado com o estado hipertireóideo (em 80 a 90% dos casos); porém, podem existir situações em que a OG precede ou surge após a resolução do hipertireoidismo. Há também associação com tireoidite de Hashimoto e bócio multinodular.[2]Cerca de 15% dos pacientes com DG que não apresentam sinais clínicos de OG no início da doença irão desenvolvê-la nos primeiros 3 a 6 meses. Em 2% dos casos, a OG manifesta-se de forma moderada a grave.[3] Apesar do progresso na compreensão fisiopatológica, ainda há dúvidas e controvérsias quanto ao manejo clínico, e com frequência a OG é diagnosticada como quadro alérgico e conjuntivite. Além disso, o tratamento ideal nem sempre é imediatamente disponível.[3,4]

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O grande vilão na OG é o anticorpo antirreceptor do hormônio tireoestimulante (TSH) (TRAb), cujo principal local de atuação é na tireoide. No entanto, os receptores do TSH expressam-se também em diversos tecidos extratireoidianos, sobretudo nos retro-orbitais.[5] Muitos tipos celulares participam da patogênese da OG. Fibroblastos orbitais são particularmente mais sensíveis a estímulos inflamatórios e diretamente estimulados pelo TRAb e por células T (por meio de citocinas), deflagrando:

- Produção excessiva de matriz extracelular formada de glicosaminoglicanos, principalmente o ácido hialurônico. Isso provoca acúmulo de líquido, já que essas moléculas são altamente hidrofílicas, capazes de absorver até 1.000 vezes seu peso em água
- Adipogênese (diferenciação de fibroblastos em células adiposas com elevada expressão de receptor do TSH).

A combinação desses dois mecanismos provoca:

- Aumento de volume da musculatura ocular extrínseca, causando estrabismos e diplopia, com acometimento preferencial dos músculos reto inferior e medial (Figura 30.1)
- Acúmulo de gordura retro-ocular, resultando em proptose (exoftalmia)
- Inflamação e/ou fibrose do músculo de Müller, levando à retração palpebral.[5,6]

Recentemente, importantes avanços no entendimento da fisiopatologia da OG foram obtidos. Na verdade, existem múltiplos fatores envolvidos, sugerindo que, talvez, o tratamento combinado seja necessário. O receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) também se expressa em abundância no tecido orbital de pacientes com OG e parece ter importante papel na etiopatogênese da doença, trabalhando sinergicamente com receptores do TSH.[5-8] Assim, evidenciou-se que uma conversa cruzada entre os receptores do TSH e os do IGF-1, e não a ativação direta destes últimos, está envolvida na mediação da patogênese da OG estimulada pelos autoanticorpos.[8]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A anamnese e o exame físico são cruciais no manejo da OG. O início do quadro é, em geral, insidioso, com sintomas de irritação ocular, sensação de corpo estranho, fotofobia, lacrimejamento, dor no globo ocular à movimentação dos olhos, em um contexto de vermelhidão do olho e/ou pálpebras. Há progressiva deterioração clínica (fase de atividade) que pode durar vários meses e que reflete a exacerbação de um intenso processo autoimune de base. A proptose (exoftalmia) nem sempre está presente e idealmente deve ser avaliada de maneira objetiva, empregando-se um exoftalmômetro. Muitos pacientes apresentam retração palpebral (sobretudo da pálpebra superior) e podem também relatar inchaço nos olhos e incapacidade de fechá-los completamente, o que indica risco para a córnea, já que uma ceratopatia por exposição pode ocorrer (Figura 30.2). Alterações visuais podem estar presentes na forma de diplopia, visão turva, discromatopsia (perda da capacidade de perceber as cores) e, raramente, cegueira. A associação com tabagismo é forte e consistente. Em seguida, ocorre uma fase de estabilização da inflamação (fase de platô), com subsequente evolução para uma fase de melhora clínica, lenta e gradual, em que os sinais inflamatórios regridem. Contudo, podem surgir fibrose e sequelas como alteração da aparência, proptose e disfunção da musculatura ocular extrínseca. A avaliação da atividade e gravidade da OG é extremamente importante para a correta abordagem terapêutica.[2,5,9]

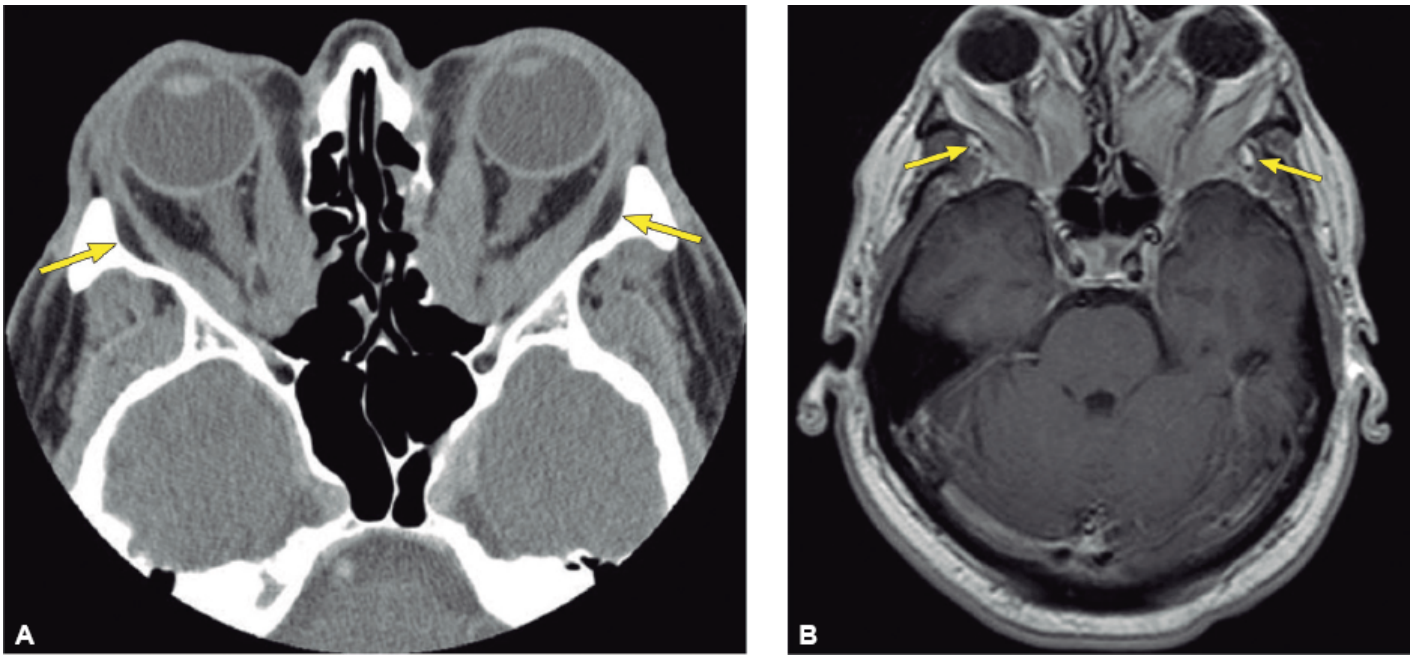


Figura 30.1 Achados típicos da orbitopatia de Graves à tomografia computadorizada (**A**) e à ressonância magnética (**B**): proptose simétrica bilateral e marcante espessamento homogêneo dos músculos extraoculares posteriormente (*setas*).

O Quadro 30.1 resume as principais recomendações para o diagnóstico clínico. Devem sempre ser realizados uma cuidadosa história clínica e um exame oftalmológico detalhado, que inclui: avaliação de acuidade visual, visão colorida e movimentação dos olhos em todas as direções, para averiguar a função da musculatura ocular extrínseca; medida da pressão ocular; fundoscopia; avaliação do reflexo fotomotor; bem como o exame complementar de campo visual computadorizado, quando há suspeita de neuropatia óptica compressiva. É essencial obter, se ainda não realizada, avaliação da função tireoidiana (TSH, T_4 livre e T_3), juntamente com a dosagem do TRAb, que pode ser útil não só para o diagnóstico, mas também como medida de gravidade e de resposta ao tratamento proposto.[2,9,10]

AVALIAÇÃO CLÍNICA | ATIVIDADE *VERSUS* GRAVIDADE

Para o manejo clínico adequado, sobretudo nas escolhas terapêuticas, é fundamental avaliar a atividade e a gravidade da OG de maneira independente uma da outra. Para isso, existem alguns sistemas de avaliação, entre eles, o proposto pelo European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)[9] e o Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance (VISA),[11] mais utilizados na Europa e na América do Norte, respectivamente. Ainda com intuito de melhorar a abordagem e favorecer o diagnóstico e o tratamento precoces, assim como abreviar o encaminhamento para centros especializados, um protocolo de avaliação inicial, com cinco etapas, foi desenvolvido para endocrinologistas – o Thyroid Eye Disease Amsterdam Declaration (TEAMeD) (Quadro 30.2).[12] Nos casos mais leves, em geral, tratamento de suporte e/ou administração de

selênio são recomendados, conforme será discutido posteriormente. No entanto, na OG ativa, com gravidade moderada a intensa, é necessário tratamento anti-inflamatório e imunomodulador. Na fase inflamatória, exatamente quando tratamentos imunomoduladores podem ser eficazes, é que o paciente com OG apresenta-se mais sintomático e queixoso, podendo referir sensação de corpo estranho, lacrimejamento, fotofobia, dor orbital e irritação ocular, dentre outros vários sintomas.[9,13] O exame ocular, idealmente, pode ser feito com o auxílio de atlas fotográficos para determinação do Escore de Atividade Clínica (CAS; do inglês, *Clinical Activity Score*), muito útil para definir o grau de inflamação orbital e, portanto, essencial para o manejo terapêutico.[14] Em resumo, um ponto será atribuído quando cada um dos seguintes itens estiver presente: dor retrobulbar espontânea, dor orbital ao movimento ocular, eritema palpebral, edema palpebral, eritema de conjuntiva, quemose e edema de carúncula e/ou plica. CAS < 3 é, então, considerado como doença inativa; ≥ 3 e < 5, limítrofe; e > 5, doença em atividade (Quadro 30.3 e Figura 30.3).[14]

Figura 30.2 Paciente com orbitopatia de Graves ativa moderada a grave, unilateral, com risco de cegueira por ulceração de córnea.

Quadro 30.1 Diagnóstico clínico da orbitopatia de Graves (OG).

Sintomas iniciais de pacientes sem diagnóstico de OG

- Vermelhidão nos olhos ou nas pálpebras
- Inchaço ou sensação de pressão em uma ou ambas as pálpebras superiores
- "Bolsas de líquido" nos olhos
- Olhos com aspecto de excessivamente abertos (exoftalmia)
- Dor dentro ou atrás dos olhos

Pontos a favor do diagnóstico de OG

- Disfunção de tireoide (confirmada ou suspeita), sobretudo se ≤ 18 meses
- Sintomas não melhoram com antibiótico tópico
- Retração palpebral superior ou inferior
- Novas "bolsas de líquido" em pálpebras superiores ou inferiores
- Mudanças no aspecto dos olhos e pálpebras, principalmente se houver protrusão do globo ocular, edema ou retração palpebral
- Sinais frequentemente associados com OG: visão dupla e dificuldade para fechar completamente os olhos

Pontos contrários ao diagnóstico de OG

- Prurido predominantemente nos olhos e pálpebras

- Descarga mucoide ou purulenta nos olhos
- Outros membros da família simultaneamente recém-afetados por sintomas semelhantes
- Ptose da pálpebra superior
- Sintomas e sinais unilaterais (embora OG possa ser assimétrica e unilateral em 15% dos casos)

Adaptado de Perros et al., 2015.[10]

Quadro 30.2 Recomendações para a avaliação da atividade e gravidade na orbitopatia de Graves (OG).

Atividade/CAS – O escore final (máximo 7) é a soma dos itens a seguir:

- Dor retrobulbar espontânea
- Dor na movimentação ocular para baixo ou para cima
- Eritema palpebral
- Eritema conjuntival
- Edema palpebral
- Inflamação de carúncula e/ou plica
- Edema conjuntival

Gravidade

- Abertura palpebral (distância entre as margens palpebrais em *mm*)
- Proptose (medida em *mm* usando o mesmo exoftalmômetro de Hertel)
- Presença de diplopia (0, sem diplopia; 1, intermitente, que surge na posição primária em situações de cansaço ou ao acordar; 2, inconstante, que surge com o olhar desviado para extremidades; 3, constante, que permanece continuamente em posição primária ou de leitura)
- Avaliação do movimento ocular
- Acometimento da córnea (ceratopatia puntiforme, úlcera de córnea etc.)
- Neuropatia óptica (alteração de acuidade visual, visão colorida ou campo visual)

CAS: Escore de Atividade Clínica (*Clinical Activity Score*). Adaptado de Bartalena et al., 2008;[9] Mourits et al., 1997.[14]

Já o escore NOSPECS avalia diversos aspectos mais relacionados à gravidade da doença, como inflamação de tecidos moles, grau de proptose, acometimento de musculatura ocular extrínseca (diplopia), ameaça à córnea e perda visual (secundária à lesão do nervo óptico).[15]Na estimativa da gravidade da doença, é sempre mais útil a avaliação dos seguintes sinais: proptose, motilidade ocular, acuidade visual e visão colorida. A proptose, comumente, é medida com um exoftalmômetro de Hertel. A acuidade visual é essencial para a avaliação da gravidade, ocorrendo diminuição nos casos de acometimento e/ou compressão do nervo óptico (neuropatia óptica). A visão colorida pode ser testada com as cartelas pseudoisocromáticas de Ishihara (Quadro 30.4).[2,15]

Na avaliação da OG, deve-se considerar o uso de imagem, particularmente a ressonância magnética (RM) das órbitas, objetivando a identificação de pacientes com doença ativa, para se lograr melhor seleção daqueles que responderiam adequadamente à terapia de imunossupressão. A RM também pode ser útil na avaliação de casos atípicos e de proptose unilateral, quando o diagnóstico diferencial com outras doenças é crucial (p. ex., tumor ou cisto retro-orbitais) (Figuras 30.4 e 30.5), bem como diante da suspeita de compressão do nervo óptico causando neuropatia óptica. A tomografia

computadorizada de órbitas é mais acessível do que a RM e se mostra bastante útil na avaliação para preparação de cirurgia de descompressão de órbitas.[2,9]

Quadro 30.3 Classificação quanto à gravidade da orbitopatia de Graves (OG).

Grave/ameaça à visão
Pacientes com neuropatia óptica e/ou acometimento de córnea. Necessitam de intervenção imediata
Moderada/grave
Pacientes com doença ocular cujo impacto nas atividades diárias seja suficientemente grande, que justifique o risco de imunossupressão (se doença ativa) ou intervenção cirúrgica (se doença crônica). Presença de um ou mais dos seguintes achados: retração palpebral > 2 mm, envolvimento moderado/grave de partes moles, proptose > 3 mm acima do limite de referência para sexo e grupo étnico, diplopia inconstante/constante
Leve
Quadro clínico com mínimo impacto na vida diária e que não justifica tratamento imunossupressor ou cirúrgico. Em geral, apresenta um ou mais dos seguintes achados: retração palpebral < 2 mm, envolvimento leve de partes moles, proptose < 3 mm acima do limite de referência para sexo e grupo étnico, diplopia ausente/intermitente, pequena exposição de córnea que melhora com uso de colírios lubrificantes

Adaptado de Wang et al., 2018;[5] Bartalena et al., 2008.[9]

Quadro 30.4 Protocolo TEAMeD de avaliação inicial.

1. Realizar o diagnóstico de doença de Graves (DG) com precisão, medindo o TRAb
2. Rastrear orbitopatia de Graves (OG) em todos pacientes com DG a cada consulta médica
3. Informar todos os pacientes com DG sobre o risco de OG
4. Prevenir OG: incentivar interrupção do tabagismo, alcançar eutireoidismo com a maior brevidade possível, evitar administração de radioiodo em pacientes com OG ativa, evitar hipotireoidismo após tratamento com radioiodo
5. Encaminhar pacientes com OG moderada a grave para centros especializados em OG

Adaptado de Perros et al., 2015;[10] Perros, 2010.[12]

TRATAMENTO CLÍNICO DA ORBITOPATIADE GRAVES

A OG é, em geral, leve e autolimitada, com apenas 2 a 5% de casos evoluindo para estágios mais graves.[2] Medidas estratégicas simples, como interrupção do tabagismo ou uso do selênio, podem ser fatores limitadores da doença. Alcançar e manter o eutireoidismo é muito importante, já que tanto o hipertireoidismo quanto o hipotireoidismo são fatores deletérios para a OG, por exacerbarem a autoimunidade.[16] O Quadro 30.5 destaca algumas recomendações cruciais na abordagem ao paciente com OG. As principais novidades em opções de tratamento da OG estão resumidas na Figura 30.6.

Figura 30.3 A. Paciente com orbitopatia de Graves (OG) ativa (CAS = 5), apresentando eritema palpebral, edema palpebral, eritema de conjuntiva, quemose e edema de carúncula e/ou plica. **B.** Paciente com OG em fase ativa

(inflamatória) (CAS = 7), apresentando dor retrobulbar espontânea e ao movimento, eritema palpebral, edema palpebral, eritema de conjuntiva, quemose e edema de carúncula e plica. **C.** Paciente com OG inativa (CAS = 1), apresentando edema palpebral. (Cortesia da Dra. Barbara Mazzi.)

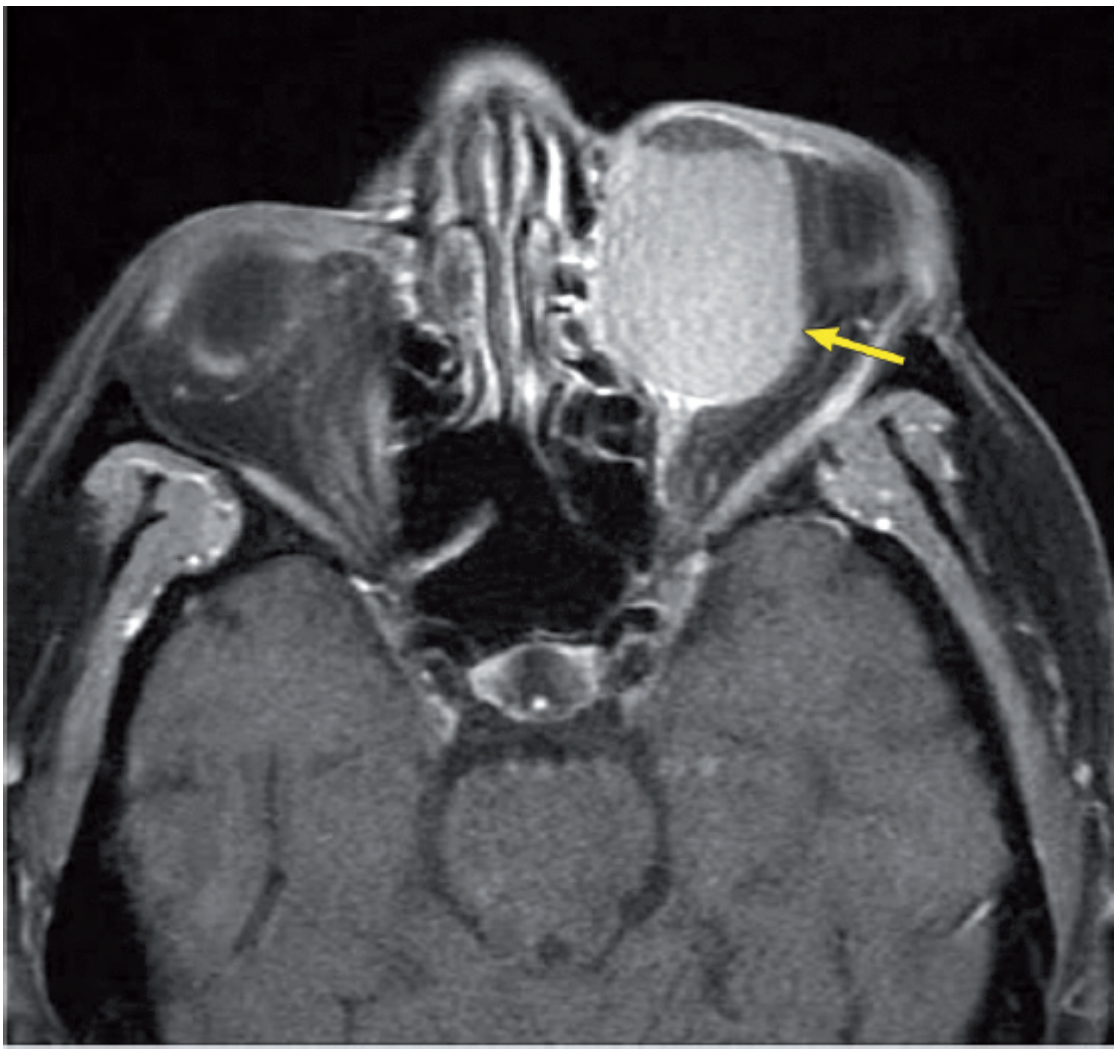


Figura 30.4 Cisto dermoide orbital, evidenciado à ressonância magnética como uma tumoração ovalada bem circunscrita com nível líquido (*seta*), que exerce efeito de massa sobre o conteúdo intraorbitário, deslocando o globo ocular lateralmente.

Tratamento sintomático. As lágrimas artificiais ou colírios para lubrificação ocular podem aliviar os sintomas de acometimento da córnea (lacrimejamento excessivo e sensação de corpo estranho), sobretudo durante período de leitura prolongada ou uso de dispositivos como computador ou telefone celular.[16] O uso noturno de pomadas lubrificantes com propriedades osmoprotetoras e bandagem (oclusão) noturna podem melhorar as queixas matinais, principalmente se houver lagoftalmo, proptose ou proeminente retração palpebral, visto que propiciam maior proteção epitelial da córnea.[16] Outras medidas sintomáticas, como compressas frias, proteção contra a luz (chapéus, óculos escuros) e toxina botulínica para retração palpebral superior, também são possíveis.[18,19]

Tabagismo. A interrupção ou diminuição do tabagismo devem ser fortemente incentivadas, pois melhoram a evolução e a resposta ao tratamento clínico. Os pacientes com DG e OG devem ser veementemente encorajados a parar de fumar, já que o cigarro é um enorme fator de risco para o surgimento e a progressão da OG, além de afetar negativamente a resposta ao tratamento, por provavelmente induzir adipogênese e síntese de glicosaminoglicanos.[19,20]

Selênio. Suplementação com selênio (100 µg, 2 vezes/dia) pode ter efeito na estabilização da OG levemente ativa em áreas reconhecidamente selênio-deficientes; contudo, não existem dados concretos da sua utilidade na profilaxia ou em casos de OG de atividade moderada a grave.[21] Observou-se que o uso prolongado de selênio em altas doses (200 a 300 µg/dia) pode aumentar o risco de diabetes melito tipo 2, doença vascular periférica, glaucoma e mortalidade geral, além de interferir com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes; por isso, limita-se seu uso a um máximo de 6 meses.[22-24]

Corticoterapia

Corticosteroide oral (CTO). O CTO é bastante útil na profilaxia do desenvolvimento ou progressão da OG após tratamento com radioiodo na DG com OG levemente ativa, ou quando houver fatores de risco para surgimento de OG pós-radioiodo.[14,16] Em pacientes com OG leve ou de alto risco (p. ex., tabagistas), recomenda-se prednisona na dose de 0,3 a 0,5 mg/kg.[25-27] Já em indivíduos com baixo risco, admite-se o uso da medicação em dose reduzida (0,2 a 0,3 mg/kg), com duração de 2 a 3 semanas.[27]

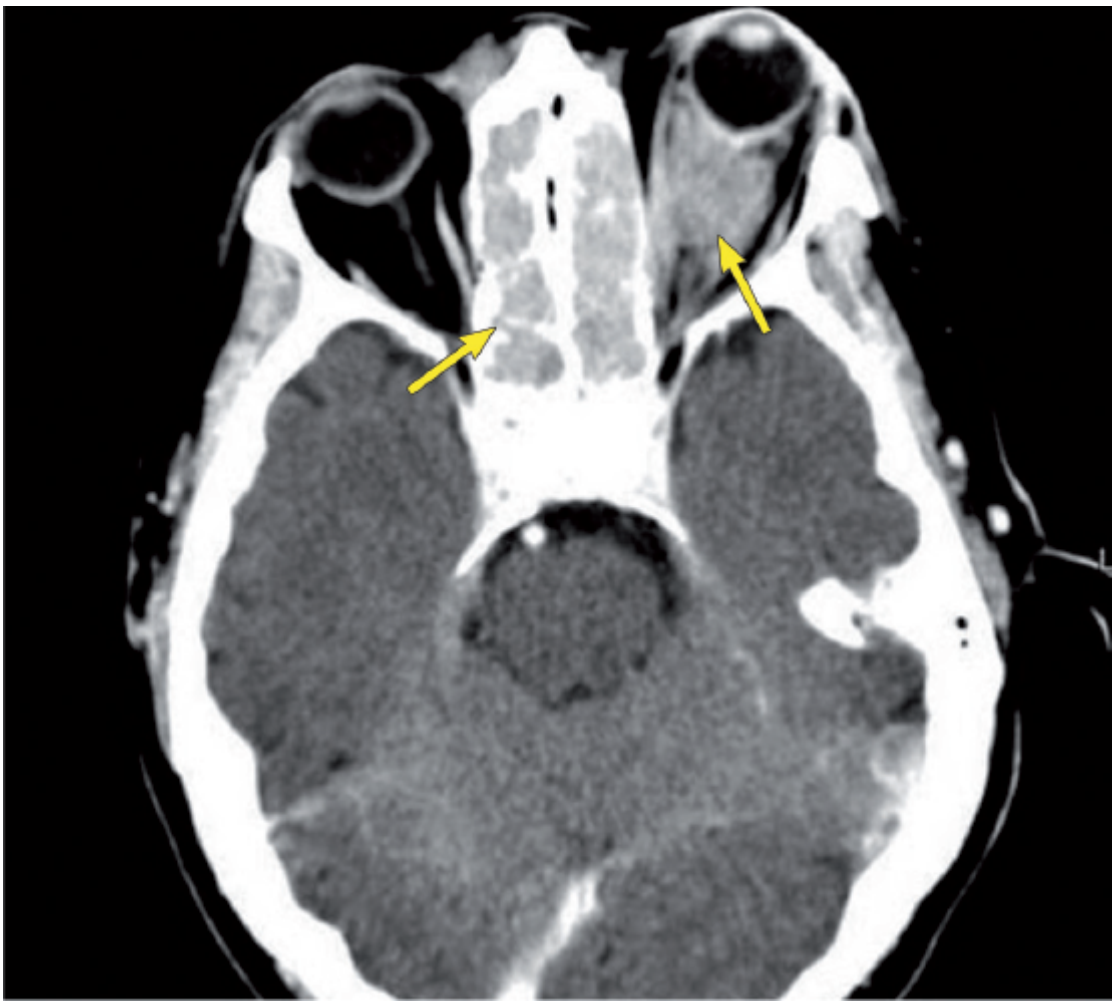


Figura 30.5 Linfoma retro-orbital e sinonasal, determinando proptose unilateral (*setas*).

O CTO é eficaz no manejo de sinais inflamatórios como edema e dismotilidade ocular, mas tem efeito bastante limitado na proptose. Na doença ativa, quando utilizado precocemente, pode reduzir sequelas causadas pela intensa atividade inflamatória na musculatura ocular extrínseca, reduzindo o risco de fibrose pós-inflamatória e diplopia.[28,29]

Para o tratamento da OG moderada a grave, a prednisona é administrada na dose de 80 a 100 mg/dia (ou 1 mg/kg/dia) e, em geral, necessita ser mantida por longos períodos (3 a 6 meses), resultando, com frequência, em efeitos colaterais e risco de recidiva da inflamação após a descontinuação do tratamento.[16,28,29] Por isso, a tendência atual é substituí-la pela pulsoterapia intravenosa (IV) com metilprednisolona.[16,17]

Corticosteroide intravenoso (CTIV). Vários estudos demonstram que o CTIV é superior quanto à eficácia e à tolerabilidade ao tratamento com CTO e, portanto, representa a primeira opção no tratamento da OG ativa moderada a grave.[27-30] Ele é, sobretudo, mais eficaz na melhora da inflamação local e do acometimento muscular, com efeito mínimo sobre a proptose (Figura 30.7).[29,30] Existem vários protocolos de pulsoterapia IV com metilprednisolona, com diferentes doses, intervalo entre doses, duração de tratamento, dose cumulativa e associação ou não com a radioterapia.[16,30] De preferência, ela deve ser prescrita na dose inicial, que varia de 0,25 a 0,5 g, em esquema de *bolus* semanal (com duração de 6 a 12 semanas), e uma dose cumulativa máxima de 6 a 8 g. Um dos esquemas mais empregados utiliza seis *bolus* semanais de 0,5 g, seguidos de outros seis *bolus* semanais de 0,25 g de metilprednisolona.[16,19] Em caso de diplopia, um dos esquemas mais utilizados preconiza seis *bolus* semanais de 0,75 g, seguidos de outros seis *bolus* semanais de 0,5 g de metilprednisolona, com dose cumulativa máxima de 7,5 g.[16,19,30] Nos casos de neuropatia óptica, um esquema com dose de 0,75 g, em dias alternados, por 14 dias consecutivos, pode ser empregado.[16,18,19,29]

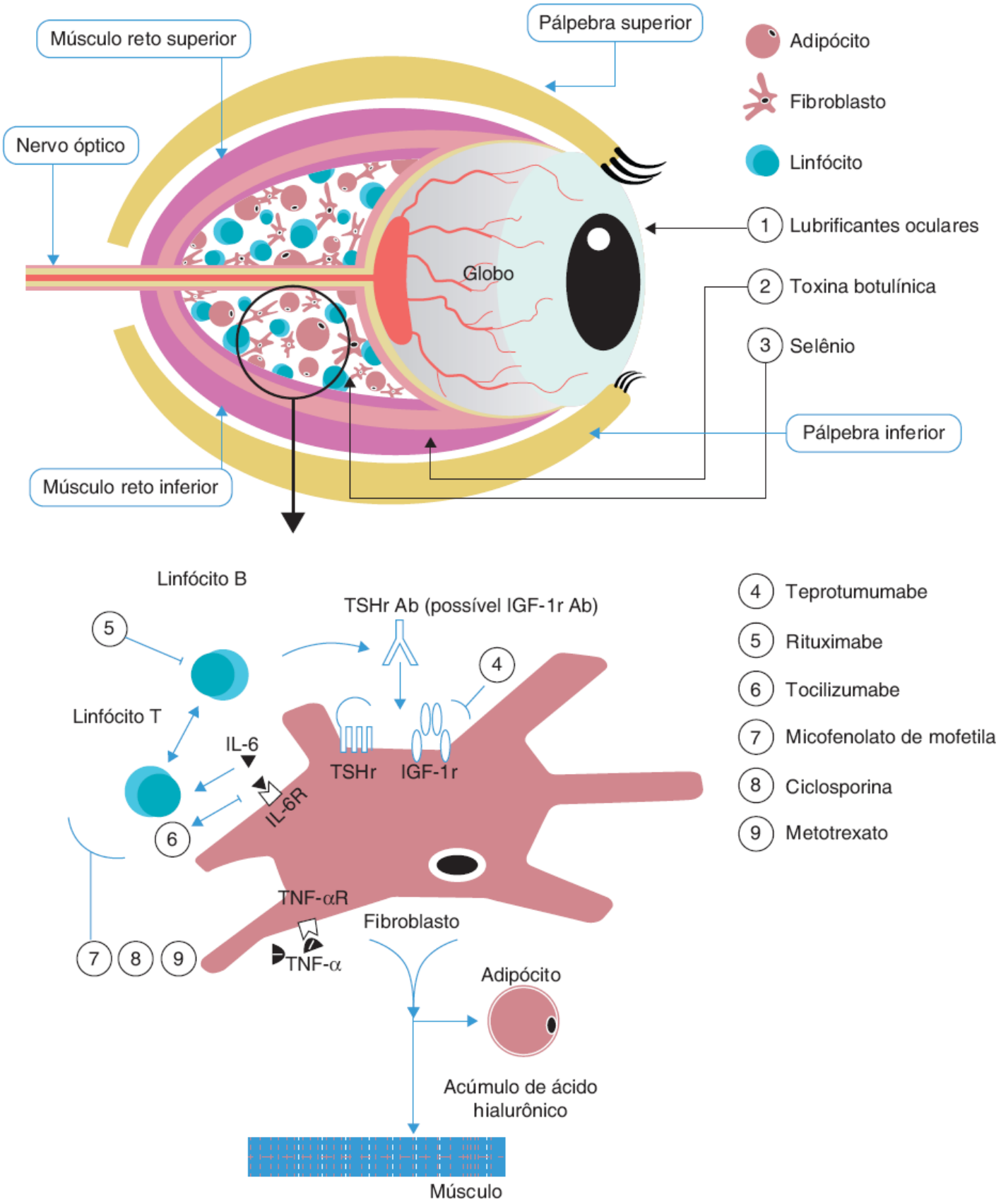


Figura 30.6 Além do tratamento clássico da orbitopatia de Graves (OG), manejo do hipertireoidismo, interrupção do tabagismo, uso de corticosteroides (orais ou intravenosos) e radioterapia, novas opções terapêuticas surgiram após inegável avanço no entendimento da fisiopatologia da doença. (*1*) Lágrimas artificiais e colírios para lubrificação ocular, proporcionando alívio sintomático e proteção da córnea. (*2*) Toxina botulínica pode ser útil no manejo da retração palpebral. (*3*) Suplementação com selênio pode ter efeito na OG levemente ativa. Fármacos com potencial inibição de adipogênese e/ou acúmulo de ácido hialurônico. (*4*) Teprotumumabe é antagonista do receptor de IGF-1. (*5*) Rituximabe é anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20 expresso na superfície de linfócitos B, podendo bloquear a ativação e a diferenciação das células B. (*6*) Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal antirreceptor de interleucina 6 (IL-6) e pode inibir a liberação de citocinas e, consequentemente, a produção de glicosaminoglicanos, edema e adipogênese. (*7*) Micofenolato de mofetila, (*8*) ciclosporina e (*9*) azatioprina têm efeito imunomodulador e antiproliferativo. OG: orbitopatia de Graves;

TSHr Ab: anticorpo antirreceptor do TSH (TRAb); IGF-1r Ab: anticorpo antirreceptor do IGF-1; IL-6: interleucina 6; IL-6R: receptor da interleucina 6; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; TNF-αR: receptor do fator de necrose tumoral a. (Adaptada de Genere e Stan, 2019.)[17]

É indispensável que minuciosa avaliação hepática, incluindo marcadores virais e de hepatite autoimune, e de outras situações de risco para imunossupressão, seja feita antes do tratamento.[13,19] CTIV em altas doses, geralmente *bolus* excedendo 0,5 g ou dose cumulativa maior que 8,5 g, pode exercer efeito citotóxico, dose-dependente, no fígado e contribuir para hepatite e/ou insuficiência hepática grave, com casos fatais já relatados na literatura.[31] Por isso, a função hepática deve ser regularmente acompanhada, de preferência semanalmente, durante o uso de CTIV e até 6 meses após o término do tratamento, assim como outros parâmetros metabólicos e cardiovasculares.[16,18,19,29]

Caso o risco de efeitos colaterais ultrapasse os benefícios, a pulsoterapia deve ser interrompida, iniciando-se um tratamento alternativo, como a associação de CTO e radioterapia, novos medicamentos ou cirurgia de descompressão orbital.[16,17,28,29]

Quadro 30.5 Recomendações iniciais na abordagem clínica da orbitopatia de Graves (OG).

- Considerar a possibilidade de OG em pacientes diagnosticados como apresentando "conjuntivite" ou alergia ocular quando os sintomas forem persistentes e houver falha do tratamento proposto
- Solicitar testes de função tireoidiana em todos os pacientes com diagnóstico recente ou suspeita de OG
- Para todos os pacientes com doença de Graves e/ou OG tabagistas: aconselhar interrupção do tabagismo e referenciar para serviços auxiliares de tratamento do tabagismo
- Fornecer informações de boa qualidade sobre os efeitos do tabagismo na OG
- Pacientes com diagnóstico recente de OG leve: iniciar tratamento com selenito de sódio, 100 mg, 2 vezes/dia, durante 6 meses
- Corrigir imediatamente o hipotireoidismo com introdução ou ajuste na dose de levotiroxina
- No diagnóstico inicial de OG e evidências bioquímicas de hipertireoidismo subclínico: iniciar fármaco antitireoidiano tão logo quanto possível, com monitoramento cuidadoso, para evitar o hipotireoidismo
- Se sintomas sugestivos de exposição da córnea: usar colírios lubrificantes

Adaptado de Bartalena et al., 2008;[9] Perros et al., 2015.[10]

Radioterapia orbital

A radioterapia exerce ação direta nos linfócitos que infiltram as órbitas e, portanto, tem efeito anti-inflamatório, sobretudo em partes moles e na musculatura ocular extrínseca (em casos de diplopia), inclusive potencializando o efeito da corticoterapia.[29,30] Em geral, os protocolos utilizados aplicam doses totais de 20 Gy/órbita, fracionadas em um período total de 2 semanas (10 doses), embora alguns estudos já demonstrem eficácia de doses reduzidas (10 Gy).[29,32]Doses mais elevadas não são recomendadas.[30] A combinação de radioterapia e CTIV se mostrou mais efetiva do que cada modalidade de tratamento isolada,[33] diferentemente do observado com a associação radioterapia e CTO.[34]

Alguns princípios básicos da radioterapia aplicada à OG merecem ser ressaltados: (a) não é aplicável ao tratamento meramente estético; (b) não está indicada aos casos de OG ativa leve ou inativa; (c) é indicada nos casos de OG ativa moderada a grave; (d) há maior eficácia de radioterapia associada à CTO, quando comparada ao CTO isoladamente; (e) a combinação de radioterapia e CTIV é mais eficaz do que a de CTO e radioterapia; (f) quanto mais avançado o processo inflamatório fibrótico, menor chance de resposta; (g) a resposta à radioterapia é tardia, necessitando de mais de 6 meses após sua administração.[17,30-34]

Efeitos colaterais e complicações. O efeito adverso mais frequente da radioterapia é o surgimento de catarata; contudo, é preciso considerar que a própria corticoterapia pode precipitar seu aparecimento. Outros efeitos adversos observados são alopecia de sobrancelhas e secura ocular. A radioterapia não provoca complicações graves, exceto alterações visuais ou cegueira no contexto de retinopatia diabética preexistente, o que contraindica o seu uso.[17,29-33]

Outros imunossupressores

Diante da refratariedade à pulsoterapia com metilprednisolona, o uso de outros imunossupressores tem sido proposto (p. ex., teprotumumabe, micofenolato de mofetila, etanercepte, adalimumabe, tocilizumabe, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, rituximabe etc.) para OG moderada a grave.[16,17,28,35] Até o momento, o único fármaco aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para essa finalidade é o *teprotumumabe* (Tepezza®).[36]

Teprotumumabe. Nos últimos anos, foi comprovado que o receptor do IGF-1 tem participação crucial na etiopatogenia da OG.[35,37-39] O teprotumumabe é um anticorpo monoclonal da subclasse IgG1, que se liga ao receptor do IGF-1 com alta afinidade, comporta-se farmacologicamente como bloqueador funcional da ativação dele por seus ligantes (IGF-1 e IGF-2) e ainda causa sua internalização.[17,28] Ele é administrado por via IV na dose inicial de 10 mg/kg, seguida de 20 mg/kg a cada 3 semanas, em um total de oito infusões.[35,39]

Em estudo clínico multicêntrico envolvendo pacientes com OG ativa moderada a grave, obteve-se excelente resultado, já alcançado entre as primeiras 6 a 12 semanas de tratamento: (a) efeito anti-inflamatório, com redução de 3,4 pontos (± 0,2 desvio padrão [DP]) no CAS; (b) 2,5 mm (± 0,2 DP) na proptose; (c) melhora da diplopia e qualidade de vida.[35] Ao todo, 83% dos pacientes tiveram pelo menos 2 mm de redução na proptose, comparados com 16% do grupo placebo.[35] Em estudo prévio semelhante, os percentuais correspondentes foram de 77 e 10%, respectivamente.[39] Esses resultados são considerados clinicamente significativos, já que podem reduzir consideravelmente danos na córnea. Com base nos achados desses dois estudos, a FDA recentemente aprovou o uso do teprotumumabe para o tratamento da OG moderada a grave.[36] Trata-se do único imunossupressor que propicia melhora significativa da proptose.[17,28,40] Hiperglicemia, espasmos musculares, náuseas, alopecia, diarreia, fadiga, ageusia, cefaleia e xerostomia estão entre os efeitos adversos relatados do fármaco.[38,39]

Micofenolato de mofetila. Trata-se de um imunossupressor que inibe a resposta proliferativa de linfócitos T e B, além de modular a produção de anticorpos por linfócitos B e o processo de quimiotaxia no tecido inflamado.[41] Nos últimos anos, alguns estudos clínicos demonstraram sua eficácia quando usado em combinação com o CTIV em casos de OG.[41-43] A equivalência de doses entre o micofenolato de mofetila e o micofenolato de sódio é de 500 para 360 mg, respectivamente. Na OG, a dose utilizada geralmente é: (a) micofenolato de mofetila, 1 g, 2 vezes/dia, por via oral, durante 24 semanas; ou (b) micofenolato de sódio, 360 mg, 2 vezes/dia, por via oral, durante 24 semanas.[41-43]

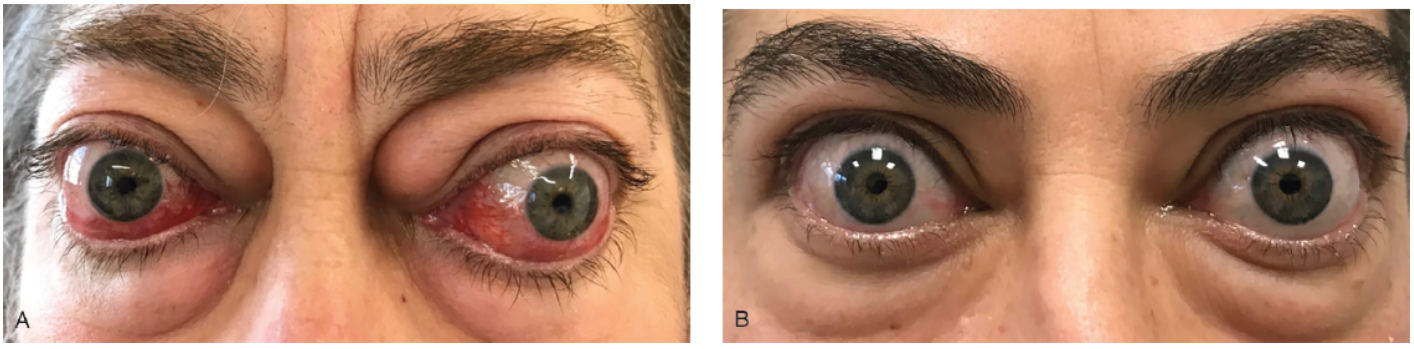


Figura 30.7 A. Orbitopatia de Graves moderada a grave, em fase ativa (inflamatória), apresentando eritema palpebral, edema palpebral, eritema de conjuntiva, quemose e edema de carúncula e/ou plica. **B.** Seis meses após o tratamento com metilprednisolona intravenosa.

Rituximabe (RTX). Esse anticorpo monoclonal tem como efeito principal a redução do número de células B CD20+, que parecem ser cruciais na fisiopatologia da OG. De fato, ele age como inibidor da ação dos linfócitos B como célula apresentadora de antígenos e, adicionalmente, leva à redução de células produtoras de autoanticorpos (contra receptores do TSH e do IGF-1).[17,28]

Em dois estudos clínicos prospectivos, duplos-cegos e randomizados, em que se avaliou o RTX em casos de OG moderada a grave e ativa com CAS > 3, os resultados do tratamento foram bastante discrepantes.[44,45] No estudo europeu, RTX (2× 1.000 mg IV, com intervalo de 2 semanas; ou 1× 500 mg) foi comparado ao CTIV (metilprednisolona, 7,5 g IV, distribuído em 12 semanas).[44] O CAS diminuiu em ambos os grupos, mas o declínio foi mais proeminente no grupo RTX, com 24 semanas após o tratamento ($p < 0,006$). Valores de CAS < 3 foram observados em 69% do grupo CTIV *versus* 100% no grupo RTX ($p = 0,043$). Recidiva da doença não foi observada no grupo RTX, mas foi detectada em 30% dos pacientes que receberam CTIV.[44] Em contrapartida, no estudo americano, em que RTX foi comparado ao placebo, não houve diferença na proporção de pacientes com resposta satisfatória no tocante à redução do CAS.[45]

A tamanha discrepância de resposta ao tratamento com RTX entre os dois estudos clínicos citados talvez possa ser atribuída a diferenças existentes entre as suas populações, como idade, duração da OG e níveis do TRAb.[46] Em metanálise de quatro estudos, em que 113 pacientes com RTX foram comparados com 108 do grupo-controle (tratados com glicocorticoides ou solução salina), a redução no CAS com 24 semanas foi significativamente maior no grupo do RTX.[47] Em contraste, não houve diferença significativa na redução da proptose entre os dois grupos.[47]

Em caso de suspeita ou predisposição à neuropatia óptica, RTX deve ser evitado, já que a lise maciça de linfócitos B orbitais pode levar a rápido edema tissular e piora do quadro de compressão do nervo óptico.[48]

Tocilizumabe. É um anticorpo monoclonal antirreceptor de IL-6. A razão do seu uso se baseia no fato de que, na OG ativa, por conta da infiltração orbital por linfócitos T-CD4+, ocorre franca elevação dos níveis de IL-6, provocando liberação de citocinas e, consequentemente, produção de glicosaminoglicanos, edema e adipogênese.[49] Em dois estudos totalizando 50 pacientes, o uso do tocilizumabe demonstrou-se eficaz na melhora do CAS e da proptose.[17,49] No entanto, esses dados precisam ser replicados em estudos maiores.

Ciclosporina. Indispensável no manejo de pacientes transplantados, é capaz de bloquear a secreção de IL-2 por linfócitos T. Após alguns resultados satisfatórios em séries de casos envolvendo pacientes com OG, outros estudos demonstraram sua ineficácia quando usado como monoterapia.[17,50-52] Contudo, seu uso em combinação com um CTO demonstrou-se superior à corticoterapia oral isolada no manejo de OG ativa moderada a grave. Os efeitos adversos mais observados são: toxicidade hepática ou renal, hiperplasia gengival e hipertensão.[50-52]

Azatioprina. Trata-se de um agente imunomodulador e antiproliferativo, com mecanismo de ação semelhante ao micofenolato de mofetila, sobretudo usado como alternativa ao uso da corticoterapia. No tratamento da OG, ela se mostrou ineficaz em monoterapia.[53] Dados escassos sugerem que, se usado em combinação com CTO, pode promover redução de recidiva da atividade da doença após suspensão da corticoterapia, com ação direta inibitória da adipogênese.[54] No entanto, por questões de eficácia e tolerabilidade, o micofenolato de mofetila é considerado o agente antiproliferativo de escolha.[17,28]

Inibidores do TNF-α. Etarnecepte e adalimumabe já foram usados, em estudos menores, com resultados anti-inflamatórios modestos na OG ativa. Contudo, nenhum estudo clínico randomizado foi efetuado.[55,56]

Na Figura 30.8, consta fluxograma que resume o manejo clínico do paciente com OG.

Tratamento clínico da neuropatia óptica

Neuropatia óptica é uma emergência médica que exige imediata hospitalização para tratamento com CTIV e, em alguns casos resistentes, adicional cirurgia de descompressão orbital. Alguns relatos de caso reportam resposta a agentes imunomoduladores como infliximabe e tocilizumabe.[50,51]

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da OG tem evoluído ao logo do tempo e pode ser indicado basicamente em duas situações:

- Na fase de atividade inflamatória da doença, quando houver risco de perda visual apesar do tratamento clínico adequado. Nessa situação, a cirurgia indicada é a descompressão da órbita
- Na fase inativa da doença, após a estabilização do quadro inflamatório orbital e o controle da função tireoidiana, visando à reabilitação funcional e estética do paciente mediante cirurgias para correção de proptose, estrabismo e alterações palpebrais.[8,12,57]

■ *Tratamento cirúrgico da fase ativa da orbitopatia de Graves*

A cirurgia de descompressão orbital (CDO), o tratamento com corticosteroides e a radioterapia orbital constituem os três pilares para o tratamento dos pacientes com OG durante a fase ativa e que apresentam quadro moderado a grave da doença.[8,12,57] A CDO fica reservada para indivíduos com exoftalmia acentuada, apresentando grave ceratopatia de exposição e neuropatia óptica refratárias ao tratamento clínico adequado (Figura 30.9).[8,12] A CDO é realizada por meio da remoção de parte do componente ósseo da órbita, de uma ou mais paredes, com o objetivo de expandir o espaço para o conteúdo orbital que aumentou de volume.[57,58] A ressecção parcial da gordura orbital também pode ser empregada com finalidade de reduzir o volume do conteúdo orbital e melhorar os resultados da cirurgia.[58,59] A CDO não atua diretamente no mecanismo patogênico da OG, mas é bastante eficaz em reduzir proptose e ceratopatia de exposição, congestão venosa, pressão intraocular e compressão do nervo óptico, sendo esta última a principal causa de perda visual em pacientes com quadro muito grave da OG na fase ativa.[57-60]

A neuropatia óptica é uma complicação potencialmente capaz de levar à cegueira e ocorre em até 5% dos pacientes. Em casos de neuropatia óptica persistente, a despeito de tratamento clínico adequado (glicocorticoide IV ou oral), a descompressão da parede medial da órbita, por via externa ou transnasal endoscópica, promove melhora rápida e tem sido considerada a abordagem mais eficaz para esses casos.[57,59]

■ *Tratamento cirúrgico da fase inativa da orbitopatia de Graves*

A maioria dos cirurgiões concordam que o tratamento cirúrgico com a finalidade de reabilitação funcional e estética deve ser postergado até que o paciente esteja eutireóideo e que as manifestações da OG estejam estáveis por pelo menos 6 meses.[58,59] Se for necessário mais de um procedimento, a sequência mais aceita é que seja realizada primeiro a CDO, seguida pela cirurgia de estrabismo e, por fim, a cirurgia para correção das alterações palpebrais.[58-64]

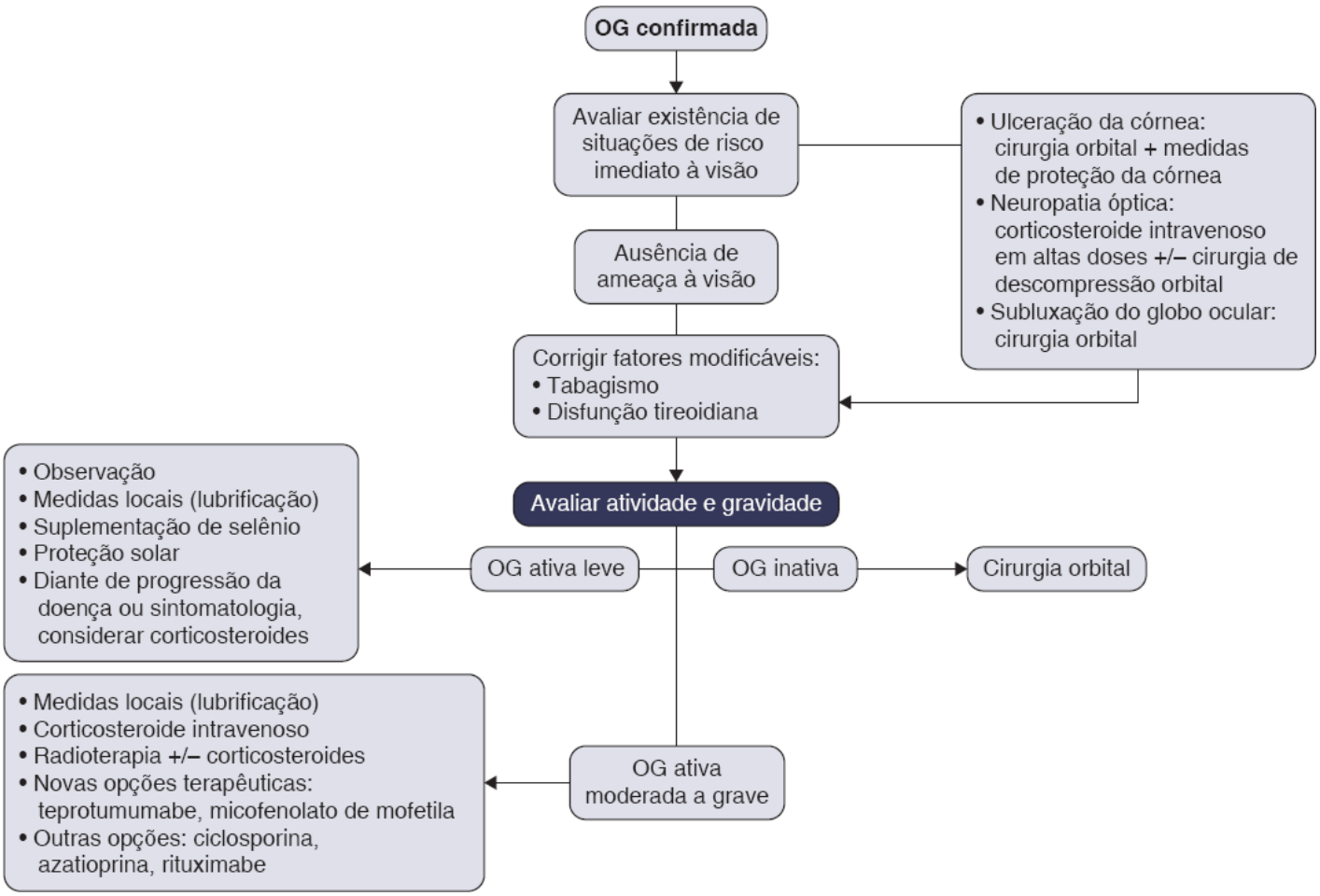


Figura 30.8 Fluxograma do tratamento da orbitopatia de Graves (OG).

Figura 30.9 Demonstração em um paciente com caso grave de orbitopatia de Graves em que a cirurgia de descompressão transpalpebral/endonasal combinada foi plenamente eficaz. (Cortesia do Prof. George Kahaly.)

Descompressão orbital. Na fase inativa da OG, os pacientes que apresentam proptose desfigurante podem realizar CDO de uma, duas ou três paredes (Figura 30.10). A técnica empregada vai depender do grau de proptose, da opção do cirurgião, entre outros fatores. Nos casos leves, pode-se optar por descomprimir apenas a parede lateral. Nos casos mais acentuados, tem sido indicada a descompressão das paredes lateral e medial, que tem como objetivo reduzir a proptose e o risco de diplopia.[59,61,62] A descompressão das paredes lateral, medial e inferior pode ser necessária nos casos mais graves.[59,61]

Cirurgia de estrabismo. Na fase inativa da OG, a cirurgia muscular está indicada para pacientes com diplopia que apresentam estrabismo restritivo (Figura 30.11), causado pela fibrose muscular, ou que cursam com alteração da motilidade ocular extrínseca após CDO.[59]

Cirurgia das pálpebras. A cirurgia para correção da retração palpebral superior vai depender da gravidade da condição de cada paciente. A müllerectomia transconjuntival isolada ou combinada com o recuo da aponeurose do músculo levantador da pálpebra superior são as técnicas mais empregadas.[59]

Figura 30.10 A. Paciente com orbitopatia de Graves moderada a grave inativa, apresentando proptose, lagoftalmo e retração palpebral. **B.** Três meses após a cirurgia de descompressão orbital, com melhora acentuada da proptose e retração palpebral.

Figura 30.11 Paciente com orbitopatia de Graves inativa moderada a grave, apresentando retração palpebral e estrabismo.

Resumo

Antes de iniciar um tratamento específico para a orbitopatia de Graves (OG), recomendam-se a correção de qualquer disfunção tireoidiana e a eliminação dos fatores de risco (tabagismo). O primeiro passo é determinar se a OG é grave e ativa. Na OG não grave, medidas de apoio são habitualmente suficientes (em até 80% dos casos), mesmo se a doença ocular apresentar algum grau de atividade. Se a OG for grave, o grau de atividade da doença ocular deve ser avaliado. OG ativa e grave deve ser tratada clinicamente (glicocorticoides intravenosos, teprotumumabe e/ou radioterapia orbitária) ou cirurgicamente (descompressão orbitária). Deve-se ter em mente que o tratamento clínico não afasta a possibilidade nem a necessidade de uma descompressão cirúrgica subsequente, e vice-versa, se a OG permanece ativa a

despeito de qualquer tratamento. Se a OG é grave, mas tem um grau limitado de atividade, a descompressão orbitária é preferida, porque o tratamento clínico é pouco eficaz. A cirurgia de reabilitação para corrigir as manifestações residuais da doença é realizada posteriormente, depois da descompressão clínica ou cirúrgica, e apenas quando há firme evidência de que a OG permaneceu inativa por vários meses. A cirurgia dos músculos oculares deve preceder a cirurgia das pálpebras. A descompressão orbitária pode ser considerada em casos de proptose inaceitável em termos cosméticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kotwal A, Stan M. Current and future treatments for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. Horm Metab Res. 2018; 50:871-86.
2. Fox TJ, Anastasopoulou C. Graves orbitopathy statpearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
3. Wiersinga W, Žarković M, Bartalena L et al.; EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy). Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2018; 178:635-43.
4. Bahn RS. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Horm Metab Res. 2015; 47:773-8.
5. Wang Y, Tooley AA, Mehta VJ et al. Thyroid orbitopathy. Int Ophthalmol Clin. 2018; 58:137-79.
6. Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH receptor antibodies: relevance and utility. Endocr Pract. 2020; 26:97-106.
7. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. Nat Rev Endocrinol. 2020; 16:104-16.
8. Krieger CC, Perry JD, Morgan SJ et al. TSH/IGF-1 receptor cross-talk rapidly activates extracellular signal-regulated kinases in multiple cell types. Endocrinology. 2017; 158:3676-83.
9. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol. 2008; 158:273-85.
10. Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. Clin Med Lond Engl. 2015; 15:173-8.
11. Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006; 22:319-24.
12. Perros P. The Amsterdam Declaration on Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ (Eds.). Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach – questions and answers. Basel, Karger; 2010. pp. 265-70.
13. Lee V, Avari P, Williams B et al. A survey of current practices by the British Oculoplastic Surgery Society (BOPSS) and recommendations for delivering a sustainable multidisciplinary approach to thyroid eye disease in the United Kingdom. Eye (Lond). 2020 Sep;34(9):1662-71.
14. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 1997; 47:9-14.
15. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. Am J Ophthalmol. 1997; l83:725-7.
16. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016; 5:9-26.
17. Genere N, Stan MN. Current and emerging treatment strategies for Graves' orbitopathy. Drugs. 2019; 79:109-24.
18. Bartalena L. Graves' disease: complications. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018.
19. Drui D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C et al. Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment. Ann Endocrinol. 2018; 79:656-64.
20. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C et al. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:59-6.
21. Marinò M, Dottore GR, Leo M et al. Mechanistic pathways of selenium in the treatment of Graves' disease and Graves' orbitopathy. Horm Metab Res Horm. 2018; 50:887-93.
22. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 147:217-23.
23. Bleys J, Navas-Acien A, Laclaustra M et al. Serum selenium and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey, 2003-2004. Am J Epidemiol. 2009; 169:996-1003.
24. Rayman MP, Winther KH, Pastor-Barriuso R et al. Effect of long-term selenium supplementation on mortality: Results from a multiple-dose, randomised controlled trial. Free Radic Biol Med. 2018; 127:46-54.
25. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I et al. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2014; 24:1515-23.
26. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26:371-9.
27. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:592-9.
28. Kotwal A, Stan M. Current and future treatments for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. Horm Metab Res Horm. 2018; 50:871-86.
29. Dickinson J, Perros P. Thyroid-associated orbitopathy: who and how to treat. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009; 38:373-88.
30. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3:396-404.
31. Moleti M, Giuffrida G, Sturniolo G et al. Acute liver damage following intravenous glucocorticoid treatment for Graves' ophthalmopathy. Endocrine. 2016; 54:259-68.

32. Vilar-González S, Lamas-Oliveira C, Fagúndez-Vargas MA et al. Thyroid orbitopathy, an overview with special attention to the role of radiotherapy. Endocrinol Nutr. 2015; 62:188-99.
33. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H et al. Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy. Horm Metab Res. 2017; 49:739-47.
34. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2×2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6:299-309.
35. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. N Engl J Med. 2020; 382:341-52.
36. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first treatment for thyroid eye disease. Disponível em: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-thyroid-eye-disease. Acesso em: 07/04/2020.
37. Strianese D. Efficacy and safety of immunosuppressive agents for thyroid eye disease. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2018; 34(4S Suppl 1):S56-9.
38. Łacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A et al. Immunological aspects of Graves' ophthalmopathy. Biomed Res Int. 2019; 2019:7453260.
39. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017; 376:1748-61.
40. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5:134-42.
41. Kahaly GJ, Riedl M, König J et al.; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6:287-98.
42. Lee ACH, Riedl M, Frommer L et al. Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy. J Endocrinol Invest. 2019 [Epub ahead of print].
43. Ye X, Bo X, Hu X et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 86:247-55.
44. Salvi M, Vannucchi G, Currò N et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:422-31.
45. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:432-41.
46. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: rituximab therapy for Graves' orbitopathy – lessons from randomized control trials. Eur J Endocrinol. 2017; 176:R101-9.
47. Shen WC, Lee CH, Loh EW et al. Efficacy and safety of rituximab for the treatment of Graves' orbitopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacotherapy. 2018; 38:503-10.
48. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4291-9.
49. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant graves orbitopathy: a randomized clinical trial. Am J Ophthalmol. 2018; 195:181-90.
50. Pascual-Camps I, Molina-Pallete R, Bort-Martí MA et al. Tocilizumab as first treatment option in optic neuropathy secondary to Graves' orbitopathy. Orbit Amst Neth. 2018; 37:450-3.
51. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U et al. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. Eur J Clin Invest. 1986; 16:41-22.
52. Kahaly G, Yuan JP, Krause U et al. Ciclosporin and thyroid-stimulating immunoglobulins in endocrine orbitopathy. Res Exp Med. 1989; 189:355-62.
53. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al. C Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1989; 321:1353-9.
54. Perros P, Weightman DR, Crombie AL et al. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. Acta Endocrinol (Copenh). 1990; 122:8-12.
55. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2×2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6:299-309.
56. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. Eye Lond Engl. 2005; 19:1286-9.
57. Ayabe R, Rootman DB, Hwang CJ et al. Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2014; 30:415-9.
58. Chang EL, Bernardino CR, Rubin PAD. Transcaruncular orbital decompression for management of compressive optic neuropathy in thyroid-related orbitopathy. Plast Reconstr Surg. 2003; 112:739-47.
59. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev. 1993; 14:747-93.
60. Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? Curr Opin Ophthalmol. 2018; 29:528-34.
61. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), Mourits MP, Bijl H, Altea MA et al. Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures. Br J Ophthalmol. 2009; 93:1518-23.
62. Kacker A, Kazim M, Murphy M et al. "Balanced" orbital decompression for severe Graves' orbitopathy: technique with treatment algorithm. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 128:228-35.
63. Trokel S, Kazim M, Moore S. Orbital fat removal. Decompression for Graves orbitopathy. Ophthalmology. 1993; 100:674-82.
64. Lee J, Lee H, Park M, Baek S. Modified full thickness graded blepharotomy for upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease in east asians. Ann Plast Surg. 2016; 77:592-6.

31

Manejo do Bócio Nodular Tóxico

Gisah Amaral de Carvalho • Tayane Muniz Fighera

INTRODUÇÃO

A doença tireoidiana nodular benigna constitui um grupo heterogêneo de distúrbios da tireoide, com maior prevalência em áreas deficientes em iodo. Pode ser classificada como uninodular ou multinodular, ou conforme a funcionalidade do nódulo. Neste caso, de acordo com a captação observada na cintilografia, 85% dos nódulos podem ser frios (captação reduzida), 10% normais (captação normal) e 5% quentes (captação aumentada). Esta prevalência pode variar conforme a disponibilidade de iodo na região.[1]

O bócio nodular tóxico (BNT), também conhecido como doença de Plummer, é a segunda causa mais comum de hipertireoidismo, após a doença de Graves.[2,3] Ele pode ser uninodular, também chamado adenoma tóxico (AT), ou, mais frequentemente, multinodular.[4-6] Sua prevalência aumenta com a idade e com a baixa ingestão de iodo na dieta. De fato, trata-se de uma condição rara em regiões com quantidades adequadas de iodo, correspondendo a apenas 3 a 10% dos casos de tireotoxicose. Por outro lado, em áreas com deficiência de iodo, nódulos autônomos podem representar até 60% dos casos de tireotoxicose (10% como bócio uninodular e 50% como bócio multinodular).[4-6] Espera-se que a correção dessa deficiência em uma população possa reduzir significativamente a prevalência de BNT.[3,4] Na Suíça, após 15 anos do aumento da suplementação de iodo pelo sal de cozinha, observou-se uma redução de 73% na prevalência de bócio multinodular tóxico (BMNT).[7]

No bócio multinodular, frequentemente nota-se uma associação de nódulos hipo e hiperfuncionantes na mesma glândula. O balanço final da atuação de cada nódulo determinará o *status* funcional tireoidiano, que pode variar entre eutireoidismo, hipertireoidismo subclínico e hipertireoidismo clínico. No primeiro cenário, usa-se o termo bócio multinodular atóxico (BMNA), enquanto nos demais, BMNT.[3,6]

Esta classificação de acordo com o *status* funcional do nódulo é, contudo, dinâmica. Habitualmente, os pacientes com BMNT apresentam histórico de BMNA por muitos anos. Nestes casos, os nódulos desenvolvem autonomia e passam a produzir hormônios tireoidianos independentemente dos níveis do hormônio tireoestimulante (TSH) ou de anticorpos antirreceptor do TSH (TRAb).[1,3,6]

PATOGÊNESE

O AT é um adenoma folicular verdadeiro, na maioria das vezes monoclonal. A base patogenética, na maioria dos casos de BNT (em 62 a 82%), é uma mutação pontual somática no gene do receptor do TSH (TSHR), frequentemente na terceira alça transmembrânica do receptor (Figura 31.1).[8-11] Essas substituições isoladas de nucleotídios provocam alterações pontuais nos aminoácidos que levam à ativação constitutiva do TSHR na ausência do TSH.[5,8,9]As mutações somáticas do gene do TSHR produzem uma ativação constitutiva da proteína de membrana G, gerando uma expansão clonal das células foliculares afetadas e sua hiperfunção, com o desenvolvimento posterior de um adenoma hiperfuncionante.[2,8-10]

Em cerca de 5% dos AT, são observadas mutações da subunidade alfa da proteína de membrana G, codificadas pelo gene *GNAS1*.[1,2,10] Também são descritas mutações do gene *RAS*, que ativam uma proteinoquinase ativadora da mitogênese

(MAPK).[1,12] Entretanto, esse tipo de mutação é inespecífica, sendo comum no carcinoma folicular, nos adenomas foliculares e nas variantes foliculares do carcinoma papilífero. Adicionalmente foram descritas mutações em p21, associadas a formas ativas do *RAS* e que se associam à aneuploidia.[1,12,13] Outras associações inespecíficas relacionam-se a rearranjos PAX8-PPAR-gama, que podem ser vistos também nos adenomas e nos carcinomas foliculares.[1,10-13] Em até um terço dos casos, não se consegue identificar a mutação responsável pela autonomia do nódulo.[1,13]

Os mecanismos patogênicos do BMNT parecem ser similares aos dos AT e, na maioria das vezes, encontram-se mutações no gene do TSHR.[1,2] No entanto, elas diferem das encontradas no AT e não têm origem monoclonal. Convém também notar que diferentes mutações podem ser encontradas em dois ou mais adenomas dentro da mesma glândula.[1,2,13]

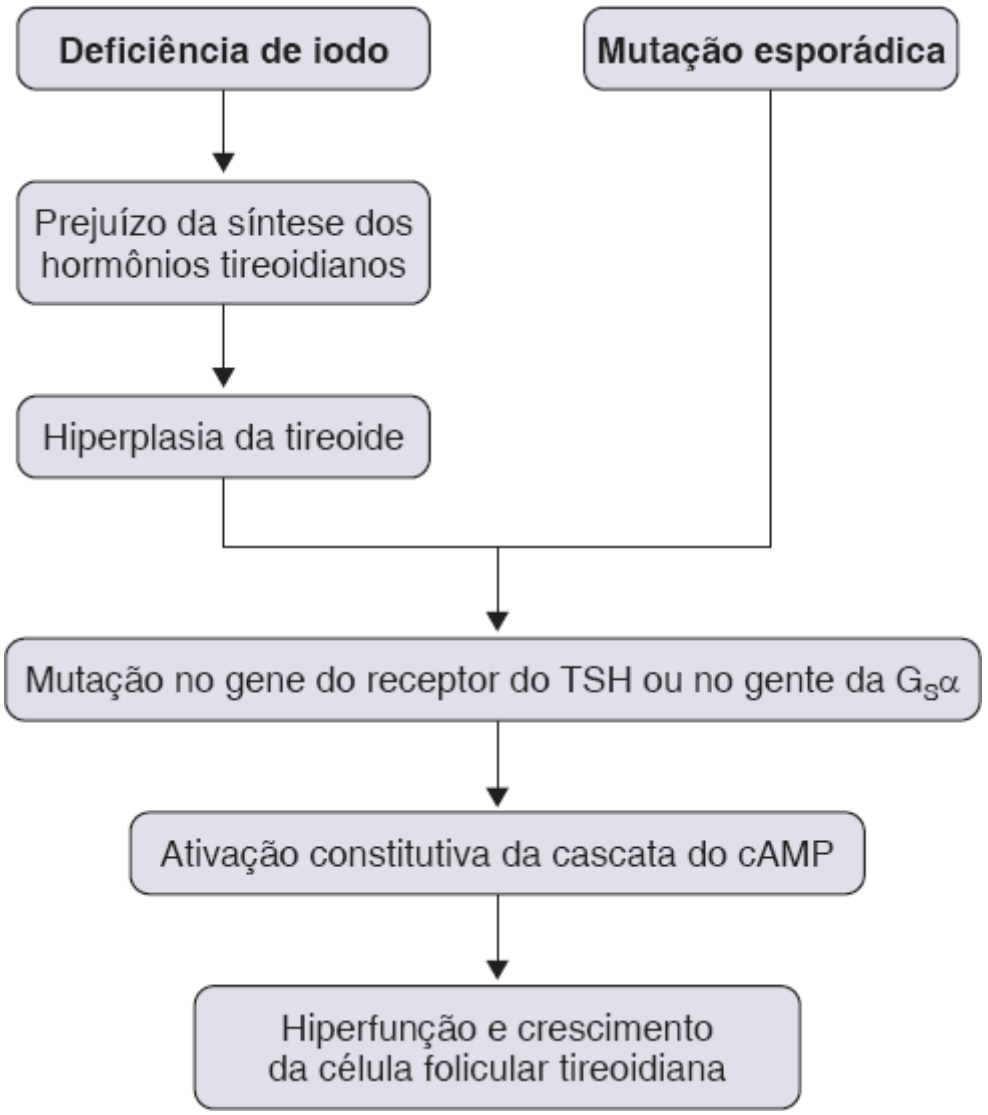


Figura 31.1 Patogênese do bócio nodular tóxico. TSH: hormônio tireoestimulante; cAMP: monofosfato de adenosina cíclico. (Adaptada de Ross et al., 2016.)[10]

HISTÓRIA NATURAL

Alguns pacientes podem apresentar-se com nódulos autônomos solitários (hipercaptantes à cintilografia) e função tireoidiana normal. Nestes casos, a taxa de progressão para hipertireoidismo clínico, globalmente estimada entre 0 e 6%,[14-16] parece ter como fator determinante principal o tamanho do nódulo.[16] Na verdade, o risco de progressão é maior na presença de adenoma ≥ 3 cm, pacientes mais idosos ou em indivíduos que vivem em áreas com baixa ingestão de iodo.[6,14-16] A tomada de iodo ou medicamentos ricos em iodo (p. ex., amiodarona) pode precipitar hipertireoidismo nos pacientes eutireóideos.[14,15] Em um estudo com 349 pacientes portadores de nódulos hiperfuncionantes, acompanhados durante 6 anos, confirmou-se que nódulos maiores que 3 cm apresentaram risco de 20% de progressão para hipertireoidismo, comparado a risco de 2 a 5% em nódulos com menos de 2,5 cm.[16] O BMNT, na maioria das vezes, é uma complicação tardia do BMNA.[1,2,6] O processo se inicia com um lento e progressivo aumento da glândula tireoide, que leva anos de

duração e que, em determinado momento, apresenta áreas de autonomia funcional, não raro refletindo mutação no receptor do TSH, da mesma forma que ocorre no adenoma tóxico, embora sem origem monoclonal.[1,2]

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os achados clínicos em pacientes com AT e BMNT podem estar associados aos sintomas compressivos causados pelo aumento da tireoide e/ou aos sinais e sintomas de hipertireoidismo. Em geral os níveis dos hormônios tireoidianos apresentam correlação com a gravidade da apresentação clínica. Diferentemente do quadro clínico observado em pacientes com doença de Graves, indivíduos com bócio nodular atóxico apresentam sintomas de hipertireoidismo de início gradual, frequentemente associados a longos períodos de hipertireoidismo subclínico.[6,17]

Os sinais e sintomas secundários à estimulação adrenérgica, como taquicardia e ansiedade, são mais evidentes em indivíduos jovens e/ou com bócio volumoso. Em idosos, há predomínio de manifestações cardiopulmonares, como taquicardia, fibrilação atrial, dispneia e edema. O termo "tireotoxicose apática" é usado para descrever pacientes cujo quadro clínico limita-se a fraqueza e astenia. Apesar de a perda de peso ser um achado comum, seu acréscimo também pode ocorrer devido ao aumento do apetite.[6,18]

Sintomas compressivos podem ser observados, especialmente em pacientes com bócios volumosos e extensão intratorácica. Contudo, não há um ponto de corte para o volume tireoidiano a partir do qual o indivíduo comece a apresentar sintomas. Podem ocorrer compressão esofágica e traqueal, bem como problemas estéticos. Sintomas de compressão traqueal incluem dispneia, estridor, tosse e sensação de sufocamento. Sintomas de compressão esofágica são menos comuns e em geral ocorrem em pacientes com bócios mais volumosos e extensão intratorácica. Pacientes com bócios mergulhantes podem apresentar quadro de compressão da veia cava superior, com tosse, dispneia e pletora facial, especialmente à elevação dos braços acima da cabeça (*sinal de Pemberton*).[6]

Historicamente, a prevalência de carcinoma de tireoide em nódulos tóxicos é muito baixa.[10,17] No entanto, Cerci et al.[19] evidenciaram uma prevalência de 9% entre 124 pacientes com BMNT (73% < 1 cm), muito similar à observada nos 170 pacientes com BMNA (10,6%). Resultados similares foram relatados em estudo mais recente que incluiu BMNT, AT e bócios nodulares atóxicos.[20] Habitualmente não se recomenda a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) em nódulos hiperfuncionantes.[10] A exceção poderiam ser nódulos com aspectos ultrassonográficos suspeitos de malignidade, após o controle do hipertireoidismo com metimazol.[6,17,20] Uma alternativa à PAAF seria submeter o paciente ao tratamento cirúrgico do BNT, com subsequente avaliação histopatológica do(s) nódulo(s).[10,20]

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A exemplo da doença de Graves (DG), o hipertireoidismo do BNT caracteriza-se por supressão do TSH (em geral < 0,01 mU/ℓ), associada à elevação dos níveis séricos de T_4 livre e T_3. Contudo, em casos de hipertireoidismo leve a moderado, os níveis de T_4 livre podem estar normais, com aumento isolado do T_3. Esta situação é denominada *T_3-toxicose* e pode representar os estágios iniciais da DG e do BNT.[18] Da mesma forma, poderá apenas haver hipertireoidismo subclínico, caracterizado por supressão do TSH, associado a valores normais de T_4 livre e T_3.[10] Laboratorialmente, a DG e o BNT assemelham-se, sendo a principal diferença entre eles os títulos elevados do TRAb, característicos da DG.[18]

A confirmação do diagnóstico do AT ocorre pela demonstração do nódulo hipercaptante ("quente") à cintilografia com iodo-131 (^{131}I) ou tecnécio-99m (^{99m}Tc), com supressão total ou parcial da atividade do restante da glândula (Figura 31.2). Em pacientes com BMNT, a captação na cintilografia apresenta aspecto heterogêneo, correspondente às áreas de autonomia funcional, com hipercaptação confinada a um ou poucos nódulos, e hipocaptação no restante da glândula (Figuras 31.3 e 31.4).[10,21]

Diante da suspeita de BNT, a ultrassonografia (US) da tireoide é útil para se avaliarem as características anatômicas da glândula tireoide, particularmente o número, o tamanho e a ecogenicidade dos nódulos.[22] Além disso, em situações nas quais a cintilografia não possa ser realizada, seja contraindicada (gestação e lactação) ou inconclusiva (exposição recente a iodo), a US com Doppler pode complementar a investigação.[18,21,22]

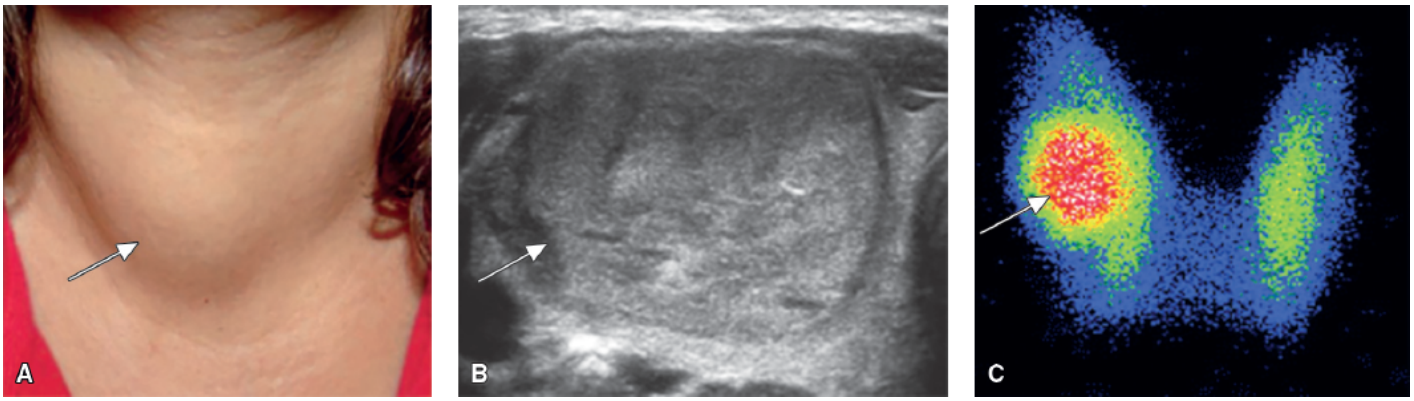


Figura 31.2 Paciente com hipertireoidismo e nódulo no lobo direito (**A**), com 3,4 cm em seu maior diâmetro à ultrassonografia (**B**), que se mostrou hipercaptante à cintilografia, sem visualização do lobo contralateral (**C**), sendo este o aspecto cintilográfico clássico do adenoma tóxico.

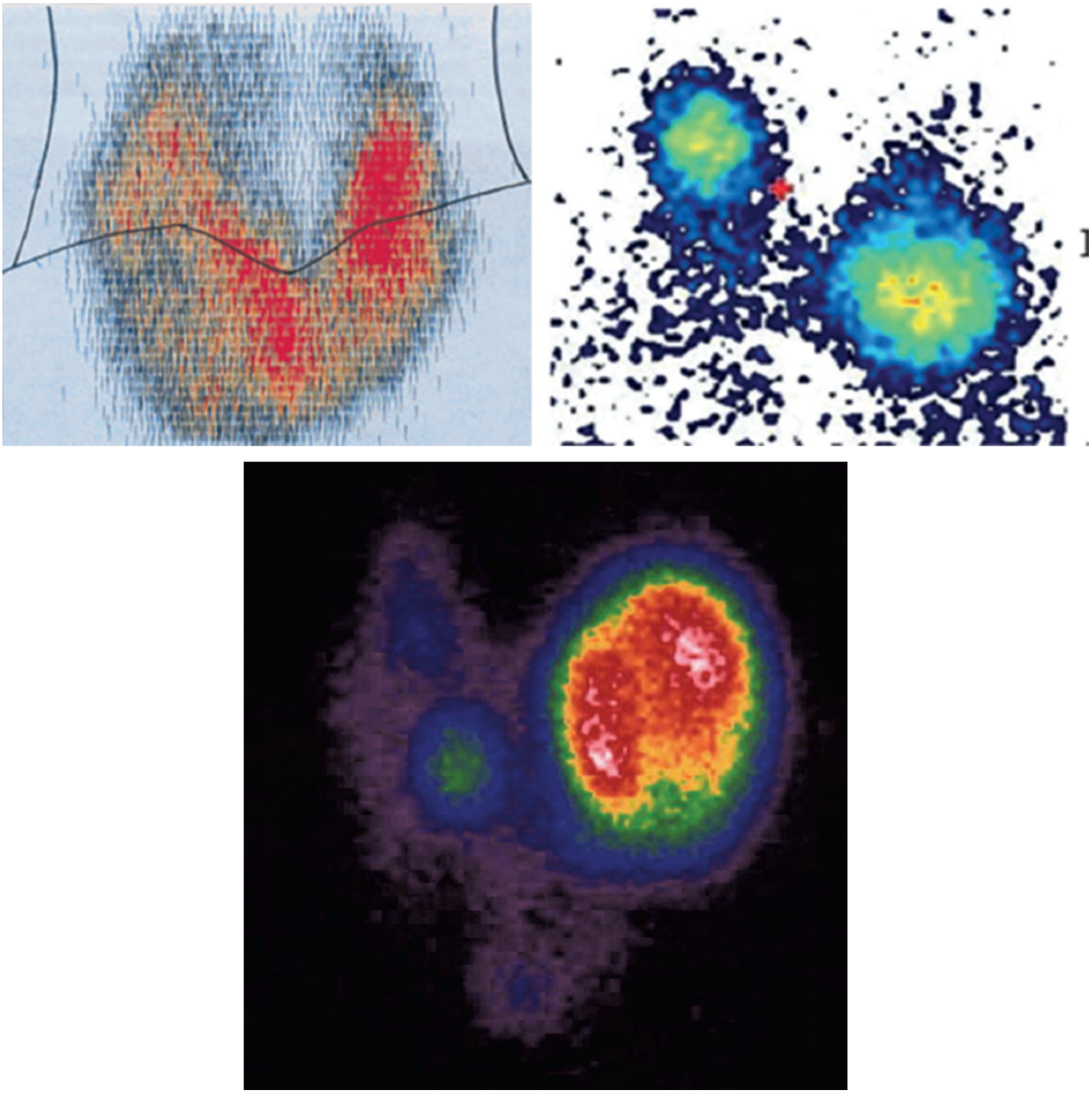


Figura 31.3 Achados cintilográficos típicos do bócio multinodular tóxico, com captação heterogênea do ^{99m}Tc-pertecnetato pela tireoide, evidenciadas por áreas de hipo e hipercaptação.

A PAAF de nódulos autônomos é frequentemente duvidosa ou insatisfatória, em geral com padrão de neoplasia folicular, com atipia nuclear e hipercelularidade, o que pode confundir o diagnóstico. Este procedimento deve ser reservado para casos com nódulos hipofuncionantes associados e/ou suspeita de malignidade à US.[10,17,21]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial do BNT é a DG, mas ambas têm em comum apenas o hipertireoidismo e o aumento da captação do radioiodo em 24 horas.[6,18,21] Raramente, as duas condições coexistem (*síndrome de Marine-Lenhart*).[23-25] Bócio difuso com sopro ou frêmito, orbitopatia (hiperemia conjuntival e palpebral, edema palpebral, quemose, paralisia de músculos extraoculares e exoftalmia), dermopatia infiltrativa e positividade para o TRAb confirmam o diagnóstico de DG.[18] Contudo, sinais de retração palpebral, olhar fixo e sinal de *lid-lag* ocorrem por hiperatividade adrenérgica e podem estar presentes em pacientes com tireotoxicose de qualquer etiologia.[10,21] Os achados à cintilografia com ^{131}I ou ^{99m}Tc também são distintos (nódulo hipercaptante no AT ou captação heterogênea no BMNT e captação difusa na DG),[10,18,20,21] como mostrado na Figura 31.4.

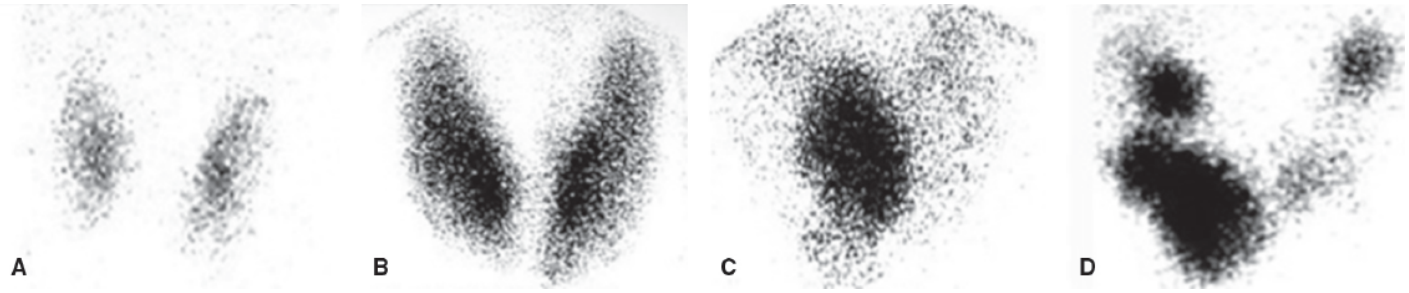


Figura 31.4 Achados característicos da cintilografia tireoidiana com ^{131}I: aspecto normal (**A**); doença de Graves (**B**); adenoma tóxico (**C**); e bócio multinodular tóxico (**D**).

Convém comentar que pacientes com hemiagenesia tireoidiana que desenvolvem doença de Graves podem se apresentar com aumento assimétrico da tireoide (simulando bócio nodular) e aspecto cintilográfico indistinguível do BNT (Figura 31.5).[26] Para estes casos, a ultrassonografia é fundamental na definição diagnóstica.

TRATAMENTO

BMNT e AT estão entre as causas mais comuns de hipertireoidismo em idosos e associados a mutações ativadoras no receptor do TSH na célula tireoidiana.[21] Nestes casos, a inibição da síntese hormonal com drogas antitireoidianas (DAT) apenas controla o hipertireoidismo, sem tratar a doença em si,[18] mas DAT podem ser usadas em casos selecionados, bem como na restauração do eutireoidismo antes da cirurgia ou da radioidoterapia.[10,21] As opções de tratamento definitivo consistem na ablação do tecido tireoidiano com iodo radioativo (RAI) ou tireoidectomia (Quadro 31.1).[10,18,21,22,27] Terapias alternativas como injeção de etanol e ablação percutânea com *laser* ou radiofrequência podem ser indicadas em casos selecionados.[10,18,28]

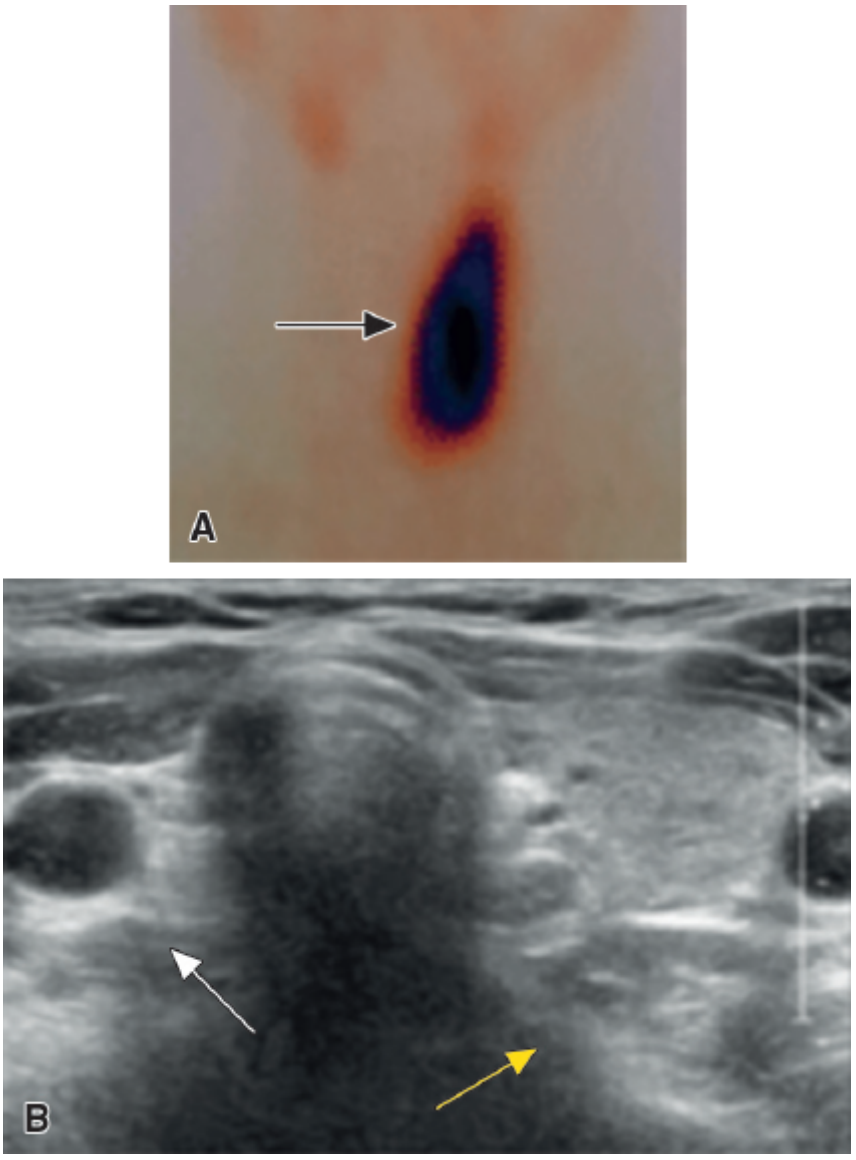


Figura 31.5 A. Cintilografia com ^{99m}Tc-pertecnetato revelando imagem sugestiva de adenoma tóxico (*seta preta*) em um paciente com doença de Graves e hemiagenesia do lobo direito. **B.** Ultrassonografia tireoidiana mostrando lobo direito ausente (*seta branca*) e lobo esquerdo aumentado (*seta amarela*). (Cortesia do Prof. Lucio Vilar.)

A diretriz brasileira apresenta a cirurgia como tratamento de escolha para BMNT e AT.[18]Em contraste, as diretrizes da American Thyroid Association recomendam que, na decisão do tratamento, sejam avaliados vários fatores clínicos e demográficos, bem como a preferência do paciente.[10] Algumas condições têm indicação inquestionável de cirurgia: (1) bócios volumosos e sintomas compressivos graves; (2) mulheres que planejem engravidar em menos de 6 meses ou estejam amamentando; (3) nódulo tireoidiano com suspeita de malignidade; (4) coexistência de hiperparatireoidismo com indicação cirúrgica (ver Quadro 31.1).[10,18,21]

Pacientes que apresentam nódulo solitário autônomo sem hipertireoidismo estabelecido podem apenas ser observados clinicamente.[10,21] Deve-se considerar tratamento definitivo para pacientes com hipertireoidismo subclínico com mais de 65 idade ou para aqueles mais jovens que apresentem osteoporose e/ou doença cardíaca estabelecida, sintomas de hipertireoidismo, bem como mulheres na pós-menopausa sem fazer uso de estrogênio ou bisfosfonatos (Quadro 31.2).[10,29]

Quadro 31.1 Modalidades de tratamento do bócio nodular tóxico.

Condição clínica	Iodo radioativo	Drogas antitireoidianas	Cirurgia
Gravidez ou plano de gestação < 6 meses	*X*	*V V!*	*V!*

Idade avançada; contraindicação ou recusa à cirurgia; *ou* expectativa de vida reduzida	*V V*	*V*	*X*
Cirurgia ou radioterapia cervical prévia	*V V*	*V*	*!*
Dificuldade de acesso a cirurgião experiente	*V V*	*V*	*!*
Bócio volumoso e/ou sintomas compressivos	*V*	–	*V V*
Suspeita de malignidade	*X*	*X*	*V V*
Coexistência de hiperparatireoidismo com indicação de cirurgia	–	–	*V V*

X: tratamento contraindicado; *V V*: terapia de escolha; *V*: terapia aceitável; *!*: uso com cautela; –: não é a primeira escolha de tratamento, mas pode ser considerada, dependendo das circunstâncias. Adaptado de Ross et al., 2016.[10]

Drogas antitireoidianas

O tratamento do hipertireoidismo secundário ao BNT com DAT não é capaz de induzir remissão completa. Contudo, indivíduos idosos com múltiplas comorbidades, expectativa de vida reduzida e/ou com contraindicação à cirurgia e ao iodo radioativo podem ser tratados com baixas doses de DAT por longos períodos. A dose de metimazol necessária nestes casos é em geral baixa, entre 5 e 10 mg/dia.[10,18] Além disso, pacientes com hipertireoidismo grave devem receber tratamento com DAT para alcançar o eutireoidismo antes do tratamento definitivo. A medicação de escolha nesses casos é o metimazol (10 a 30 mg/dia).[10,18,21,27]

Ablação com iodo radioativo

A radioiodoterapia tem como vantagens maiores a simplicidade de administração, o baixo custo e a boa tolerabilidade, além de evitar os potenciais riscos inerentes à tireoidectomia e à anestesia geral.[10] Sua administração está particularmente indicada nas seguintes situações: (1) pacientes idosos com comorbidades; (2) pacientes com reduzida expectativa de vida; (3) contraindicação ou recusa à cirurgia; (4) hipertireoidismo persistente ou recidivante após a cirurgia.[10,21] Esta modalidade de terapia é contraindicada para gestantes, lactantes ou mulheres que pretendam engravidar nos 6 meses seguintes à radioiodoterapia.[10,18]

Quadro 31.2 Indicações para tratamento no hipertireoidismo subclínico.

Fator	TSH < 0,1 µUI/mℓ	TSH entre 0,1 e 0,44 µUI/mℓ
Idade ≥ 65 anos	Tratar	Considerar tratar
Idade < 65 anos com comorbidades: • Doença cardíaca • Sintomas de hipertireoidismo • Osteoporose • Mulher na pós-menopausa, sem tomar estrogênio ou bisfosfonato	Tratar	Considerar tratar
Idade < 65 anos sem comorbidades	Não tratar	Considerar tratar

Adaptado de Ross et al., 2016.[10]

■ Dose do radioiodo

Como a captação da tireoide é em geral menor em pacientes com bócio nodular tóxico comparada à de pacientes com a doença de Graves (DG), são necessárias doses maiores de RAI, que variam de 30 a 50 mCi (1.100 a 1.850 MBq) para pacientes com BMNT e de 10 a 20 mCi (370 a 740 MBq) para pacientes com AT. A dose calculada com base no tamanho do nódulo é 150 a 250 μCi (5,5 a 7,4 MBq)/g corrigida para a captação de ^{131}I em 24 horas.[10,18,21,30]O uso de TSH recombinante humano pode ser uma alternativa para aumentar a captação de ^{131}I pela glândula em casos de BMNT.[31]

■ Eficácia

Em pacientes com BMNT, a taxa de resposta (resolução do hipertireoidismo) é de 50 a 60% em 3 meses e 80% em 6 meses, com uma taxa média de falha de 15%.[10,32-36] Diminuição no volume no bócio é observada em até 3 meses, com decréscimo adicional ocorrendo ao longo de 24 meses, atingindo, em geral, redução total de 40 a 50%.[10,35-38]

Para pacientes com AT, a taxa de resposta observada é de 75% após 3 meses e 89% após 1 ano do tratamento (Figura 31.6),[33,37] com riscos de 6 a 18% de hipertireoidismo persistente e 3 a 5,5% de hipertireoidismo recorrente.[37,39] A redução média no tamanho do nódulo após 2 anos é inferior a 50%.[10,37] Entre 100 pacientes consecutivos com hipertireoidismo, a taxa de sucesso do RAI (resolução do hipertireoidismo, com hipotireoidismo ou eutireoidismo permanentes) após 3 anos ficou em torno de 94% para o AT, 81% para o BMNT e 87% para a DG.[39] Em um grande estudo polonês (n = 4.140), resolução do hipertireoidismo após 1 ano foi observada em 97% dos casos de AT e em 93% dos pacientes com BMNT.[40]

É importante ressaltar que a radioiodoterapia raramente erradicará o nódulo, e o acompanhamento clínico deve ser considerado e individualizado.[37,39]

■ Complicações

A ocorrência de hipotireoidismo após o RAI em pacientes com BNT é progressiva e acelerada pela presença de anticorpos antitireoidianos ou de um TSH não suprimido no momento do tratamento.[10,41,42] A taxa de hipotireoidismo parece independer da dose utilizada, porém o hipotireoidismo seria mais precoce nos pacientes tratados com doses maiores.[10]

Estudos de seguimento a longo prazo mostram um aumento progressivo no risco de hipotireoidismo clínico e subclínico de cerca de 8% em 1 ano e 60% em 20 anos em casos de AT, bem como uma taxa média de 3% em 1 e 64% em 20 anos em pacientes com BMNT.[10,41]

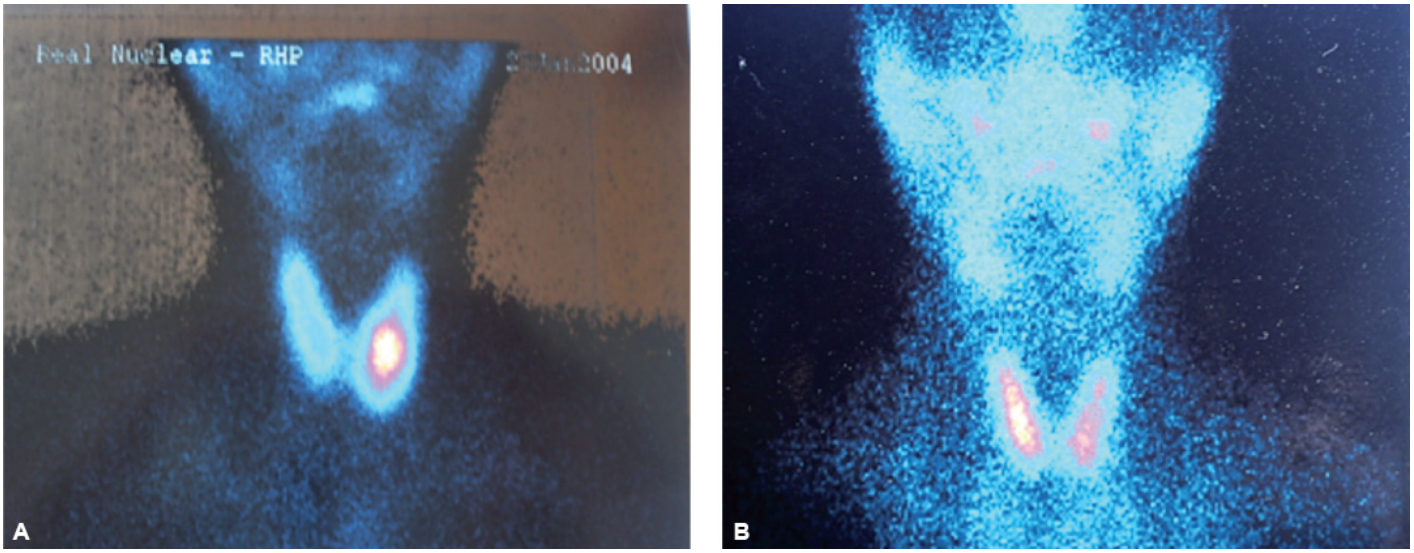


Figura 31.6 Bócio nodular tóxico em mulher de 24 anos, antes (**A**) e 6 meses depois (**B**) da terapia com 20 mCi de ^{131}I. Notar a recuperação funcional da glândula, com captação bilateral e homogênea do ^{99m}Tc-pertecnetato.

Entre 684 pacientes com AT tratados com RAI, a prevalência de hipotireoidismo (subclínico e franco) foi de 7,6% em 1 ano, 28% em 5 anos, 46% em 10 anos e 60% em 20 anos.[42]

A DG pode se desenvolver em até 5% dos pacientes com BNT submetidos ao RAI.[10,43-45]Esses pacientes desenvolvem piora do hipertireoidismo dentro de alguns meses da radioiodoterapia, com o desenvolvimento de anticorpos antirreceptor

do TSH (TRAb). Alguns autores estimam ser esse risco 10 vezes maior nos pacientes positivos para os anticorpos antitireoperoxidase.[46] Entre os vários mecanismos fisiopatológicos sugeridos para explicar o desenvolvimento do hipertireoidismo autoimune após o RAI incluem-se aumento nas imunoglobulinas estimuladoras da tireoide na circulação e comprometimento do equilíbrio imunológico induzido por radiação entre os linfócitos T *helper* e supressores.[44-46]

Cirurgia

As principais vantagens da cirurgia em relação ao RAI incluem controle mais rápido do hipertireoidismo, maior resolução de sintomas compressivos e possibilidade de ressecção de lesão potencialmente maligna.[4,10,18,47]

A tireoidectomia total ou quase total é o procedimento recomendado para pacientes com BMNT. Já em pacientes com AT, recomenda-se lobectomia ipsilateral com ou sem istmectomia. Em ambos os casos, o hipertireoidismo deve ser previamente controlado com DAT, antes da realização de qualquer procedimento cirúrgico.[10,18,21]

■ *Eficácia e segurança*

Para pacientes com BMNT, o risco de falha pela cirurgia é inferior a 1%,[14,33,47] comparado ao risco de falha terapêutica de até 20% observado após uma única dose de iodo radioativo.[10,33,37]O eutireoidismo é atingido dentro de alguns dias após a cirurgia, sendo esse período habitualmente não inferior a 4 semanas com o RAI.[33,42] Outra vantagem da cirurgia é a resolução dos sintomas compressivos em todos os pacientes com bócios volumosos,[10,21,33] o que é observado em menos de 50% pacientes tratados com RAI.[10,33] Contudo, o risco de hipotireoidismo é de 100% após tireoidectomia total ou quase total.[10,33,46,47] Em pacientes com AT, o risco de falha terapêutica após ressecção do nódulo (lobectomia com ou sem istmectomia) é inferior a 1%, e o risco de hipotireoidismo varia entre 2 e 3%.[4,33,46-48] As possíveis complicações da tireoidectomia total incluem hipoparatireoidismo permanente (< 2%) e lesão do nervo laríngeo recorrente (< 2%).[46-48] Este risco é menor para a ressecção de AT com lobectomia.[33,47]

Injeção percutânea de etanol e novas perspectivas terapêuticas

Algumas modalidades de tratamento podem ser consideradas em casos de contraindicação ou recusa do paciente à cirurgia e ao iodo radioativo, desde que haja disponibilidade de centros habilitados em tais procedimentos.[10,18] A injeção percutânea de etanol (Figura 31.7) é uma opção de tratamento para nódulos císticos e autônomos. A maioria dos pacientes relata dor leve/moderada com o procedimento, que costuma ser bem tolerado, seguro, eficaz e com baixo custo.[49-52] Contudo, sua eficácia é limitada para nódulos sólidos.[10] Nestes casos, pode-se considerar a ablação percutânea com *laser* ou radiofrequência.[53-55]

Figura 31.7 Injeção percutânea de etanol guiada por ecografia.

▸ **Resumo**

O bócio nodular tóxico (BNT), representado pelo bócio multinodular tóxico (BMNT) e pelo adenoma tóxico (AT), predomina em áreas com carência de iodo na dieta, nas quais podem corresponder a mais de 30% dos casos de hipertireoidismo. O BMNT é, na maioria das vezes, uma complicação tardia do bócio multinodular atóxico (BMNA). Tem predominância no sexo feminino e ocorre em pacientes com mais de 50 anos de idade, mais caracteristicamente naqueles com histórico de BMNA há vários anos. O AT pode manifestar-se em qualquer idade, mas em geral afeta indivíduos mais jovens quando comparado ao BMNT, tipicamente na 3ª ou 4ª década de vida. Cirurgia e radioiodoterapia são os tratamentos definitivos do BNT, sendo a tireoidectomia considerada a opção de escolha pela diretriz brasileira. Já as diretrizes da American Thyroid Association recomendam que sejam considerados fatores clínicos e demográficos, bem como a preferência do paciente, na escolha do tratamento. Injeção percutânea de etanol e ablação percutânea com *laser* ou radiofrequência são alternativas para casos selecionados. O uso prolongado de metimazol pode também ser considerado em pacientes com contraindicação para cirurgia e radioiodoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. Endocr Rev. 2005; 26:504-24.
2. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016; 388:906-18.
3. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H et al. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutl and Denmark and Iceland. J Intern Med. 1991; 229:415-20.
4. Kang AS, Grant CS, Thompson GB et al. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. Surgery. 2002; 132:916-23.
5. Kopp P. Thyrotoxicosis of other etiologies. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2010.
6. Hay I, Morris J. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). Werner and Ingbar's the thyroid. 7. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. pp. 566-72.
7. Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol. 1995; 132:546-9.
8. Kleinau G, Biebermann H. Constitutive activities in the thyrotropin receptor: regulation and significance. Adv Pharmacol. 2014; 70:81-119.
9. Arturi F, Scarpelli D, Coco A et al. Thyrotropin receptor mutations and thyroid hyperfunctioning adenomas ten years after their first discovery: unresolved questions. Thyroid. 2003; 13:341-3.
10. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016; 26:1343-421.
11. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. Lancet. 2012; 379:1155-66.
12. Krohn K, Paschke R. Somatic mutations in thyroid nodular disease. Mol Genet Metab. 2002; 75:202-8.
13. Palos-Paz F, Perez-Guerra O, Cameselle-Teijeiro J et al. Prevalence of mutations in TSHR, GNAS, PRKAR1A and RAS genes in a large series of toxic thyroid adenomas from Galicia, an iodine – deficient area in NW Spain. Eur J Endocrinol. 2008; 159:623-31.
14. Corvilain B. The natural history of thyroid autonomy and hot nodules. Ann Endocrinol (Paris). 2003; 64:17-22.
15. Belfiore A, Sava L, Runello F et al. Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 56:283-7.
16. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 50:1089-93.
17. Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:240-64.
18. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:205-32.
19. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. J Postgrad Med. 2007; 53:157-60.
20. Tam AA, Ozdemir D, Alkan A et al. Toxic nodular goiter and thyroid cancer: Is hyperthyroidism protective against thyroid cancer? Surgery. 2019; 166:356-61.
21. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter: toxic adenoma and toxic multinodular goiter. Endocrinol Metab Clin N Am. 1998; 27:151-68.
22. Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4:70-1.
23. Joven MH, Anderson RJ. Marine-Lenhart syndrome. Endocrine. 2015; 49:570-1.
24. Neuman D, Kuker R, Vendrame F. Marine-Lenhart syndrome: case report, diagnosis, and management. Case Rep Endocrinol. 2018; 24:3268010.
25. Giuffrida G, Giovinazzo S, Certo R et al. An uncommon case of Marine-Lenhart syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:398-401.
26. Cansu GB, Taşkıran B, Bahçeci T. Thyroid hemiagenesis associated with Graves' disease: a case report and review of the literature. Acta Endocrinol (Buchar). 2017; 13:342-8.
27. Donangelo I, Suh SY. Subclinical hyperthyroidism: when to consider treatment. Am Fam Physician. 2017; 95:710-6.

28. Portefield Jr. JR, Thompson GB, Farley DR et al. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease). World J Surg. 2008; 32:1278-84.
29. Hegedus L. Treatmentof Graves' hyperthyroidism: evidence based and emerging modalities. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009; 38:355-71.
30. Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. Nucl Med Commun. 2009; 30:169-75.
31. Graf H, Pacini F, Pinchera A et al. Modified-release recombinant human TSH (MRrhTSH) augments the effect of 131I therapy in benign multinodular goiter: results from a multicenter international, randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1368-76.
32. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev. 2003; 24:102-32.
33. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA Treatment of patients with toxic multinodular goiter. Thyroid. 1998; 8:277-82.
34. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P et al. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. Arch Intern Med. 1999; 159:1364-8.
35. Erkan ME, Demirin H, Asik M et al. Efficiency of radioactive I-131 therapy in geriatric patients with toxic nodular goiter. Aging Clin Exp Res. 2012; 24:714-7.
36. Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2015; 26:1-133.
37. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG et al. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50:197-202.
38. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. Thyroid. 2004; 14:933-45.
39. Tarantini B, Ciuoli C, Di Cairano G et AC. Effectiveness of radioiodine (131-I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. J Endocrinol Invest. 2006; 29:594-8.
40. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S et al. Iodine isotope ^{131}I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2012; 15:7-13.
41. Holm LE, Lundell G, Israelsson A et al. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. J Nucl Med. 1982; 23:103-7.
42. Ceccarelli C, Bencivelli W, Viti P et al. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 62:331-5.
43. Meller J, Siefker U, Hamann A et al. Incidence of radioiodine induced Graves' disease in patients with multinodular toxic goiter. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006; 114:235-9.
44. Nygaard B, Faber J, Veje A et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ^{131}I therapy. Thyroid. 1999; 9:477-81.
45. Yürekli Y, Cengiz A, Güney E. Graves disease induced by radioiodine therapy for toxic nodular goiter: a case report. Mol Imaging Radionucl Ther. 2015; 24:135-7.
46. Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M et al. Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. Thyroid. 2006; 16:281-8.
47. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting na important decision. A cost-effectiveness analysis. Thyroid. 2004; 14:933-45.
48. Wahl RA, Rimpl I, Saalabian S et al. Differentiated operative therapy of thyroid autonomy (Plummer's disease). Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998; 106(Suppl 4):S78-84.
49. Lippi F, Ferrari C, Manetti L et al. Treatment of solitary authonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of na Italian multicenter study. The Multicenter Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:3261-4.
50. Braga-Basaria M, Trippia MA, Stolf AR et al. Treatment of autonomous and cystic thyroid nodules with intranodular ethanol injection. Rev Assoc Med Bras. 2002; 48:335-40.
51. Perez CL, Fighera TM, Miasaki F et al. Evaluation of percutaneous ethanol injections in benign thyroid nodules. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:912-7.
52. Tarantino L, Francica G, Sordelli I et al. Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodules: long-term follow-up in 125 patients. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190:800-8.
53. Dossing H, Bennebaek FN, Karstrup S et al. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation – initial experience. Radiology. 2002; 225:53-7.
54. Papini E, Guglielmi R, Bizarri G et al. Ultrasound-guided laser termal ablation for treatment of benignt hyroid nodules. Endocr Pract. 2004; 10:276-83.
55. Cesareo R, Palermo A, Benvenuto D et al. Efficacy of radiofrequency ablation in autonomous functioning thyroid nodules. a systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord. 2019; 20:37-44.

32

Manejo da Disfunção Tireoidiana Subclínica

José Augusto Sgarbi • Laura Sterian Ward

INTRODUÇÃO

A disfunção tireoidiana subclínica (DTS) é definida bioquimicamente por concentrações séricas do hormônio tireoestimulante (TSH) fora de seus valores de referência normais (VRN), na presença de concentrações normais dos hormônios tireoidianos. Tanto o hipotireoidismo subclínico (hipoS) quanto o hipertireoidismo subclínico (hiperS) são relativamente frequentes na população geral[1] e usualmente assintomáticos.[1,2] Contudo, se não diagnosticados e adequadamente tratados, podem se associar com desfechos desfavoráveis, particularmente para o sistema cardiovascular.[2-4]

Apesar de avanços no entendimento sobre o significado clínico da DTS, há escassos estudos randomizados sobre os benefícios de seu tratamento,[5,6] o qual permanece controverso na literatura e baseado em evidências de associação com o risco e em fatores contextuais específicos de cada paciente.[7]

Neste capítulo, revisamos objetivamente o significado clínico, a abordagem diagnóstica e terapêutica da DTS.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O hipoS, também conhecido como disfunção tireoidiana mínima, é definido por níveis séricos elevados do TSH na presença de concentrações normais do T_4 livre (FT_4).[2-4] De acordo com sua evolução, o hipoS pode ser classificado em permanente, se as alterações laboratoriais forem persistentes por pelo menos 6 meses ou transitórias.[2-4] Com relação a sua gravidade, o hipoS pode ser classificado de acordo com os níveis do TSH em: grau I, TSH 4,5 a 9,9 mU/ℓ ou grau II, TSH ≥ 10 mU/ℓ (Quadro 32.1).[2]

Epidemiologia

O hipoS é a disfunção tireoidiana mais comum na população geral, com prevalência global estimada de até 10%.[1] Nos EUA, a prevalência foi estimada entre 4,3 e 9,5% da população geral, enquanto na Europa, em torno de 6,7%.[1] O Brasil, com prevalência estimada de 5,4%[8] a 9%,[9] tem sido considerado um dos países com maior prevalência de hipoS no mundo.[1] Em geral, o hipoS é mais comum em regiões suficientes em iodo, no sexo feminino, em caucasianos e em idosos.[1]

História natural

O curso natural do hipoS é variável, podendo progredir ao hipotireoidismo franco (hipoF), manter-se em hipoS por período longo ou regredir espontaneamente ao eutireoidismo, dependendo de características individuais e da população.[2-4] Em um estudo de comunidade, aproximadamente 50% dos participantes tiveram normalização dos níveis séricos do TSH em uma segunda determinação, mostrando o caráter transitório da sua elevação.[10]

Em 20 anos de seguimento da coorte de Whickham, a taxa anual de progressão ao hipoF foi 4,3% para indivíduos com níveis do TSH sérico > 6,0 mU/ℓ e anticorpos antitireoidianos (AAT) positivos; 2,6% se TSH > 6,0 mU/ℓ e AAT negativos e de 2,1% se TSH normal e AAT positivos. Ao final do seguimento, 55% dos indivíduos com TSH > 6,0 mU/ℓ e AAT positivos na avaliação basal progrediram ao hipoF, contra apenas 33 e 27% daquelas com aumento isolado do TSH ou de AAT positivos, respectivamente.[11]

Quadro 32.1 Classificação e características bioquímicas das doenças tireoidianas subclínicas.

Condição	Níveis de TSH	Hormônios tireoidianos	Comentários
Eutireoidismo	0,4 a 4,5 mU/ℓ	VRN	–
Hipotireoidismo subclínico	> 4,5	VRN	Determinação do T3 é desnecessária
• Grau 1	4,5 a 9,9 mU/ℓ	VRN	
• Grau 2	≥ 10 mU/ℓ	VRN	
Hipertireoidismo subclínico	< 0,45 mU/ℓ	VRN	Determinação do T3 é obrigatória
• Grau 1	0,1 a 0,44 mU/ℓ	VRN	
• Grau 2	< 0,1 mU/ℓ	VRN	

VRN: valores de referência normais.

Em outro estudo prospectivo observacional incluindo 107 pacientes > 55 anos de idade com hipoS, 28 (26,8%) pacientes progrediram ao hipoF, 40 (37,4%) persistiram em hipoS e 39 (36,4%) regrediram espontaneamente ao eutireoidismo. A incidência de hipoF foi de 1,76%, 19,7% e de 73,5% para pacientes com níveis de TSH sérico < 10 mU/ℓ, de 10 a 14,9 mU/ℓ e de 15 a 19,9 mU/ℓ, respectivamente.[12]

Em idosos, a persistência em hipoS pode ser longa (50 a 76%) e a progressão ao hipoF é mais provável em pacientes com níveis de TSH > 10 mU/ℓ.[1-3] Em crianças e adolescentes, o curso natural do hipoS não é bem conhecido, mas em uma revisão sistemática, 10,75% dos participantes progrediram ao hipoF, 50,9% persistiram em hipoS e 38,7% retornaram ao eutireoidismo. Valores de TSH > 7,5 mU/ℓ, presença de bócio e AAT positivo foram fatores preditores da progressão ao hipoF.[13]

Um estudo brasileiro mostrou que, em pacientes com hipoS e AAT negativos, aspectos ultrassonográficos compatíveis com tireoidite autoimune, caracterizados por hipoecogenicidade e ecotextura heterogênea difusa, associaram-se com maior risco de evolução ao hipoF durante 3 anos de acompanhamento.[14]

Coletivamente, os dados sugerem que autoimunidade tireoidiana e níveis de TSH > 10 mU/ℓ constituem-se nos principais preditores associados à progressão ao hipoF.

Diagnóstico

O diagnóstico do hipoS é determinado pela presença de concentrações elevadas do TSH sérico e normais do FT_4; a determinação do T_3 ou T_3 livre é desnecessária. Condições não tireoidianas que podem cursar com elevação do TSH devem ser excluídas, como o envelhecimento, a obesidade e a síndrome do eutireóideo doente (Quadro 32.2).[2-4] Em pacientes idosos ou obesos, o diagnóstico pode representar um desafio clínico. Sabe-se que os VRN do TSH aumentam com a idade.[15] Em um estudo brasileiro os VRN para TSH foram de 0,4 a 4,3 mU/ℓ; 0,4 a 5,8 mU/ℓ e de 0,4 a 6,7 mU/ℓ para as faixas etárias de 20 a 59 anos, 60 a 79 anos e > 80 anos, respectivamente.[16] Além disso, o aumento leve dos níveis do TSH (< 10 mU/ℓ) associou-se com maior expectativa de vida em octogenários,[17] sugerindo um mecanismo adaptativo fisiológico de proteção associado ao envelhecimento. Assim, o diagnóstico de hipoS em idosos deve levar em consideração o VRN local para a faixa etária.

Níveis elevados do TSH em pacientes com obesidade grave (IMC ≥ 40 kg/m^2) devem ser analisados com cautela. A hiperleptinemia associada à obesidade pode estimular a secreção do TSH por ação direta sobre os neurônios hipotalâmicos secretores do hormônio estimulador da tirotrofina (TRH). Assim, concentrações levemente aumentadas de TSH (< 10 mU/ℓ) no obeso grave podem não representar disfunção tireoidiana. A presença de AAT positivo e níveis de TSH > 10 mU/ℓ sugerem hipoS, enquanto AAT negativo e TSH < 10 mU/ℓ podem representar um aumento de TSH associado à hiperleptinemia.[18]

Pacientes criticamente enfermos podem cursar com alterações na função tireoidiana caracterizada por níveis baixos do T_3, altos do rT_3 e inapropriadamente normais ou baixos do TSH, condição conhecida como síndrome do T_3 baixo ou do eutireóideo doente. Na fase de recuperação, os níveis do TSH sérico podem elevar-se, em geral não superiores a 10 mU/ℓ. Em tais circunstâncias, a investigação de doença tireoidiana deve ser evitada e solicitada apenas se a doença tireoidiana for fortemente suspeita. Outras causas menos comuns de elevação do TSH na ausência de doença tireoidiana são mostradas no Quadro 32.2.[2-4]

Quadro 32.2 Causas de hormônio tireoestimulante (TSH) elevado.

Causas tireoidianas

- Tireoidites autoimunes
- Tireoidites aguda ou subaguda
- Tireoidite de Riedel
- Lobectomia tireoidiana
- Tratamento do hipertireoidismo com radioiodo
- Radioterapia externa da região cervical
- Tratamento inadequado do hipotireoidismo franco
- Induzido por fármacos (amiodarona, lítio, interferon-α, inibidores da tirosinoquinase, inibidores de *checkpoints* imunes

Causas não tireoidianas

- Envelhecimento
- Obesidade
- Síndrome do eutireóideo doente
- Doença de Addison não tratada
- Anticorpos heterófilos anti-TSH
- Macro-TSH
- Síndromes de resistência ao hormônio tireoidiano

Causas de elevação transitória do TSH

- Recuperação das tireoidites (qualquer etiologia)
- Recuperação da síndrome do eutireóideo doente
- Interrupção de tratamento crônico com levotiroxina em paciente eutireóideo
- Tratamento do hipertireoidismo com radioiodo

O hipoS é transitório em aproximadamente 50% dos pacientes.[10] Entre as principais causas (ver Quadro 32.2), incluem-se fase de recuperação das tireoidites, iodoterapia no tratamento da doença de Graves (DG), síndrome do eutireóideo doente, entre outras.[2-4] Apenas o hipoS persistente, definido pela manutenção das alterações laboratoriais por período de 3 a 6 meses, deve ser considerado para o tratamento. Assim, o primeiro passo na abordagem diagnóstica do paciente com elevação do TSH é a repetição do TSH em 3 a 6 meses (Quadro 32.3).[19]

Significado clínico

O hipoS tem sido classificado, de acordo com os valores de TSH, em grau I (TSH 4,5 a 9,9 mU/ℓ) e grau II (TSH ≥ 10 mU/ℓ) (ver Quadro 32.1). Pacientes com hipoS grau I geralmente são assintomáticos, têm menor progressão ao hipoF e a desfechos cardiovasculares em comparação aos com hipoS grau II.[2]

■ Qualidade de vida

A associação do hipoS com as manifestações clínicas clássicas do hipotireoidismo, alterações da função cognitiva e piora da qualidade de vida é controversa.[2-4] Uma revisão sistemática encontrou associação significativa entre hipoS e alterações da função cognitiva em participantes com idade < 75 anos, mas não naqueles com idade > 75 anos.[20] No entanto, outra revisão sistemática não encontrou melhora nos sintomas após tratamento do hipoS com levotiroxina.[21] Em idosos, em um estudo randomizado incluindo 737 participantes com hipoS, o tratamento com levotiroxina não se associou a qualquer benefício nas manifestações clínicas, qualidade de vida e sintomas psiquiátricos.[22]

Quadro 32.3 Abordagem diagnóstica do paciente com hormônio tireoestimulante (TSH) elevado.

1. Excluir causas transitórias
2. Excluir causas não tireoidianas
3. Confirmar o hipotireoidismo subclínico persistente
4. Considerar o tratamento

Dados sobre associação do hipoS com a depressão também são conflitantes na literatura. Um estudo brasileiro encontrou frequência significativamente elevada de sintomas psiquiátricos e neuromusculares em pacientes com hipoS comparados aos controles, com melhora após tratamento com levotiroxina,[23] enquanto em outros estudos nenhuma associação significativa foi observada.[24]

Assim, não há evidência conclusiva da associação do hipoS com as manifestações clínicas do hipotireoidismo, a piora da qualidade de vida e os transtornos psiquiátricos, assim como com os benefícios do tratamento.

■ Dislipidemia e síndrome metabólica

Os hormônios tireoidianos exercem efeitos fisiológicos importantes no metabolismo lipídico, tais como *upregulation* ("regulação para cima") dos receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDL), estimulação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), ativação da lipase lipoproteica e da lipase hepática, além da inibição da oxidação da LDL. O conjunto dessas ações resulta na redução do colesterol sérico. Assim, o hipoF associa-se com aumento do colesterol total e do colesterol da LDL (LDL-c) em virtude da redução da degradação de lipoproteínas.[25] Alterações similares têm sido relatadas no hipoS, particularmente de grau II.[25,26] Da mesma forma, estudos randomizados duplos-cegos observaram um efeito favorável do tratamento do hipoS com levotiroxina sobre o perfil lipídico.[27,28] Uma metanálise incluindo 940 participantes de 12 estudos randomizados encontrou efeitos benéficos claros do tratamento com levotiroxina no perfil lipídico de paciente com hipoS grau II.[29]

Especula-se associação do hipoS com a síndrome metabólica, mas os resultados entre os estudos são divergentes. Entre os potenciais mecanismos de conexão incluem-se os efeitos dos hormônios tireoidianos no metabolismo glicídico e lipídico, gasto energético e peso corporal, além de resistência insulínica.[30]

Em resumo, há evidências claras de associação do hipoS grau II com piora do perfil lipídico e de efeitos benéficos do seu tratamento com levotiroxina, mas a associação entre hipoS e síndrome metabólica permanece incerta.

■ Risco cardiovascular e mortalidade

O hipoF associa-se com redução da contratilidade cardíaca, aumento da resistência vascular periférica, hipertensão arterial diastólica, bradicardia, dilatação das câmaras cardíacas, derrame pericárdico, insuficiência cardíaca (IC) e maior risco de mortalidade. Todas essas anormalidades são reversíveis após obtenção do estado de eutireoidismo sob tratamento com levotiroxina.[31] De forma similar, o hipoS também tem sido associado com anormalidades cardiovasculares, tais como hipertensão arterial diastólica, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica, aterosclerose, disfunção endotelial, doença arterial coronariana (DAC) e IC.[32]

Os mecanismos envolvidos nessas alterações são complexos. Os hormônios tireoidianos exercem efeitos marcantes no sistema cardiovascular, como na regulação positiva do gene da miosina de cadeia pesada-alfa (α-MHC), principal miosina cardíaca contrátil, e do gene Ca^{++}-ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA2), responsável pela remoção de íons Ca^{++}, com efeito na contração e relaxamento musculares. Por outro lado, regulam negativamente o gene da fosfolambam, proteína inibidora do SERCA2 do músculo cardíaco.[31,32]

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é a anormalidade cardíaca mais comum no hipoS; caracteriza-se por relaxamento lento do miocárdio e prejuízo do enchimento ventricular precoce, tanto em repouso como após o exercício. A deficiência do hormônio tireoidiano causa redução na internalização de cálcio no miócito, estimula a transcrição de β-miosina e diminui a transcrição da a-miosina, com consequente redução na capacidade contrátil do miócito e atrofia cardíaca.[33] Esse mecanismo, associado a prejuízos das funções sistólica e diastólica, aumento da resistência vascular periférica e hipertensão diastólica, poderia explicar o maior risco de IC no hipoS grau II, principalmente em idosos.[34] O hipoS persistente também parece impactar o risco de hospitalização e morte em pacientes com IC comparados aos controles em eutireoidismo.[35]

Em metanálise envolvendo mais de 55 mil participantes de 11 estudos prospectivos, o risco de eventos não fatais de DAC foi quase duas vezes maior em participantes com hipoS grau II em comparação aos em eutireoidismo, enquanto o risco de eventos fatais de DAC foi cerca de 1,5 vez maior em hipoS tanto grau I (com TSH > 7 mU/ℓ) quanto grau II.[36] Uma metanálise posterior incluindo mais de 555 mil participantes de 35 estudos prospectivos confirmou esses dados, particularmente nos participantes < 65 anos de idade e com elevado risco cardiovascular.[37] Outra metanálise de estudos prospectivos associou o hipoS com maior risco de eventos fatais e não fatais de acidente vascular cerebral (AVC) nos participantes < 65 anos de idade.[38]

Os efeitos prejudiciais do hipoS sobre o risco cardiovascular e mortalidade parecem ser dependentes da idade, limitando-se a indivíduos < 65 anos de idade.[37,39] Em um estudo populacional em octogenários, níveis elevados do TSH sérico (até 10 mU/ℓ) associaram-se com maior taxa de sobrevivência em 4 anos de seguimento.[17] Além disso, uma análise retrospectiva do Reino Unido mostrou que pacientes com hipoS < 70 anos de idade tratados com levotiroxina tiveram redução do risco cardiovascular, comparados aos não tratados, enquanto nenhum benefício foi encontrado nos pacientes > 70 anos.[40] Especula-se que o aumento do TSH em idosos possa não refletir uma diminuição da função tireoidiana, mas, sim, um mecanismo adaptativo de proteção ao envelhecimento. Assim, os critérios de definição de hipoS em idosos devem levar em consideração os valores de referência para o TSH específicos para a idade.[15,16]

O Quadro 32.4 resume as principais evidências sobre o significado clínico do hipoS.

Quadro 32.4 Resumo das evidências do significado clínico do hipotireoidismo subclínico.

	Força de associação		Benefício do tratamento
	TSH = 4,5 a 9,9 mU/ℓ	TSH ≥ 10 mU/ℓ	
Qualidade de vida	Insuficiente	Insuficiente	Fraca
Dislipidemia	Fraca	Forte	Forte (≥ 10 mU/ℓ)
Síndrome metabólica	Fraca	Fraca	Sem evidência
Doença arterial coronariana	Forte (> 7 mU/ℓ)	Forte	Sem evidência
Acidente vascular cerebral	Fraca	Fraca	Sem evidência
Morte cardiovascular	Forte (> 7 mU/ℓ)	Forte	Sem evidência
	Fraca	Forte	Sem evidência

Morte por todas as causas			

Tratamento

A despeito do acúmulo de evidências da associação do hipoS com desfechos cardiovasculares desfavoráveis, seu tratamento permanece incerto e ainda controverso. Não há estudo randomizado suficientemente forte sobre os benefícios do tratamento do hipoS.[2,4,7] Uma metanálise[41] incluindo 2.192 pacientes de 21 estudos randomizados encontrou nenhum ou poucos benefícios do tratamento do hipoS em qualquer desfecho, resultando em recomendação de tratamento apenas para pacientes muito sintomáticos ou com níveis de TSH ≥ 20 mU/ℓ.[5]Tal recomendação é controversa, porque uma proporção significativa dos participantes incluídos na metanálise tinha hipoS grau I, com níveis basais medianos de TSH de 6,4 mU/ℓ. Como discutido anteriormente, uma elevação moderada do TSH (< 10 mU/ℓ) em idosos parece ser um efeito fisiológico de proteção ao envelhecimento e não representar disfunção tireoidiana.

Assim, a decisão de tratar ou não um paciente é baseada nos riscos do não tratamento e deve levar em conta, além das diretrizes disponíveis,[9,42,43] fatores específicos inerentes a cada paciente, como idade, intensidade da doença, manifestações clínicas, qualidade de vida, presença de comorbidades, risco cardiovascular, preferências do paciente e o julgamento clínico individual.[7]

O tratamento do hipoS deve ser considerado apenas para os pacientes com doença persistente e após exclusão de causas não tireoidianas do TSH (ver Quadro 32.2).

Dois aspectos são norteadores no processo de decisão: a idade do paciente e o valor do TSH (Quadro 32.5).[19] No hipoS grau II, o tratamento é recomendado para todos pacientes em virtude do maior risco de progressão ao hipoF e de morbimortalidade cardiovascular, particularmente aqueles com idade inferior a 65 a 70 anos.[19,42,43] Para pacientes com idade superior a 65 a 70 anos, o tratamento é mais controverso. Não há associação clara do hipoS com piora da qualidade de vida, sintomas neuropsiquiátricos, desfechos cardiovasculares e de mortalidade em idosos. Ademais, nenhum estudo randomizado mostrou qualquer benefício do tratamento. Assim, o tratamento do hipoS em pacientes ≥ 65 anos de idade deve ser considerado apenas quando TSH ≥ 10 mU/ℓ e na dependência de características individuais, como a presença de comorbidades ou de risco cardiovascular elevado.[2,4,19,43]

Em geral, nenhum tratamento é recomendado para pacientes com hipoS grau I. Entretanto, o tratamento pode ser considerado aos pacientes ≤ 65 anos de idade com TSH sérico ≥ 7 mU/ℓ, na presença de doença cardiovascular preexistente ou de risco cardiovascular elevado, em virtude da associação do hipoS grau I e níveis de TSH ≥ 7 mU/ℓ com maior risco de incidência e morte por DAC ou AVC.[19,36,43] O tratamento pode ainda ser considerado em pacientes com risco de progressão ao hipoF (sexo feminino, aumento progressivo do TSH e AAT positivos (ou ultrassonografia típica de autoimunidade). Em pacientes com manifestações clínicas associadas ao hipotireoidismo, um teste terapêutico com levotiroxina pode ser útil. Se não houver melhora após normalização laboratorial por pelo menos 3 meses, o tratamento deverá ser interrompido.[19]

Quadro 32.5 Tratamento do hipotireoidismo subclínico.

Hipotireoidismo subclínico	< 65 anos de idade	≥ 65 anos de idade
Grau I (TSH 4,5 a 9,9 mU/ℓ)		
• TSH 4,5 a 6,9 mU/ℓ	Não tratar pacientes assintomáticos Considerar tratar: • Pacientes sintomáticos (teste terapêutico com levotiroxina) • Risco de progressão ao hipoF (aTPO positivo e aumento progressivo do TSH)	Não tratar

• TSH 7,0 a 9,9 mU/ℓ	Considerar tratar: • Pacientes sintomáticos • Risco de progressão ao hipoF • DCV preexistente • Risco cardiovascular elevado	Não tratar
Grau II (TSH ≥ 10 mU/ℓ)	Tratar	Tratar

aTPO: anticorpo antitireoperoxidase; hipoF: hipotireoidismo franco; DCV: doença cardiovascular. Adaptado de Sgarbi et al., 2013.[19]

O tratamento do hipoS deve seguir os mesmos princípios do tratamento do hipoF. A medicação de escolha é a levotiroxina, em dose única diária, ingerida com água pelo menos 30 a 60 minutos antes do desjejum. Em geral, a dose inicial utilizada é não superior a 50 µg/dia. Não há qualquer evidência para o tratamento combinado de levotiroxina com tri-iodotironina. Pacientes com hipoS persistente não tratados devem manter seguimento ambulatorial semestral ou anual.[2-4,19,42,43]

A Figura 32.1 mostra um fluxograma do manejo do hipoS.

HIPERTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

Definição

O hipertireoidismo subclínico (hiperS) é definido bioquimicamente pela presença de níveis de TSH sérico abaixo da faixa inferior de referência, em face de concentrações normais dos hormônios tireoidianos.[44] Pode ser de origem "exógena" ou "endógena". O hiperS exógeno ocorre pelo uso de doses excessivas de levotiroxina no tratamento do hipotireoidismo, câncer de tireoide avançado ou pelo uso indevido para o tratamento da obesidade. O hiperS endógeno ocorre quando o excesso relativo de hormônios tireoidianos tem origem primária tireoidiana, pela liberação de hormônios tireoidianos previamente armazenados em processos destrutivos (como ocorre nas tireoidites) ou por aumento da biossíntese e secreção de hormônios tireoidianos. Na primeira condição temos um quadro de tireotoxicose, enquanto na última há um hipertireoidismo "verdadeiro".[44-46]

O hiperS pode ser classificado em duas categorias (ver Quadro 32.1) de acordo com os níveis de TSH, em grau I: níveis de TSH baixo, mas não suprimido (0,1 a 0,44 mU/ℓ) e grau 2: níveis de TSH suprimido (< 0,1 mU/ℓ).[45]

Epidemiologia

A prevalência do hiperS endógeno varia de acordo com valor de corte do TSH usado na definição, conteúdo de iodo na dieta, sexo, idade e etnia. Em países ocidentais suficientes em iodo, a prevalência geralmente não excede 1 a 2%. No clássico estudo de Whickham, a prevalência foi de 4,3% na amostra total, mas de apenas 0,6% entre os participantes não medicados com levotiroxina. Em países considerados insuficientes em iodo, a prevalência do hiperS é maior, variando de 2 a 15% em comparação às regiões com ingestão normal do iodo.[1]No Brasil, a prevalência de hiperS é relativamente elevada, variando de 1,3 a 6,2%.[9] Na maioria dos estudos populacionais, a prevalência do hiperS foi maior no sexo feminino e em idosos, bem como inversamente proporcional ao conteúdo de iodo na dieta.[1]

Etiologia

As causas do hiperS (Quadro 32.6) são as mesmas do hipertireoidismo franco (hiperF).[44-46] O hiperS exógeno é frequente entre pacientes com hipotireoidismo em uso de levotiroxina, podendo variar de 13 a 20%.[47]

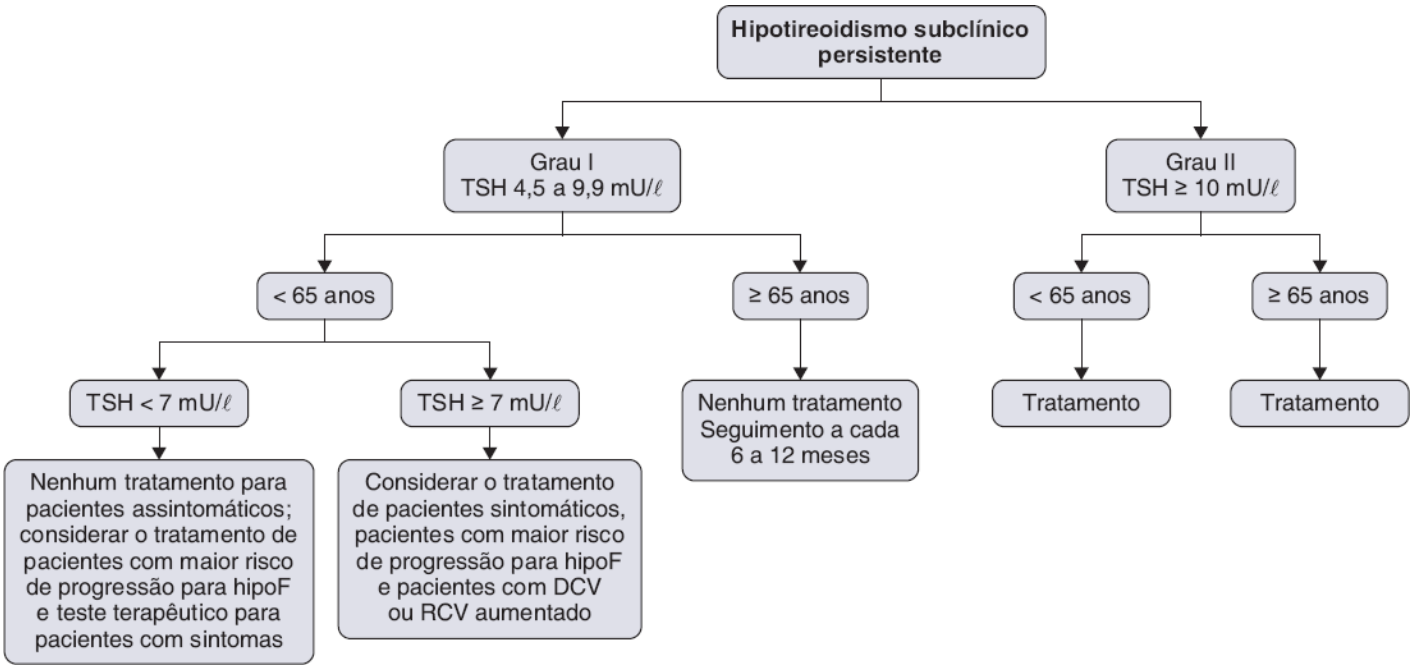


Figura 32.1 Fluxograma para o manejo do hipotireoidismo subclínico. TSH: hormônio tireoestimulante; hipoF: hipotireoidismo franco; DCV: doença cardiovascular; RCV: risco cardiovascular. (Adaptada de Sgarbi et al., 2013.)[19]

As principais causas do hiperS endógeno[44-46] são DG, doença nodular autônoma da tireoide (adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico), tireoidites subagudas, indução por iodo ou por fármacos, como amiodarona (ver Quadro 32.6). A DG é a causa mais frequente (cerca de 40%) de hiperS endógeno em regiões suficientes em iodo, enquanto a doença nodular autônoma da tireoide é mais comum sob condições de insuficiência iódica.[1,45]

O hiperS é ainda classificado, de acordo com sua evolução, em persistente, quando as alterações laboratoriais permanecem inalteradas por ao menos 3 a 6 meses de acompanhamento, ou transitório, quando os níveis séricos do TSH retornam aos valores normais espontaneamente. Nenhum tratamento é necessário para as causas transitórias (ver Quadro 32.6).

História natural

O risco de progressão do hiperS ao hiperF é um dos parâmetros que devem ser analisados no processo de decisão sobre o tratamento do hiperS.

Em um estudo retrospectivo realizado com 323 pacientes (idade média, 71 anos) com hiperS endógeno, 11,8% progrediram ao hiperF, 31,6% reverteram ao eutireoidismo e 56,7% permaneceram em hiperS em 32 meses de seguimento.[48] Em outra análise retrospectiva em pacientes idosos, a taxa média de progressão anual ao hiperF foi de 9,7%.[49] Em uma coorte escocesa, envolvendo 2.024 participantes com hiperS, a taxa anual de progressão ao hiperF foi de 6,1%; 35,6% retornaram ao eutireoidismo e 63% persistiram em hiperS.[50] No Brasil, em um estudo prospectivo com 102 mulheres, 2,9% progrediram para o hiperF, 23,5% retornaram ao eutireoidismo e 69,5% persistiram em hiperS em 4 anos de seguimento.[51] Em comum, esses estudos mostraram que o melhor fator preditor de progressão ao hiperS foi o nível de TSH basal < 0,1 mU/ℓ.

Quadro 32.6 Causas de hipertireoidismo subclínico.

Hipertireoidismo subclínico endógeno

- Doença de Graves
- Adenoma tóxico
- Bócio multinodular tóxico
- Tireoidite subaguda
- Hipertireoidismo transitório da gestação

- Hipertireoidismo induzido por iodo
- Amiodarona

Hipertireoidismo subclínico exógeno

- Dose excessiva de levotiroxina no tratamento do hipotireoidismo
- Doses supressivas de levotiroxina no tratamento do câncer de tireoide
- Tireotoxicose factícia pelo uso inadvertido de levotiroxina e/ou tri-iodotironina

Alguns estudos sugerem que o curso natural do hiperS dependeria ainda da etiologia do hipertireoidismo e da idade do paciente, sendo frequentemente reversível ou ocasionalmente progressivo na DG e provavelmente persistente na doença nodular autônoma da tireoide e em idosos.[52,53]

Diagnóstico

Em pacientes com um resultado inicial de TSH baixo ou suprimido, sem evidências clínicas de tireotoxicose, uma segunda determinação do TSH associado às dosagens do FT_4 e T_3 (ou FT_3) deve ser programada para período de 3 a 6 meses, com objetivo de excluir causas transitórias da alteração do TSH (ver Quadro 32.6). A dosagem do T_3 é obrigatória para excluir a possibilidade de tireotoxicose por T_3.[45,46]

As formas persistentes (DG, adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico) podem oferecer maior grau de dificuldade na diferenciação diagnóstica, principalmente em pacientes idosos com bócios não palpáveis. Sinais característicos da orbitopatia, dermopatia ou acropatia de Graves estabelecem o diagnóstico clínico da doença DG. Na ausência dessas características, a presença do anticorpo antirreceptor do TSH (TRAb) é patognomônica da DG. A cintilografia de tireoide com captação de ^{131}I ou $^{99m}TcO_4$ (pertecnetato) é um método valioso para o diagnóstico etiológico do hiperS. A hipercaptação com distribuição difusa do radiotraçador é o aspecto típico da DG; o adenoma tóxico caracteriza-se pela imagem de nódulo único quente e o bócio multinodular tóxico por distribuição heterogênea do radiotraçador por áreas de hiper (quentes) e hipocaptação (frias). A presença de hipocaptação acentuada de iodo em paciente com hiperS sugere tireotoxicose sem hipertireoidismo, determinada pelas diversas formas de tireoidite destrutiva ou exposição excessiva ao iodo. Quando a cintilografia for contraindicada (gravidez, lactação, exposição recente ao iodo), o Doppler colorido da artéria tireoidiana pode ser útil no diagnóstico diferencial de tireotoxicose. O fluxo sanguíneo tireoidiano difusamente aumentado com pico de velocidade sistólica da artéria tireoidiana inferior (ou superior) > 40 cm/s é altamente sugestivo de DG.[49-51]

As causas exógenas e transitórias de hiperS (Quadro 32.7) são facilmente reconhecidas pela história clínica e exame físico cuidadoso. Após radioiodoterapia para tratamento do hipertireoidismo, alguns pacientes permanecem com supressão do TSH por período longo, a despeito da normalização dos hormônios tireoidianos.

Diagnóstico diferencial

O hiperS deve ser diferenciado de condições não tireoidianas, as quais podem cursar com alterações laboratoriais similares, como a síndrome do eutireóideo doente, supressão prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide após tratamento do hipertireoidismo, uso de fármacos (biotina, glicocorticoides, dopamina, dobutamina, anfetaminas e bromocriptina etc.), hipotireoidismo central, anticorpos heterófilos ao TSH ou outras situações que interfiram na secreção hipofisária do TSH. Em idosos, a concentração baixa do TSH pode ser fisiológica pela redução do *clearance* renal dos hormônios tireoidianos ou por alteração no *set point* hipofisário para secreção do TSH. Em pacientes hospitalizados criticamente enfermos, com doenças crônicas agudizadas ou em fase de convalescença, a interpretação dos testes de avaliação da função tireoidiana pode ser difícil, devendo-se evitar sua solicitação, exceto se a suspeita para disfunção tireoidiana for muito forte.[3,49-51]

Significado clínico

As consequências clínicas do hiperF na saúde geral do indivíduo, particularmente no sistema cardiovascular e esquelético, estão bem estabelecidas, mas o significado clínico de hiperS permanece incerto.[54] Um corpo crescente de evidências de alta qualidade têm associado o hiperS a um risco aumentado de DAC, fibrilação atrial, fraturas ósseas e menor expectativa

de vida. Menos consistentemente, hiperS tem sido associado a diminuição da qualidade de vida, comprometimento cognitivo e demência.[44-46]

Quadro 32.7 Diagnóstico diferencial do hipertireoidismo subclínico com outras causas de hormônio tireoestimulante (TSH) baixo.

Causas não tireoidianas

- Gravidez (1º trimestre)
- Síndrome do eutireóideo doente
- Retardo na recuperação de tireotrofos hipofisários após tratamento do hipertireoidismo
- Hipotireoidismo central
- Fármacos (biotina, glicocorticoides, dopamina, análogos de somatostatina, dobutamina, anfetaminas, bromocriptina etc.)
- Alteração fisiológica do TSH em idosos (redução do *clearance* renal de hormônios tireoidianos ou por alteração do *set point* hipofisário do TSH)
- Anticorpos heterófilos

Causas transitórias

- Síndrome do eutireóideo doente
- Dose excessiva de levotiroxina (tratamento do hipotireoidismo)
- Tireoidites subagudas (virais e autoimunes)
- Hipertireoidismo gestacional transitório
- Tratamento do hipertireoidismo com tionamida ou radioiodo
- Induzido pela administração ou ingestão recente de iodo
- Fármacos (amiodarona; interferon-α; inibidores de tirosinoquinase etc.)

■ *Sintomas e qualidade de vida*

O hiperS tem sido definido como uma condição assintomática; no entanto, em estudos utilizando índices clínicos específicos envolvendo pacientes jovens[55] e adultos de meia-idade,[56] o hiperS associou-se a manifestações clínicas de tireotoxicose. Por outro lado, em estudos na comunidade, os resultados são divergentes.[57,58]

Nos últimos anos, o hiperS tem sido associado a comprometimento cognitivo e demência em estudos populacionais em idosos,[59,60] inclusive no Brasil,[61] particularmente o hiperS grau II.[60] Esses dados foram confirmados em uma metanálise recente de estudos prospectivos envolvendo 16.805 participantes.[62]

Em resumo, não há evidências definitivas sobre a associação de hiperS com piora da qualidade de vida, mas há evidências de associação com comprometimento cognitivo e demência em idosos.

■ *Osteoporose e fraturas*

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o desenvolvimento do esqueleto e importantes reguladores da manutenção óssea em adultos, e o hiperF associa-se com perda da densidade mineral óssea (DMO), osteoporose e fraturas.[63] No hiperS, esses mesmos efeitos também têm sido relatados, particularmente em mulheres na pós-menopausa e em idosos.[3,44] Em duas metanálises, mulheres na pós-menopausa sob tratamento supressivo prolongado com levotiroxina tiveram perda significativa de DMO comparadas ao grupo controle.[64,65] Pacientes com hiperS endógeno[57] ou exógeno,[66] principalmente de grau II, tiveram maior risco de fratura osteoporótica comparados aos controles em eutireoidismo em 20 e 4,5 anos de seguimento, respectivamente.

Dados mais contundentes da associação do hiperS com maior risco de fraturas são provenientes de duas metanálises de coortes prospectivas, as quais mostraram maior risco de fraturas de quadril e por outras causas em pacientes com hiperS, particularmente em idosos e com hiperS grau II.[67-70]

Concluindo, há evidências robustas de associação do hiperS grau II (endógeno e exógeno) com perda da DMO em mulheres na pós-menopausa e com maior risco de fraturas em idosos. No entanto, não há estudos sobre potenciais benefícios do tratamento do hiperS na redução desses riscos.

■ *Fibrilação atrial*

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca sustentada comum, a qual se associa a maior risco de IC, AVC e morte.[71] O hiperF é uma das principais causas de FA, mas há também um corpo consistente de evidências de forte associação entre hiperS e maior risco de FA, particularmente em idosos > 65 anos de idade.[44-46]

Um estudo populacional prospectivo mostrou que participantes > 60 anos de idade e hiperS grau II apresentaram risco quase três vezes maior de FA em 10 anos de seguimento, comparados aos controles eutireóideos.[72] Em outro estudo prospectivo incluindo 3.233 participantes ≥ 65 anos de idade, o risco de FA foi quase 2 vezes maior tanto nos participantes com hiperS grau I quanto grau II.[73] Finalmente, uma metanálise de cinco estudos prospectivos com 8.711 participantes também mostrou associação de ambos, hiperS graus I e II, com maior risco de FA, independentemente de idade e sexo.[74]

Analisados em conjunto, os dados sugerem que idosos ≥ 65 anos de idade com hiperS são expostos a maior risco de AF, independentemente dos níveis de TSH.

■ *Insuficiência cardíaca*

A IC é uma causa comum de hospitalização seguida de morte, particularmente em idosos ≥ 65 anos de idade. Entre as condições associadas com o seu desenvolvimento e progressão, incluem-se hipertensão arterial, taquicardia, taquiarritmia, alterações da contratilidade e hipertrofia cardíaca,[75] alterações também associadas ao hipertireoidismo.[76] Os mecanismos de desenvolvimento ou piora da progressão da IC no hipertireoidismo envolvem efeitos genômicos e não genômicos do T_3 no miócito cardíaco e no sistema cardiovascular.[32]

Em um estudo populacional de coorte retrospectiva incluindo 47.327 participantes com idade média de 48,6 anos, hiperS foi um fator de risco para IC, eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) e mortalidade por todas as causas, independentemente dos níveis séricos do TSH. Além disso, IC foi a principal causa de mortalidade cardiovascular no hiperS.[76] Em idosos com doença cardiovascular preexistente, a incidência de hospitalização por IC foi maior naqueles com hiperS comparados aos eutireóideos;[35] no entanto, em outro estudo envolvendo idosos, nenhuma associação foi encontrada.[77] Em uma metanálise com 25.390 participantes de coortes prospectivas, o risco de IC foi significativamente elevado nos participantes com hiperS grau II comparados aos eutireóideos.[34] Finalmente, o hiperS grau II foi associado a pior prognóstico e maior risco de mortalidade em pacientes com IC em estudos prospectivo[78] e de metanálise.[79]

Concluindo, há evidência de associação de hiperS grau II com maior risco de IC. Além disso, o hiperS parece associar-se a pior prognóstico e maior mortalidade por IC.

■ *Acidente vascular cerebral*

Entre os principais fatores de risco de AVC – uma causa frequente de morbimortalidade em idosos –, incluem-se hipertensão arterial e FA, as quais também são associadas ao hiperF. No entanto, não está claro se hiperS associa-se a maior risco de AVC.[3,44-46] Um estudo pequeno incluindo pacientes com AVC encontrou associação entre hiperS e AVC embólico, mas nenhuma associação foi encontrada em um estudo de coorte prospectiva durante seguimento médio de 5,5 anos.[50] Esses dados foram confirmados por uma metanálise incluindo 6.029 participantes.[80] Assim, os dados sobre a associação de hiperS com um risco aumentado de AVC são insuficientes.

■ *Doença arterial coronariana e mortalidade*

A associação do hiperS com DAC e mortalidade cardiovascular e por todas as causas tem sido objeto de vários estudos nas últimas duas décadas, mas os resultados são conflitantes. Um estudo populacional prospectivo analisando 1.191 participantes ≥ 60 anos de idade mostrou associação significativa entre hiperS (TSH < 0,5 mU/ℓ) e mortalidade total, particularmente por causa cardiovascular, em 10 anos de seguimento.[81] No Brasil, um estudo prospectivo observacional mostrou que participantes com hiperS tiveram maior risco de morte cardiovascular e por todas as causas em 7,5 anos de seguimento, em comparação ao eutireoidismo.[9] Um consórcio internacional de estudos prospectivos (Thyroid Studies

Collaboration) demonstrou em metanálise envolvendo 52.674 participantes que o hiperS associou-se com maior risco de eventos fatais e não fatais de DAC e de mortalidade total, particularmente nos participantes com hiperS grau II (TSH < 0,10 mU/ℓ), em comparação aos em eutireoidismo.[82] Esses resultados foram confirmados em outra metanálise mais recente de 16 estudos prospectivos e 71.808 participantes, especialmente naqueles < 65 anos de idade.[83]

Os dados analisados em conjunto sugerem efeito do hiperS, particularmente grau II, no risco de eventos fatais e não fatais de DAC e de mortalidade por todas as causas, mas não há evidência consistente de benefício do tratamento na redução desses riscos. O Quadro 32.8 mostra um sumário das evidências do significado clínico do hiperS.

Quadro 32.8 Resumo das evidências do significado clínico do hipertireoidismo subclínico (hiperS).

	Força de associação		
	HiperS grau I (0,1 a 0,44 mU/ℓ)	**HiperS grau II (≤ 0,1 mU/ℓ)**	**Benefício do tratamento**
Sintomas e qualidade de vida	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Osteoporose e fraturas ósseas	Fraca	Forte	Forte
Fibrilação atrial	Forte (≥ 65 anos de idade)	Forte	Sem evidência
Insuficiência cardíaca	Fraca	Forte	Sem evidência
Acidente vascular cerebral	Insuficiente	Insuficiente	Sem evidência
Doença arterial coronariana e mortalidade	Fraca	Forte	Sem evidência

Tratamento

Não há estudo randomizado sobre potenciais benefícios do tratamento na qualidade de vida e em desfechos cardiovasculares associados ao hiperS. Assim, a indicação para seu tratamento permanece com base principalmente no risco de não tratar.

Em pacientes com hiperS exógeno por dose inadequada de levotiroxina no tratamento do hipotireoidismo, recomenda-se titulação da dose com objetivo de normalização dos níveis de TSH, de acordo com valores de referência para a faixa etária. Em pacientes com câncer de tireoide e indicação de terapia supressiva com levotiroxina, o uso de betabloqueador pode ser considerado, particularmente para pacientes com sintomas de hiperatividade adrenérgica, idade > 60 anos, com risco cardiovascular ou com doença cardiovascular prévia. Em mulheres na pós-menopausa, sobretudo para aquelas sem reposição estrogênica e DMO diminuída, deve-se realizar monitoramento com densitometria óssea e avaliar a necessidade de suplementação de cálcio e vitamina D, bem como de tratamento específico com inibidores da reabsorção óssea.[44-46]

Em pacientes com hiperS endógeno persistente, o tratamento deve ser considerado apenas após avaliação clínica cuidadosa. Assim como no hipoS, a idade do paciente e o valor basal do TSH sérico são fatores norteadores do tratamento, devendo-se ainda levar em consideração a etiologia do hipertireoidismo (Quadro 32.9).

Quadro 32.9 Indicações para tratamento do hipertireoidismo subclínico.

Fator	**TSH < 0,1 mU/ℓ**	**TSH 0,1 a 0,44 mU/ℓ**

Idade ≥ 65 anos	Tratar	Considerar tratar
Idade < 65 anos com comorbidades (doença cardíaca, osteoporose, menopausa sem uso de estrógenos ou bisfosfonatos, sintomas de hipertireoidismo)	Tratar	Considerar tratar
Idade < 65 anos sem comorbidades	Considerar tratar	Observar

Adaptado de Ross et al., 2016.[46]

Apesar da ausência de evidência de benefício, no hiperS grau II (TSH < 0,1 mU/ℓ), o tratamento é recomendado para todos os pacientes ≥ 65 anos de idade, objetivando reduzir o risco de fraturas ósseas, FA, DAC e mortalidade. Nos pacientes < 65 anos de idade, o tratamento pode ser considerado em pacientes com risco cardiovascular elevado, doença cardíaca preexistente, osteoporose ou em mulheres na pós-menopausa com osteopenia e sem reposição estrogênica ou uso de bifosfonatos e em pacientes sintomáticos.[45,46]

No hiperS grau I (TSH 0,1 a 0,45 mU/ℓ), o tratamento deve ser considerado em indivíduos ≥ 65 anos de idade, em função do maior risco de FA, e naqueles com idade < 65 anos que apresentem doença cardíaca preexistente ou sintomas de hipertireoidismo. Não há evidências suficientes a favor do tratamento do hiperS endógeno para adultos jovens ou mulheres na pré-menopausa com hiperS grau I e sem comorbidades.[3,44-46] Nesses casos, uma conduta expectante e acompanhamento semestral ou anual estão recomendados.

Quando decidido, o tratamento do hiperS deve ser de acordo com a etiologia do hipertireoidismo e particularidades de cada paciente. O tratamento com droga antitireoidiana, particularmente o metimazol, é a primeira escolha para pacientes com DG < 65 anos de idade, enquanto a terapia com radioiodo é preferível naqueles com doença nodular autônoma da tireoide e em pacientes ≥ 65 anos de idade. A cirurgia é indicada em casos específicos, tais como diante de bócios volumosos, na impossibilidade de tratamento medicamentoso ou com radioiodo ou na suspeita de câncer de tireoide associado.[44-46]

A Figura 32.2 mostra fluxograma para o manejo do hiperS proposto pelos autores.

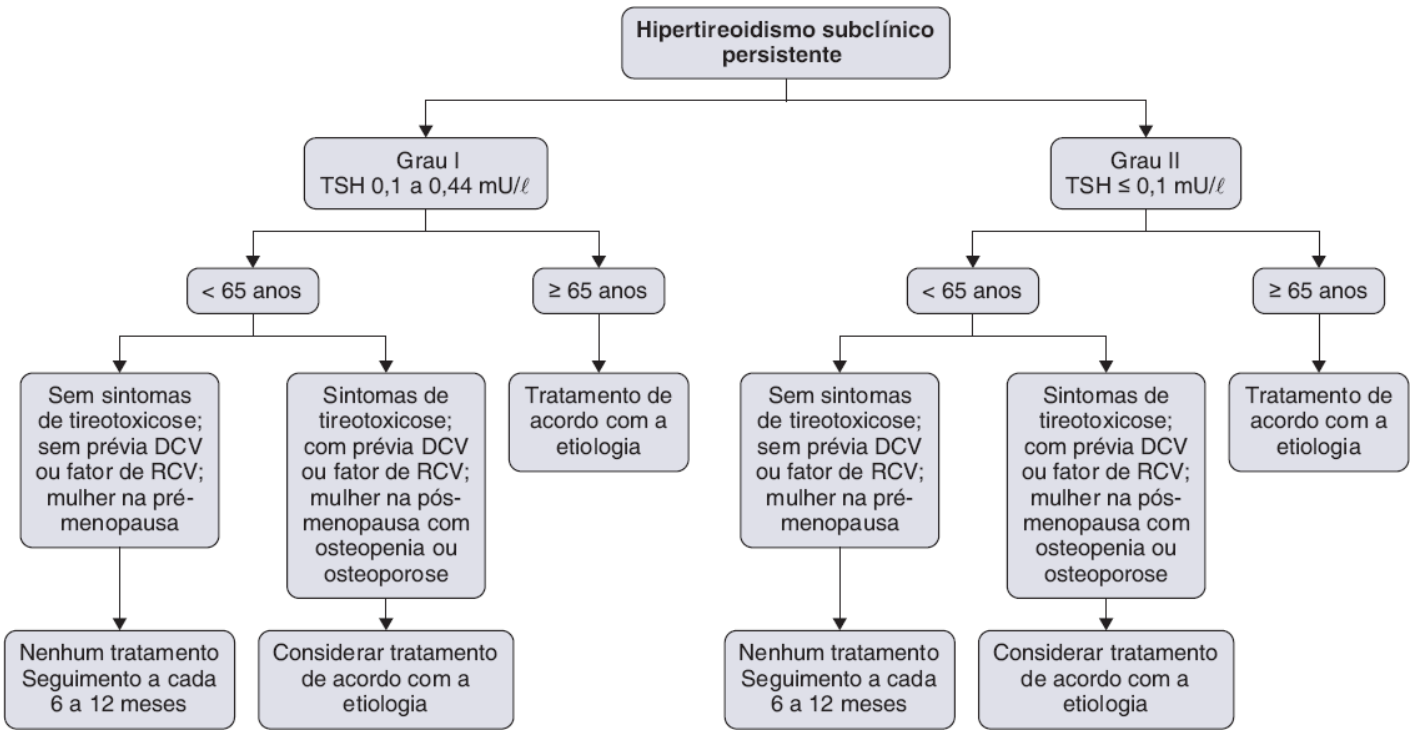


Figura 32.2 Fluxograma para o manejo do hipertireoidismo subclínico. DCV: doença cardiovascular; RCV: risco cardiovascular. (Adaptada de Ross et al., 2016.)[46]

Resumo

Disfunção tireoidiana subclínica (DTS) é definida como a presença de níveis alterados de hormônio tireoestimulante (TSH), diante de concentrações normais dos hormônios tireoidianos. Em estudos de diferentes países, a prevalência do hipotireoidismo subclínico (hipoS) variou de 4 a 12%, chegando a 20% nos indivíduos com mais de 60 anos de idade. A prevalência de hipertireoidismo subclínico (hiperS) é menor, situando-se em torno de 1 a 2%. Ambas as condições podem ser transitórias e, nos casos persistentes, têm sido associadas a piora da qualidade de vida, alterações cognitivas e maiores riscos cardiovascular e de mortalidade. No entanto, o significado clínico e a necessidade de tratamento da DTS permanecem controversos. Em geral, indica-se o tratamento do hipoS para os casos com TSH ≥ 10 mU/ℓ, devido ao maior risco de progressão para hipotireoidismo franco e comorbidades. Nos casos com TSH > 4,5 e < 10 mU/ℓ, o tratamento deve ser indicado na presença de anticorpos antitireoidianos ou alterações ultrassonográficas, se TSH ≥ 7 mU/ℓ, em indivíduos com risco cardiovascular aumentado, além das gestantes. Com relação ao hiperS, seu tratamento é fortemente recomendado para todo paciente com idade ≥ 65 anos, e em menores faixas etárias na presença de sintomas, risco cardiovascular aumentado ou perda de massa óssea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:301-16.
2. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: a review. JAMA. 2019; 322:153-60.
3. Cooper DS, Biondi B. subclinical thyroid disease. Lancet. 2012; 379:1142-54.
4. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med. 2017; 376:2556-65.
5. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ. 2019; 365:l2006.
6. Taylor P, Bianco AC. Urgent need for further research in subclinical hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2019;15: 503-4.
7. Sawka AM, Cappola AR, Peeters RP et al. Patient context and thyrotropin levels are important when considering treatment of subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2019; 29:1359-63.
8. Olmos RD, Figueiredo RC, Aquino EM et al. Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Braz J Med Biol Res. 2015; 48:751-8.
9. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS et al. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. Eur J Endocrinol. 2010; 162:569-77.
10. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M et al. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. Arch Intern Med. 2007; 167:1533-8.
11. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickhan Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43:55-68.
12. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:4890-7.
13. Gawlik A, Such K, Dejner A et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: is it clinically relevant? Int J Endocrinol. 2015; 2015 691071.
14. Rosário PW, Bessa B, Valadão MM et al. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. Thyroid. 2009; 9:9-12
15. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. Thyroid. 2011; 21:5-11.
16. Fontes R, Coeli CR, Aguiar F, Vaisman M. Reference interval of thyroid stimulating hormone and free thyroxine in a reference population over 60 years old and in very old subjects (over 80 years): comparison to young subjects. Thyroid Res. 2013; 6:13.
17. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA. 2004; 292:2591-9.
18. Khan SM, Hamnvik OP, Brinkoetter M et al. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. Yonsei Med J. 2012; 53:671-9.
19. Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:166-83.
20. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100: 4240-8.
21. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2015; 162:35-45.
22. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med. 2017; 376:2534-44.

23. Reuters VS, Almeida C de P, Teixeira P de F et al. Effects of subclinical hypothyroidism treatment on psychiatric symptoms, muscular complaints, and quality of life. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012; 56:128-36.
24. Blum MR, Wijsman LW, Virgini VS et al. PROSPER study group. Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptom among the elderly. Neuroendocrinology. 2016; 103: 291-9.
25. Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:511.
26. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:326-33.
27. Razvi S, Ingoe L, Keeka G et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1715-23.
28. Teixeira P de F, Reuters VS, Ferreira MM et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. Transl Res. 2008; 151:224-31.
29. Li X, Wang Y, Guan Q et al. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 1:1-9.
30. Iwen KA, Oelkrug R, Kalscheuer H et al. Metabolic syndrome in thyroid disease. Front Horm Res. 2018; 49:48-66.
31. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Endocr Rev. 2005; 26:704-28.
32. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. J Am Coll Cardiol. 2018; 71:1781-96.
33. Roos A, Links TP, Wolffenbuttel BH. Subclinical thyroid disease and heart failure. Eur J Heart Fail. 2014; 16: 119-21.
34. Gencer B, Collet TH, Virgini V et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. Circulation. 2012; 126:1040-6.
35. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp R et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:852-61.
36. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010; 304:1365-74.
37. Moon S, Kim MJ, Yu JM et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. Thyroid. 2018; 9:1101-10.
38. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: An individual participant data analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2181-91.
39. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:2998-3007.
40. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med. 2012;172: 811-17.
41. Feller M, Snel M, Moutzouri E et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2018; 320:1349-59.
42. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Task force on hypothyroidism in adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012; 22:1200-35.
43. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013; 2:215-28.
44. Biondi B, Cooper DS. Subclinical hyperthyroidism. N Engl J Med. 2018; 378:2411-19.
45. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2015; 4:149-63.
46. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis Thyroid. 2016; 26: 1343-421.
47. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. J Endocrinol Invest. 2013; 36:485-8.
48. Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P et al. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77:146-51.
49. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. Am J Med Sci. 2009; 337:225-32.
50. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L et al. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:E1-8.
51. Rosario PW. The natural history of subclinical hyperthyroidism in patients below the age of 65 years. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:491-2.
52. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26:431-46.
53. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:685-8.
54. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:205-32.
55. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4701-5.
56. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:1672-7.

57. Goichot B, Caron P, Landron F et al. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 84:445-51.
58. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL et al. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease – a community-based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66:548-56.
59. Moon JH, Park YJ, Kim TH et al. Lower-but-normal serum TSH level is associated with the development or progression of cognitive impairment in elderly: Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:424-32.
60. Aubert CE, Bauer DC, da Costa BR et al. The association between subclinical thyroid dysfunction and dementia: The Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 87:617-26.
61. Bensenor IM, Lotufo PA, Menezes PR et al. Subclinical hyperthyroidism and dementia: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). BMC Public Health. 2010; 10:298.
62. Rieben C, Segna D, da Costa BR et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:4945-54.
63. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. J Endocrinol Invest. 2018; 41:99-109.
64. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. Eur J Endocrinol. 1994; 130:350-6.
65. Uzzan B, Campos J, Cucherat M et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:4278-89.
66. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:186-93.
67. Blum MR, Bauer DC, Collet TH et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. JAMA. 2015; 313:2055-65.
68. Yan Z, Huang H, Li J et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. Osteoporos Int. 2016; 27:115-25.
69. Segna D, Bauer DC, Feller M et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. J Intern Med. 2018; 283: 56-72.
70. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. J Clin Med. 2020; 9: E1034.
71. Roberts JD. Thyroid function and the risk of atrial fibrillation: exploring potentially causal relationships through mendelian randomization. JAMA Cardiol. 2019; 4:97-99.
72. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994; 331:1249-52.
73. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk, andmortality in olderadults. JAMA. 2006; 295:1033-41.
74. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Arch Intern Med. 2012; 172:799-809.
75. Delitala AP. Subclinical hyperthyroidism and the cardiovascular disease. Horm Metab Res. 2017; 49:723-31.
76. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:2372-82.
77. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. J Am Coll Cardiol. 2008; 52:1152-9.
78. Wang W, Guan H, Gerdes AM et al. Thyroid status, cardiac function, and mortality in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3210-18.
79. Yang G, Wang Y, Ma A et al. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. BMC Cardiovasc Disord. 2019; 19:83.
80. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2014; 29:791-800.
81. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. Lancet. 2001; 358:861-5.
82. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Arch Intern Med. 2012; 172:799-809.
83. Sun J, Yao L, Fang Y et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Endocrinol. 2017; 2017:8130796.

33

Tireoide e Gestação

Helton Estrela Ramos • Luciana Sant'Ana Leone de Souza •
Karina Adami • Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

INTRODUÇÃO

Durante a gestação, ocorrem diversos mecanismos adaptativos na função tireoidiana:

- Maior inativação placentária dos hormônios tireoidianos (HT) por ação das deiodinases (DIO), pois a placenta humana expressa DIO tipos 2 e 3 (DIO2 e DIO3)
- Grande transferência dos HT maternos para o feto, através de transportadores transmembrana desses hormônios, sendo que até a 16ª semana de gestação o desenvolvimento fetal é dependente desse processo
- Redução das frações livres dos HT, secundária ao incremento da produção hepática de globulina ligadora de tiroxina (TBG; do inglês, *thyroxine-binding globulin*) provocada pela elevação do estrogênio sérico (E)
- Maior estímulo do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano, resultando em aumento das concentrações séricas do hormônio tireoestimulante (TSH) e consequente estimulação global da biossíntese de HT pela tireoide materna
- Elevação dos níveis séricos do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG), que exerce crucial ativação cruzada no receptor do TSH (TSHR), contribuindo também para adicional incremento na função tireoidiana
- Modificações no *pool* de iodo materno, com significativa transferência transplacentária de iodo, com progressivo aumento da demanda fetal, sobretudo a partir da 14ª semana de gestação, quando se inicia a produção do HT por parte da tireoide em desenvolvimento. Na gestação, a necessidade diária de iodo aumenta de 150 para 250 µg/dia. Além disso, há maior perda desses micronutrientes por conta do aumento da taxa de filtração glomerular e consequente elevação da *clearance* renal de iodo (Figura 33.1).[1-6]

O pico fisiológico de hCG ocorre entre a 7ª e a 11ª semana gestacional, provocando aumento fisiológico da função tireoidiana, que se manifesta com TSH < 0,01 mU/ℓ (ou indetectável) em até 5% das gestações e quadro clínico brando e transitório de hipertireoidismo, conhecido como *hipertireoidismo transitório gestacional* (HTG).[6] Esta situação é esperada e deve ser diferenciada de outros quadros patológicos de tireotoxicose na mulher grávida (Quadro 33.1). O HTG é, geralmente, pouco intenso, mas pode associar-se à hiperêmese gravídica (quadro associado aos níveis mais elevados de hCG) acompanhada de todas as suas manifestações (vômitos, desidratação, perda ponderal e cetonúria).[5-8]Normalmente, a partir do início do segundo trimestre (14ª a 18ª semana), o HTG perde intensidade e com progressiva normalização do TSH sérico.[9] Em casos de hiperêmese gravídica grave, há necessidade de maior atenção para manejo da desidratação e distúrbios hidreletrolíticos, mas o uso de drogas antitireoidianas (DAT) é contraindicado, principalmente no primeiro trimestre, pelo risco de malformação fetal.[6]

HIPERTIREOIDISMO NA GESTAÇÃO

O hipertireoidismo franco (ou clínico), diagnosticado quando o nível de TSH está suprimido e os de HT ultrapassam os limites superiores de referência na gestação, associa-se a grande impacto negativo em muitos desfechos obstétricos: aborto, parto prematuro, descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, insuficiência cardíaca congestiva e crise tireotóxica (Quadro 33.2).[8,10-12] No entanto, quadros mais leves de hipertireoidismo subclínico, quando somente os níveis de TSH encontram-se suprimidos, não têm sido fortemente associados a tais complicações. A Figura 33.2 resume a investigação diagnóstica do hipertireoidismo diagnosticado na gestação.[8,10,13] Em resumo, quando o TSH supresso é detectado, torna-se crucial obter anamnese e exame físico mais detalhados, acompanhados de avaliação dos níveis séricos de HT (tiroxina livre [FT_4], preferencialmente), TSH e anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb).[6]

Depois de HTG, a doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo na gestação. Outras etiologias mais incomuns: tireoidite subaguda, bócio uni (BUT) ou multinodular tóxico (BMNT); ou raras: adenoma hipofisário produtor de TSH (TSHoma), *struma ovarii*, metástases funcionantes de câncer de tireoide ou mutação germinativa no TSHR.[12] Uma dessas condições, de caráter genético (mutação germinativa no TSHR), aumenta a sensibilidade do TSHR à típica elevação de hCG observada na gestação, gerando quadro de hipertireoidismo moderado-grave, não autoimune, hereditário, exclusivamente durante a gestação.[14] Uma condição especial é a tireotoxicose iatrogênica, seja por ingestão excessiva de hormônios tireoidianos ou de iodo, ou induzida por medicamentos, como amiodarona.[6]

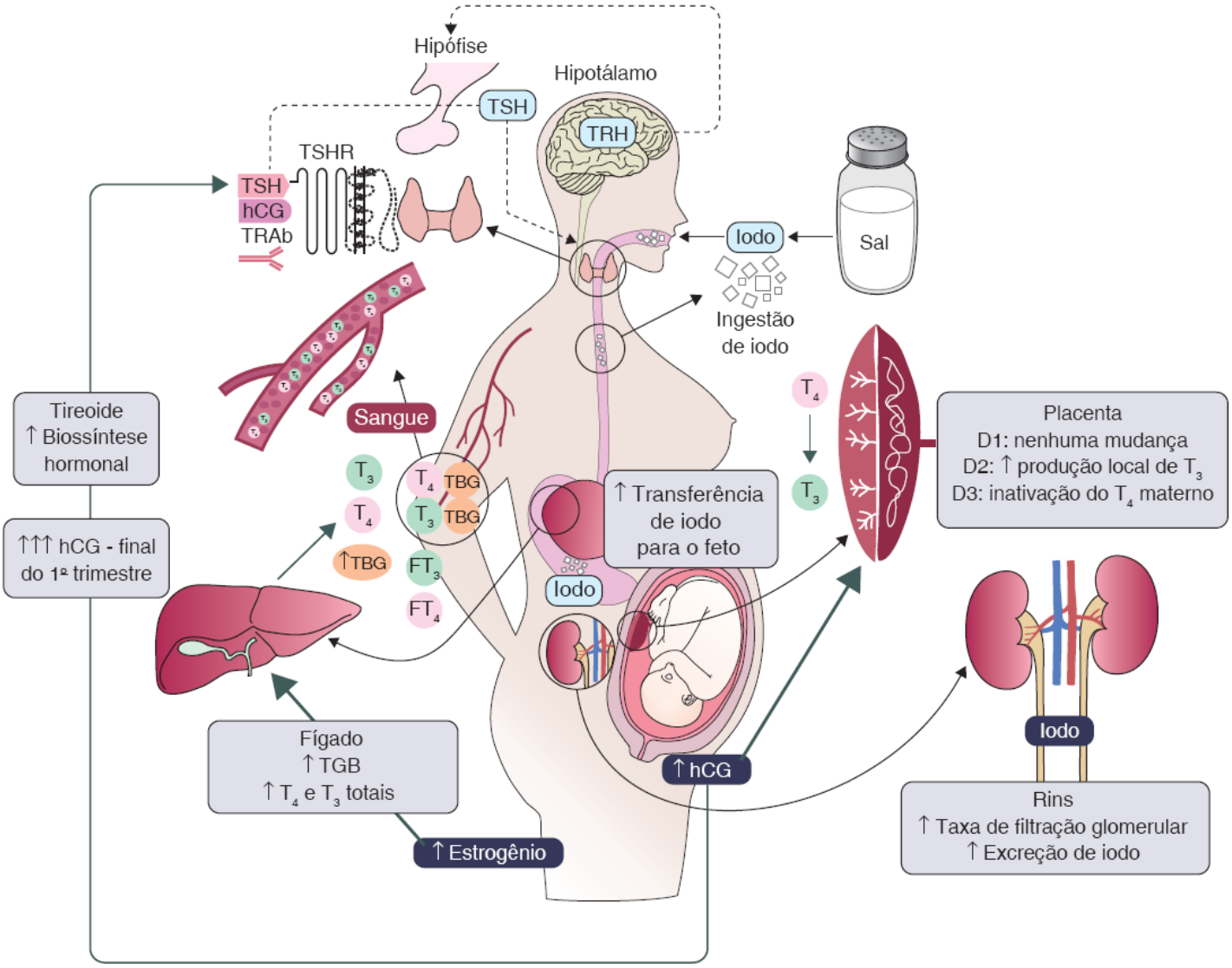


Figura 33.1 Adaptações fisiológicas da tireoide na gestação. TBG: globulina ligadora de tiroxina; FT_4: tiroxina livre; FT_3: tri-iodotironina livre; TSH: hormônio tireoestimulante; TSHR: receptor do TSH; TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; hCG: gonadotrofina coriônica humana; D1: deiodinase tipo 1; D2: deiodinase tipo 2; D3: deiodinase tipo 3; HT: hormônios tireoidianos. (Adaptada de Glinoer, 1997.)[9]

Utilização do TRAb na gestação

Quanto à propedêutica diagnóstica, é importante lembrar que a cintilografia de tireoide é contraindicada durante a gestação.[12,15] O uso do TRAb é a ferramenta mais adequada e sensível na investigação etiológica do hipertireoidismo.[6,16,17] Em 95% das pacientes não gestantes com DG, o TRAb é positivo e pode manter-se em títulos elevados mesmo após terapias definitivas com radioiodo ou cirurgia.[8,10-12] Deve-se sempre avaliar o TRAb no início da gestação, sobretudo se:

- For importante para o diagnóstico diferencial da causa do hipertireoidismo
- Houver pacientes com diagnóstico atual de autoimunidade tireoidiana (mesmo hipotireoidismo) com histórico de tireotoxicose neonatal
- Existir história pregressa de tireotoxicose pré-concepção, mesmo havendo eutireoidismo, especialmente em casos tratados com cirurgia ou radioiodo.[8,10-13]

Se a concentração do TRAb estiver elevada já no início da gestação, nova dosagem deve ser repetida entre a 18ª e a 22ª semana. Na persistência de elevação desse anticorpo nesse período, nova dosagem deve ser realizada ao final da gestação, entre a 30ª e a 34ªsemana..[6,9,11,17] O TRAb tem passagem transplacentária, podendo atuar na tireoide fetal, estimulando-a e causando tireotoxicose fetal ou neonatal, sobretudo se os níveis séricos ultrapassam 3 vezes o limite superior do ensaio.[6] Nesses casos, sempre devem-se pesquisar sinais precoces de hipertireoidismo no período neonatal. O monitoramento ultrassonográfico durante a gestação é importante para detecção de bócio e taquicardia fetais, aceleramento da maturação óssea e redução na taxa de crescimento intrauterino.[18] Do mesmo modo, estes recém-nascidos possuem risco aumentado de hipertireoidismo transitório e de hipotireoidismo central, consequente à supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano pelo excesso de hormônios tireoidianos circulantes (ver Quadro 33.2).[6,9,11,17]

Tratamento

O HTG e o hipertireoidismo subclínico não necessitam de tratamento específico. DAT devem ser evitadas, se possível, sobretudo no primeiro trimestre. Nos casos de hipertireoidismo franco, deve-se instituir a terapêutica com DAT (primeira escolha), objetivando-se manter o FT_4 sérico materno no limite superior da normalidade ou ligeiramente acima desse limite, como demonstrado no fluxograma da Figura 33.2.[6,9] O controle inadequado da tireotoxicose materna associa-se com riscos de: aborto, hipertensão, prematuridade, retardo de crescimento intrauterino, óbito fetal e crise tireotóxica.[6,10]

Quadro 33.1 Diagnóstico diferencial entre o hipertireoidismo transitório da gestação e o hipertireoidismo primário.

				Aumento do					

	Momento do diagnóstico	Prevalência	Orbitopatia	volume glandular	Autoimunidade tireoidiana (TRAb, ATPO)	US	Quadro clínico	TSH	FT4
Hipertireoidismo transitório gestacional (fisiológico)	1º trimestre	1 a 3%	Ausente	Ausente ou leve (< 2×)	Ausente	Leve aumento glandular, sem alteração da ecogenicidade	Náuseas, vômitos, ↓ peso, taquicardia, desidratação	≥ 0,1 mU/ℓ	≤ 150% VR
Outras causas de tireotoxicose na gestação (patológico)	Condição pré-concepção (não diagnosticada) Quadro mais estável durante a gestação Piora no puerpério	0,1 a 1%	Presente nos quadros de DG	Comum (difuso ou nodular)	+/++	Padrão de tireoidite autoimune, DG ou BMN	Inespecífico: taquicardia e intolerância ao calor, sudorese e perda ponderal Outra doença autoimune associada	< 0,1 mU/ℓ	> 150% VR

TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; ATPO: anticorpo antitireoperoxidase; US: ultrassonografia; FT_4: tiroxina livre; VR: valor de referência; DG: doença de Graves; BMN: bócio multinodular.

Quadro 33.2 Riscos e complicações do hipertireoidismo e da sua terapêutica na gestação.

Doença de Graves na gestação	Risco materno	Risco obstétrico	Risco fetal	Risco neonatal	Risco na criança
Não tratada ou inadequadamente tratada	Insuficiência cardíaca congestiva, pré-eclâmpsia, polidrâmnio e crise tireotóxica	Aborto, ruptura prematura de placenta, parto prematuro	Hipertireoidismo (taquicardia, retardo do crescimento, maturação óssea avançada com craniossinostose, bócio, malformações e óbito)	Hipertireoidismo primário transitório e hipotireoidismo secundário transitório (central)	Alteração no eixo hipofisário-tireoidiano, disfunção tireoidiana e malformações
Tratada com DAT, eutireoidiana, sem L-T_4	–	–	Hipotireoidismo e bócio causados por maior sensibilidade fetal às DAT	Hipertireoidismo transitório tardio devido à passagem transplacentária de TRAb materno	Malformação por uso de MMI e PTU
Cirurgia + L-T_4 na gestação	–	–	Hipertireoidismo pelo TRAb materno	Hipertireoidismo transitório consequente ao TRAb materno	–
Tratamento definitivo prévio com radioiodoterapia ou cirurgia + L-T_4	Hipotireoidismo causado pelo aumento na necessidade de L-T_4	–	Hipertireoidismo pelo TRAb materno (risco maior na radioiodoterapia)	Hipertireoidismo transitório consequente ao TRAb materno (risco maior na radioiodoterapia)	–
Uso prévio de DAT, eutireoidiana	Recidiva do hipertireoidismo no puerpério	–	–	–	–

DAT: drogas antitireoidianas; L-T_4: levotiroxina; MMI: metimazol; PTU: propiltiouracil. TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH. Adaptado de Laurberg et al., 2009.[10]

No primeiro trimestre da gestação, o propiltiouracil (PTU) é a medicação de escolha, pelo menor risco de malformações embrionárias em comparação ao uso de metimazol (MMI). Na verdade, ambos os medicamentos promovem efeito teratogênico, quando usados no primeiro trimestre gestacional, contudo a frequência e a gravidade das malformações atribuídas ao PTU são menores. A síndrome da embriopatia do metimazol caracteriza-se por achados como aplasia *cutis*, atresia de esôfago, defeitos da parede abdominal e do sistema urinário, além de malformação cardíaca (defeitos de septo) e ocorre em 3 a 4% das gestações que tiveram exposição ao MMI no primeiro trimestre.[6] Após a 16ª semana de gestação, o PTU deve preferencialmente ser trocado pelo MMI, já que existe maior risco de hepatite medicamentosa associada a ele.[6]

No primeiro trimestre de uma gestação, se o eutireoidismo é alcançado com doses baixas de DAT (MMI: ≤ 5 a 10 mg/dia, PTU ≤ 100 a 200 mg/dia), deve-se considerar a suspensão dessa medicação, levando-se em conta o tempo de doença, surgimento de bócio, nível do TRAb sérico etc. Obviamente, esta paciente deve permanecer em constante observação clinicolaboratorial a cada 1 a 2 semanas e, posteriormente, a cada 2 a 4 semanas, caso permaneça eutireoidiana.[6] Nas pacientes que necessitam de uso de DAT, recomenda-se PTU na dose de 100 a 600 mg/dia (em geral, entre 200 e 400 mg/dia), divididas em 2 ou 3 tomadas diárias, já que a sua meia-vida é mais curta.[6] O MMI é usado em dose única de 5 a 30 mg/dia (em geral, 10 a 20 mg/dia). A potência de equivalência do metimazol para o PTU é de aproximadamente 1:20 (p. ex., 5 mg de MMI = 100 mg de PTU). Adicionalmente, podem-se, temporariamente e na menor dose possível, utilizar betabloqueadores (preferencialmente o propranolol, na dose de 10 a 40 mg, a cada 8 horas) para o controle dos sintomas de elevada frequência cardíaca e/ou de arritmia, até atingir-se o controle da disfunção tireoidiana. Destacam-se, porém, os riscos de retardo do crescimento intrauterino, bradicardia e hipoglicemia fetal com uso desses betabloqueadores.[6,9,19,20]

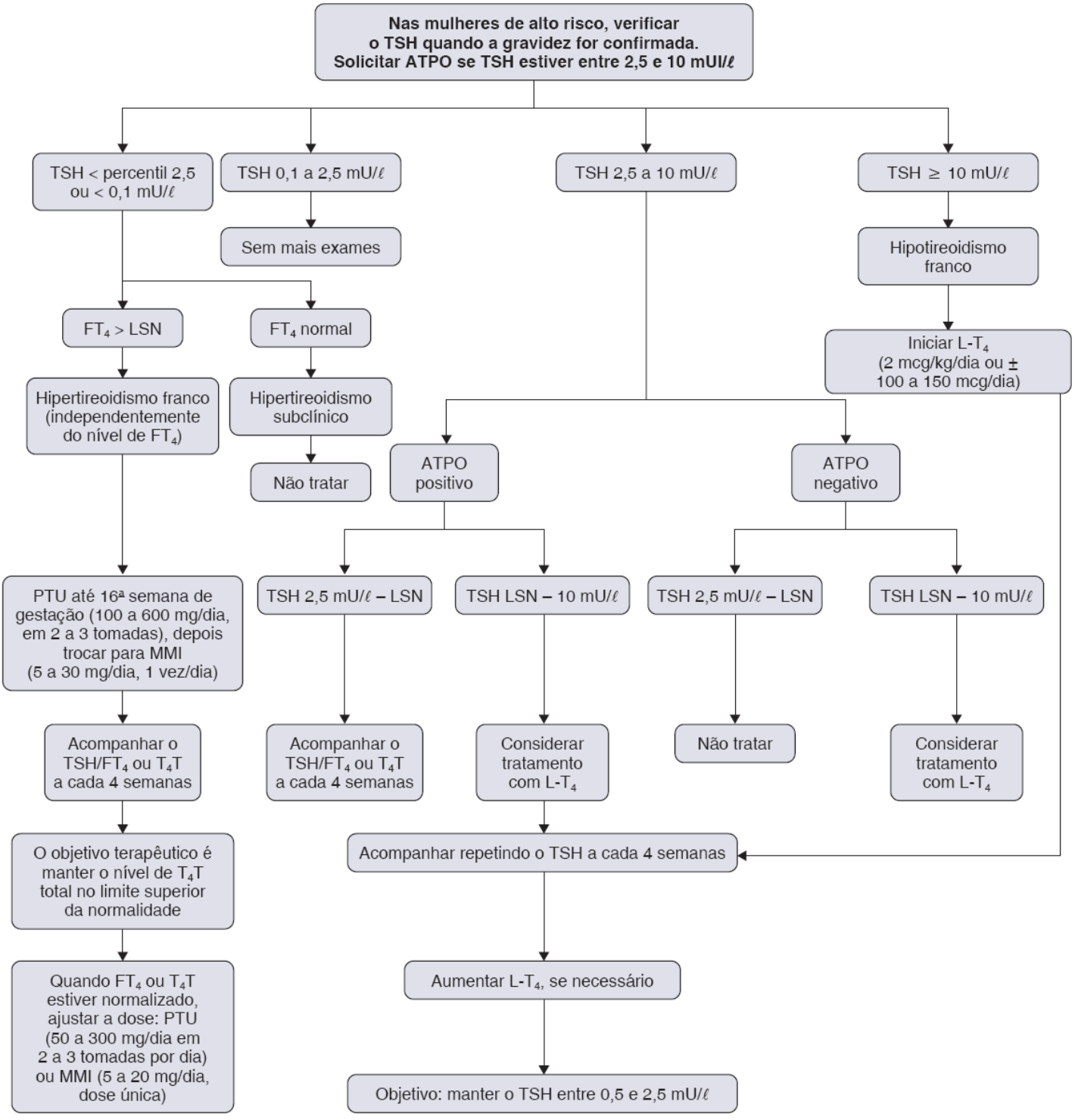


Figura 33.2 Fluxograma com recomendações para tratamento das disfunções tireoidianas na gestação. ATPO: anticorpo antiperoxidase; FT_4: tiroxina livre; T_4T: tiroxina total; PTU: propiltiouracil; MMI: metimazol; LSN: limite superior da normalidade; $L\text{-}T_4$: levotiroxina. (Adaptada de Alexander et al., 2017.)[6]

As doses iniciais de DAT devem ser reduzidas progressivamente durante a gestação, de acordo com a resposta materna. Níveis séricos de TSH, tiroxina (T_4) total e FT_4 devem ser monitorados inicialmente a cada 15 dias e, após controle adequado, podem ser medidos mensalmente, com o objetivo de manter os níveis de FT_4 no limite superior da normalidade ou ligeiramente elevados, evitando-se o hipotireoidismo materno.[6] Assim como o TRAb, as DAT também atravessam a barreira placentária e atuam na tireoide fetal. Nesse momento, o bócio pode ser um sinal de hipotireoidismo fetal, o que exige medidas urgentes de confirmação e de correção para evitar consequências irreparáveis ao desenvolvimento neurocognitivo do feto.[6,9]

A tireoidectomia, indicada sobretudo no segundo trimestre da gestação, pode ser uma opção no controle do hipertireoidismo mais exacerbado, em situações excepcionais de efeitos colaterais graves em virtude do uso de DAT ou em pacientes com necessidade de doses muito elevadas de medicamento. Apesar da escassez de estudos controlados, betabloqueadores e solução de iodeto de potássio podem ser utilizados no preparo pré-operatório de tais gestantes. A cirurgia não diminui o risco de hipertireoidismo fetal se houver título muito alto de TRAb sérico, portanto, o recém-nascido deve sempre ser monitorado.[10]

Pacientes com diagnóstico de DG em uso de DAT que engravidam deveriam preferencialmente utilizar PTU, para sua manutenção ao longo do primeiro trimestre. O ideal seria programar o tratamento definitivo da doença no período pré-concepcional, com consequente normalização dos níveis hormonais e redução dos títulos de TRAb, objetivando gestação com menos riscos materno-fetais. Mulheres em uso de MMI que planejam engravidar, sobretudo a curto prazo, devem efetuar a troca para PTU antes da concepção ou no máximo na 5ª semana gestacional.[6,10,12] É preciso sempre avaliar se a DAT é realmente necessária ou se o hipertireoidismo está em remissão.[6,19] A terapia com ^{131}I é contraindicada na gestação, já que o iodo radioativo atravessa a barreira placentária, podendo causar bócio e hipotireoidismo fetais.[15]

HIPOTIREOIDISMO NA GESTAÇÃO

A prevalência de hipotireoidismo subclínico (HSC) na gestação é de 3 a 7% e a de hipotireoidismo franco (ou clínico [HC]) é de 0,3 a 0,5%. Os limites da normalidade do TSH na gestante sofrem variações de acordo com etnias, estado nutricional de iodo, trimestre de gestação e positividade para o ATPO. Desse modo, idealmente, cada serviço deveria providenciar seus próprios valores de referência.[6] Na ausência de tais estudos, pode-se reduzir o limite inferior do TSH em 0,4 mU/ℓ e o superior em 0,5 mU/ℓ (em geral, 0,1 a 4 mU/ℓ seriam limites aceitáveis). No Rio de Janeiro, estudo recente demonstrou, na avaliação de 270 gestantes saudáveis, que a aplicação de tal recomendação é adequada e em acordo com o valor de referência encontrado para a população de gestantes. Nesse estudo, recomenda-se utilização do *cut-off* de TSH de 3,6 mU/ℓ.[6,21,22]

O *screening* universal para disfunção tireoidiana no início da gestação não tem sido recomendado pela maioria das sociedades científicas, apesar de intensa controvérsia e possíveis benefícios. No entanto, é necessário que o hipotireoidismo seja pesquisado, quando houver suspeita clínica e em grávidas com risco elevado para doença tireoidiana (Quadro 33.3). Esse rastreamento inicial é feito pela determinação do TSH sérico, já na primeira consulta do pré-natal ou no momento do diagnóstico de gravidez.[23,24]

A tireoidite de Hashimoto (TH) é a etiologia mais comum de hipotireoidismo na gestação, porém deve-se lembrar de outras causas: tireoidectomia, tratamento com iodo radioativo e hipotireoidismo central.[6,8,23]

Quadro 33.3 Fatores de risco para hipotireoidismo na gestação.

- Idade > 30 anos
- Pacientes provenientes de áreas com insuficiência de iodo
- Obesidade grau 3
- História familiar e/ou pessoal de hipotireoidismo ou doença autoimune tireoidiana
- Antecedente de infertilidade, prematuridade ou aborto
- Bócio ou anticorpos positivos, principalmente o ATPO
- História de radiação de cabeça e pescoço ou cirurgia da tireoide prévia
- Diabetes melito tipo 1 ou outras doenças autoimunes associadas
- Sinais ou sintomas relacionados ao hipotireoidismo
- Uso de amiodarona, lítio ou contraste iodado
- Multiparidade

ATPO: anticorpo antiperoxidase. Adaptado de Alexander et al., 2017.[6]

Tanto o hipotireoidismo franco não adequadamente tratado na gestação quanto a deficiência moderada-grave de iodo associam-se com desfechos obstétricos (pré-eclâmpsia, aumento do peso placentário e hipertensão gestacional), fetais (aborto espontâneo, aborto e retardo de crescimento intrauterino) e neonatais desfavoráveis, incluindo-se déficit intelectual irreversível na prole (Quadro 33.4).[12,25-28] Além disso, o hipotireoidismo materno e a deficiência de iodo são as causas mais comuns de retardo mental evitável.[29-35]

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na determinação do TSH sérico, no entanto, em decorrência das adaptações fisiológicas da tireoide na gestação admitem-se valores de referência mais baixos.[6]Uma vez confirmada a elevação do TSH, a determinação do nível sérico de FT_4 é útil para a classificação do hipotireoidismo em HC ou HSC (Quadro 33.5).[6]

Tradicionalmente, o *cut-off* aceito para o diagnóstico de hipotireoidismo na gestação era TSH > 2,5 mU/ℓ no primeiro trimestre e/ou 3 mU/ℓ no segundo e terceiro trimestres.[36] Porém, estudos mais recentes têm demonstrado que excesso de diagnóstico pode ocorrer, quando da aplicação universalizada de tais valores mais baixos de *cut-off* do TSH, inclusive demonstrando prejuízo cognitivo associado na prole de gestantes com níveis muito altos de FT_4.[37-40] No entanto, em gestantes com doença autoimune da tireoide (tireoidite de Hashimoto), sobretudo com positividade para ATPO, associado a TSH sérico acima de 2,5 mU/ℓ, admite-se tratamento com L-T_4, devido à grande probabilidade de deterioração da função tireoidiana por conta da autoimunidade.[6]

Quadro 33.4 Efeitos associados ao hipotireoidismo franco.

Pré-concepção
• Infertilidade
• Aborto
Gravidez
• Anemia
• Déficit neurocognitivo
• Hipertensão
• Baixo peso ao nascer
• Aborto
• Pré-eclâmpsia
• Prematuridade
• Óbito fetal
Pós-parto
• Disfunção tireoidiana materna
• Hemorragias
• Cretinismo na criança

Adaptado de Carney et al., 2014.[41]

Quadro 33.5 Diagnóstico do hipotireoidismo franco e subclínico na gestante.

TSH	FT_4	Diagnóstico
≤ LSN* específico para população gestante local	Normal	Eutireoidismo
> LSN* específico para população gestante local, porém < 10,0 mU/ℓ	Normal	Hipotireoidismo subclínico
> LSN* específico para população gestante local, porém < 10,0 mU/ℓ	Baixo	Hipotireoidismo franco
≥ 10,0 mU/ℓ	Normal ou baixo	Hipotireoidismo franco

*LSN: limite superior da normalidade (na ausência de valores estabelecidos para a população local, pode-se reduzir em 0,5 do valor do limite superior para não gestantes). FT_4: tiroxina livre. Adaptado de Alexander et al., 2017;[6] Assis et al., 2018.[22]

Tratamento

No HC, o tratamento precoce é a melhor estratégia de redução das complicações maternas e fetais – L-T_4 deve ser prontamente indicado em dose plena (dose inicial de 1,6 a 1,8 µg/kg/dia) acrescida de 25%, referente às maiores demandas da gestação, o que corresponde a aproximadamente 2 µg/kg/dia, objetivando restabelecer o eutireoidismo de forma mais rápida possível.[4,31,32] Posteriormente, a dose de L-T_4 pode ser modificada de acordo com as concentrações séricas do TSH (Quadro 33.6).[42] O objetivo do tratamento é alcançar valores séricos de TSH entre 0,1 e 2,5 mU/ℓ.[6,43,44] Em seguida, os níveis séricos de TSH devem ser monitorados a cada 6 a 8 semanas. No período pós-parto, a dose deve ser reduzida para níveis pré-concepção, e o TSH reavaliado após 6 a 8 semanas.[6]

Se o hipotireoidismo já foi diagnosticado antes da gestação, a dose de L-T_4 deve ser ajustada ainda na pré-concepção, para garantir que, no diagnóstico de gravidez, os níveis de TSH estejam na faixa considerada alvo e ideal para uma gestante (0,1 a 2,5 mU/ℓ).[6] Quando a gravidez for confirmada em mulheres que já usam L-T_4, a dose deve ser imediatamente aumentada em 25 a 50%, sabendo-se que no primeiro trimestre há aumento da demanda de HT.[6,43] Na prática, independente da dose de L-T_4 em uso, pode-se recomendar à gestante que acrescente dois comprimidos de L-T_4 a mais na semana (p. ex., se a dose usada antes da gestação for de 100 µg diariamente, a gestante irá escolher dois dias da semana para usar 200 µg, e manterá 100 µg nos dias restantes). Na gestação, a L-T_4 é a única forma aceitável de reposição dos HT; tri-iodotironina (T_3) é contraindicado.[6]

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO NA GESTAÇÃO

Na gestação, o HSC também associa-se com desfechos obstétricos e fetais desfavoráveis. Perda fetal é uma das complicações obstétricas mais frequentes, parecendo haver uma relação linear positiva entre perda fetal e aumento das concentrações de TSH, com aumento estimado de 60% para cada duplicação do TSH.[1] Outras complicações do HSC na gestação são hipertensão, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, diabetes melito gestacional, prematuridade e maior número de admissões de crianças na unidade intensiva, defeitos visuais e retardo do desenvolvimento neurológico.[32,43,45-47] Os desfechos obstétricos desfavoráveis do HSC gestacional podem ser promovidos pela concomitância da autoimunidade tireoidiana, sobretudo positividade para o ATPO, porém tais desfechos também são observados com elevações mínimas do TSH na ausência de anticorpos antitireoidianos (AAT) circulantes.[40,48-51]

Quadro 33.6 Tratamento do hipotireoidismo na gestação.

• Dose inicial de L-T_4: 100 a 150 µg ou 2 µg/kg/dia	
• Reajuste da dose de L-T_4	
TSH > 4 mU/ℓ	Adicionar 25 a 50 µg/dia
TSH > 10 e ≤ 20 mU/ℓ	Adicionar 50 a 75 µg/dia
TSH > 20 mU/ℓ	Adicionar 75 a 100 µg/dia

L-T_4: levotiroxina. Adaptado de Mandel, 2004.[52]

Estudos de intervenção mostraram efeitos benéficos do tratamento com L-T_4 nas complicações obstétricas e neonatais, mas o impacto no desenvolvimento neurocognitivo da prole é menos óbvio.[48,53-55] O estudo *Controlled Antenatal Thyroid Study* (CATS), no País de Gales, Inglaterra, incluiu gestantes com TSH acima do percentil 97,5% e/ou FT_4 abaixo do percentil 2,5% para tratamento ou não com L-T_4.[56,57] Os resultados evidenciaram que não houve diferença significativa no quociente de inteligência (QI) entre os dois grupos, entretanto a prevalência de crianças com QI < 85 foi maior no grupo de gestantes não tratadas comparadas ao grupo controle. Nesse estudo, L-T_4 foi usada em dose fixa e alta, independentemente do peso e dos níveis de TSH no diagnóstico, além de ter sido introduzida tardiamente (16ª semana gestacional).[53,58] Outros estudos corroboram achados semelhantes, mas ainda são necessários ensaios que promovam o tratamento precoce com L-T_4, avaliando o impacto no desenvolvimento neurológico da prole.[59]

Apesar da falta de evidência consistente contra ou a favor do tratamento do HSC durante a gestação, no que se refere ao benefício neurocognitivo, a terapia com L-T_4 é recomendada, sobretudo por conta dos riscos materno-fetais. Uma vez iniciado, o tratamento com L-T_4deverá ser administrado em doses menores comparadas às utilizadas no HC. Recomenda-se a determinação de TSH e FT_4 após 4 semanas do início do tratamento e mensalmente até a metade da gestação e pelo menos na 26ª e 32ª semana.[60] As metas preconizadas do tratamento são, igualmente, manter os níveis de TSH < 2,5 mU/ℓ.[6]

DOENÇA TIREOIDIANA AUTOIMUNE NA GESTAÇÃO

A doença autoimune da tireoide (DAIT) é o distúrbio autoimune mais prevalente em mulheres na idade reprodutiva, com uma incidência estimada de até 10%.[61] Tal condição tem sido associada com desfechos obstétricos adversos e danos no desenvolvimento do sistema nervoso central do feto, mesmo em gestantes com função tireoidiana nos limites da normalidade.[62-66]Metanálise recente demonstra que a presença de AAT é fator de risco independente para abortamento (*odds ratio* 3,9 IC 95% 2,48-6,12; p < 0,001) e prematuridade (*odds ratio* 1,8, IC 95% 1,25-2,6; p = 0,002). O mesmo estudo aponta redução significativa de 52% no risco de abortamento após tratamento com L-T_4.[67] Coorte brasileira com 534 gestantes também observou resultados semelhantes, ao mostrar que a presença de AAT circulantes foi um risco independente (RR: 4,26; 1,1-16,3; p=0,034) para abortamento.[68] Em razão dos riscos de progressão para HSC ou HC e de desfechos obstétricos e fetais desfavoráveis, mesmo quando eutireoidianas, recomenda-se especial cuidado, com monitoramento dos níveis séricos de TSH a cada 4 a 6 semanas.[6]

HIPOTIROXINEMIA ISOLADA NA GESTAÇÃO

Define-se hipotiroxinemia isolada na gestação (HIG), quando os níveis de TSH encontram-se na faixa da normalidade para a gestação, porém os níveis de FT_4 situam-se abaixo do percentil 5 (formas graves) ou 10 (formas leves) para uma faixa de referência específica de população gestante, de acordo com as recomendações da American Thyroid Association (ATA).[6]Entretanto, destaca-se que muitos autores e a European Thyroid Association (ETA) consideram HIG somente quando os níveis de FT_4 estão abaixo do percentil 2,5 (para a mesma faixa de referência). Alternativamente, os níveis de T_4 total também abaixo de tal percentil (para uma faixa de referência específica de gestantes) podem ser definidores de HIG.[7]

A etiologia da HIG é pouco conhecida, mas pode haver associação com insuficiência iódica. Cerca de 25 a 30% das gestantes em áreas com insuficiência leve a moderada de iodo apresentam HIG. Especula-se que, em tais situações, haveria secreção preferencial adaptativa e compensatória de T_3, o que seria responsável pela manutenção de níveis normais de TSH associado a T_4 baixo.[69] Apesar de tais hipóteses, estudos demonstraram que a suplementação de 150 µg/dia de iodo no primeiro trimestre até o período pós-parto não é capaz de modificar esse padrão de alteração hormonal.[69] Recentemente, alguns disruptores endócrinos também têm sido implicados na etiopatogênese da HIG.[69]

As consequências materno-fetais da HIG são ainda menos evidentes do que as existentes para o HSC e o HC. Déficit intelectual pode ser mais comum em prole exposta à HIG, especialmente durante o primeiro trimestre, quando há maior dependência dos HT maternos.[70]Por falta de evidência científica comprovando benefícios, não há recomendação generalizada para o tratamento da HIG, e a conduta deve ser individualizada. No entanto, a ETA recomenda o tratamento da HIG diagnosticada no primeiro trimestre gestacional.[6,23,71]

SUPLEMENTAÇÃO DE IODO NA GESTAÇÃO

Nos EUA, a ATA recomenda rotineiramente a suplementação de iodo às suas gestantes. No entanto, é crucial conhecer a realidade do *status* iódico das gestantes de qualquer região antes de se universalizar tal recomendação. É importante refletir que tanto a deficiência quanto o excesso iódico estão associados a riscos maternos e fetais e disfunções hormonais.[72]

No maior estudo brasileiro avaliando o *status* nutricional de iodo em mulheres no primeiro trimestre gestacional, conduzido no Rio de Janeiro, evidenciou-se que a conduta de suplementação iódica universalizada possivelmente não pode ser extrapolada para gestantes brasileiras. Os resultados revelaram que a mediana da iodúria nas gestantes no primeiro trimestre do estado do Rio de Janeiro era normal, ou seja, essa população apresenta suficiência de iodo. A iodúria tendeu a se correlacionar positivamente com TSH, e gestantes com excesso de ingestão de iodo apresentaram maior positividade para o ATPO e associação com HSC. Torna-se irrefutável que a prática de suplementação de iodo universalizada, ou mesmo o uso de substâncias ricas em iodo (p. ex., lugol), em gestantes pode ser perigoso e prejudicial.[73]Contudo, é necessário, urgentemente, realizar estudos nacionais, abrangendo diferentes regiões do Brasil, dadas as diferenças geográficas e socioeconômico-demográficas do país.

DOENÇA NODULAR E CÂNCER DE TIREOIDE NA GESTAÇÃO

A doença nodular tireoidiana (DNT) e, eventualmente, o carcinoma de tireoide (CT) diagnosticados durante a gestação tornaram-se situações comuns na prática clínica, merecendo atenção especial dos profissionais envolvidos.[74] A prevalência de nódulos tireoidianos variou entre 3 e 21% em três importantes estudos envolvendo gestantes.[75-77] A etiologia e o comportamento dos nódulos tireoidianos durante a gestação não são tão esclarecidos. Como já descrito previamente, a hCG, por sua homologia com o TSH, comporta-se como um fator trófico para a tireoide, levando ao aumento fisiológico na função da glândula normal, mas não está bem estabelecido seu papel no surgimento e/ou no crescimento de nódulos durante o período da gestação. O papel tumorigênico do estrogênio na tireoide também tem sido objeto de estudo, mas sem dados conclusivos ainda.[78]

A abordagem da DNT na gestante não difere daquela empregada na população geral. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) pode ser postergada para o período pós-gestacional em alguns casos, especialmente se existe a intenção de transferir o tratamento cirúrgico para o período pós-gestacional. Com isso, evita-se estresse desnecessário à paciente. A realização da ultrassonografia cervical é importante para a caracterização de risco de malignidade do nódulo investigado e, obviamente, identificação de linfonodos atípicos, assim como para acompanhar crescimento nodular ou surgimento de linfadenopatia suspeita.[6,74,79] Em caso de PAAF com citologia sugestiva ou compatível com malignidade (Bethesda V ou VI), deve-se discutir a realização de tireoidectomia (subtotal ou total) com base em diversos fatores clínicos (p. ex., tamanho do nódulo, presença de linfonodos cervicais suspeitos etc.) e a decisão pelo momento ideal da cirurgia é o grande motivo de discussão. Os desfechos de recorrência e cura parecem semelhantes e independem da cirurgia ser realizada durante ou após a gestação. Dessa forma, é aceitável que a cirurgia seja postergada para o período pós-parto, exceto em casos de doença avançada ou agressiva ao diagnóstico.[6,80] Recentemente, a prática de vigilância ativa de lesões malignas subcentimétricas (< 1 cm) da tireoide vem adquirindo importante respaldo científico, apesar de não haver estudos específicos para o subgrupo de grávidas.[81] Decidindo-se pela cirurgia, esta deve ser realizada no segundo trimestre da gestação, quando o diagnóstico é confirmado no primeiro ou segundo trimestre. Contudo, em casos onde o diagnóstico foi feito no terceiro trimestre, aceita-se que a abordagem cirúrgica seja postergada para o período pós-parto.[6,80] As mulheres grávidas com câncer de tireoide devem ser manejadas com a mesma meta de TSH determinada para o período pré-concepcional, e o TSH deve ser monitorado aproximadamente todo mês até a 16ª ou 20ª semana e, ao menos uma vez, entre a 26ª e a 32ªsemana de gestação.[6]

DISFUNÇÃO TIREOIDIANA E INFERTILIDADE

Infertilidade conjugal é definida como a falha em engravidar espontaneamente após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas.[82] A tireoide exerce importante papel no controle da função reprodutiva da mulher.[83] A falta dos HT pode levar a menores picos pulsáteis do hormônio luteinizante (LH), hiperprolactinemia e distúrbios menstruais/ovulatórios com queda na geração de folículos antrais.[2,84] Além disso, disfunções da tireoide podem ter impacto direto no manejo da infertilidade, podendo influenciar os níveis de estradiol alcançados, número de ovócitos a serem coletados, maturação, fertilização, implantação embrionária, taxa de gravidez clínica e de nascidos vivos.[2,85,86] Em pacientes com infertilidade e síndrome de ovários policísticos, a associação com autoimunidade tireoidiana pode chegar a 25%.[87,88]

Medicamentos como gonadotrofinas, análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou antagonistas do GnRH combinados à gonadotrofina são comumente utilizados no processo de hiperestimulação ovariana (HO), necessária para as mais diversas técnicas de reprodução assistida. O aumento drástico e suprafisiológico dos níveis de estradiol pode interferir na função tireoidiana pela elevação dos níveis séricos da TBG e, em seguida, redução sérica dos níveis de HT livres, com aumento do TSH.[89,90]

A ATA, a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e a American Society for Reproductive Medicine (ASRM) recomendam avaliação rotineira de TSH para toda mulher infértil que tenta engravidar, além da dosagem de ATPO para aquelas com TSH ≥ 2,5 mU/ℓ.[6,82]

As entidades consideram o uso de L-T_4 pré-concepcional, em baixas doses (25 a 50 µg/dia), nas mulheres com infertilidade que serão submetidas à reprodução assistida e que apresentem TSH > 2,5 mU/ℓ (mas na faixa de referência normal), com autoimunidade tireoidiana documentada, ou se o TSH > 4 mU/ℓ, mesmo quando AAT estão ausentes.[6] Existem evidências insuficientes para determinar se a terapia com L-T_4 melhora o sucesso da gravidez em mulheres eutireóideas positivas para ATPO. No entanto, nessa situação o tratamento com baixas doses pode ser considerado, devido aos seus potenciais benefícios em comparação ao seu risco mínimo.[6]

Sabe-se que, sobretudo na presença de autoimunidade tireoidiana, podem ser observadas alterações nos fluidos foliculares oriundos das captações oocitárias de ciclos assistidos para fertilização *in vitro* (FIV), além de interferências na zona pelúcida e no próprio endométrio.[91-93] Por isso, na mulher infértil com positividade para ATPO, sugerem-se protocolos de FIV com injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) na tentativa de se evitarem os efeitos citotóxicos e embriotóxicos diretos dos AAT.[85,94]

Resumo

A gestação é um período associado a diversas alterações adaptativas no funcionamento da tireoide, objetivando o aporte suficiente de hormônios tireoidianos, essenciais ao desenvolvimento fetal adequado, especialmente no 1ºtrimestre, quando a glândula fetal ainda não está funcionante. Disfunção tireoidiana acomete pelo menos 2 a 3% das gestantes, e cerca de 10% sofrem de doença tireoidiana autoimune. Nem o hipotireoidismo nem o hipertireoidismo impedem a mulher de conceber, mas implicam risco aumentado de complicações materno-fetais durante a gravidez.

O hipertireoidismo é encontrado em 0,1 a 1% das gestações. Entre suas complicações, estão hipertensão arterial e pré-eclâmpsia (14 a 22%), insuficiência cardíaca (60%), crise tireotóxica (21%) e até 88% de partos prematuros por indicação médica. Além disso, foi relatada maior frequência de abortamentos, infecção, anemia e descolamento placentário. Existem poucos estudos que avaliaram a prevalência de hipotireoidismo durante a gravidez. Nos EUA, ela foi estimada em 0,3% para hipotireoidismo clínico ou manifesto e em 2,5% para hipotireoidismo subclínico. Complicações fetais do hipotireoidismo materno inadequadamente tratado incluem risco aumentado para abortamento, malformações congênitas, prematuridade, comprometimento do quociente de inteligência (QI) e hipotireoidismo congênito. A dose de levotiroxina precisa, muitas vezes, ser reajustada durante a gravidez. A meta do hormônio tireoestimulante (TSH) deve ser um valor < 2,5 mU/ℓ no 1º trimestre e < 3 mU/ℓ no restante da gestação. Nas pacientes com doença de Graves, recomenda-se usar o propiltiouracil (PTU) no 1º trimestre (devido ao risco de embriopatia supostamente induzida pelo metimazol), trocando-o depois pelo metimazol, por conta do maior risco de hepatotoxicidade com PTU.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diéguez M, Herrero A, Avello N et al. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? Clin Endocrinol. 2016; 84(1):121-6.
2. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev. 2010; 31(5):702-55.
3. Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B et al. Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling. Endocr Rev. 2019; 40(4):1000-47.

4. Delshad H, Azizi F. Iodine nutrition in pregnant and breastfeeding women: sufficiency, deficiency, and supplementation. Hormones (Athens). 2019.
5. Glinoer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18(2):133-52.
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 27(3):315-89.
7. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014; 3(2):76-94.
8. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016; 26(10):1343-421.
9. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev. 1997; 18(3):404-33.
10. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J et al. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. Eur J Endocrinol. 2009; 160(1):1.
11. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018; 7(4):167-86.
12. Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. Endocr Pract. 2014; 20(6):597-607.
13. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57(3):205-32.
14. Rodien P, Ho SC, Vlaeminck V et al. Activating mutations of TSH receptor. Ann Endocrinol (Paris). 2003; 64(1):12-6.
15. Stoffer SS, Hamburger JI. Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. J Nucl Med. 1976; 17(02):146-9.
16. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireóide e gravidez. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52(7):1084-95.
17. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57(3):205-32.
18. Polak M, Luton D. Fetal thyroïdology. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014; 28(2):161-73.
19. Andersen SL, Olsen J, Wu CS et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4373-81.
20. Taylor PN, Vaidya B. Side effects of anti-thyroid drugs and their impact on the choice of treatment for thyrotoxicosis in pregnancy. Eur Thyroid J. 2012; 1(3):176-85.
21. Amouzegar A, Ainy E, Khazan M et al. Local versus international recommended TSH references in the assessment of thyroid function during pregnancy. Horm Metab Res. 2014; 46(03):206-10.
22. Assis ASA, Corcino CM, Saraiva DA et al. Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62(4):386-91.
23. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocr Metab. 2012; 97(8):2543-65.
24. Kumar A, Khatuja R, Mehta S. Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289(5):1137-44.
25. Tehrani FR, Behboudi-Gandevani S. Hypothyroidism in pregnancy. 2018.
26. Souza LSL, Campos RO, Alves VS et al. Hypertension and salt-restrictive diet promotes low urinary iodine concentration in high-risk pregnant women: results from a cross-sectional study conducted after salt iodination reduction in Brazil. Biol Trace Elem Res. 2020.
27. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999; 341(8):549-55.
28. Carney LA. Thyroid disease in pregnancy. 2014; 89(4):6.
29. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol. 2009; 160(6):985-91.
30. Eastman CJ. Screening for thyroid disease and iodine deficiency. Pathology. 2012; 44(2):153-9.
31. Melse-Boonstra A, Gowachirapant S, Jaiswal N et al. Iodine supplementation in pregnancy and its effect on child cognition. J Trace Elem Med Biol. 2012; 26(2-3):134-6.
32. Su PY, Huang K, Hao JH et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(10):3234-41.
33. Swanson CA, Pearce EN. Iodine insufficiency: a global health problem? Adv Nutr. 2013; 4(5):533-5.
34. Zimmermann MB. The role of iodine in human growth and development. In: Seminars in cell & developmental biology. Elsevier; 2011. pp. 645-52.
35. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC et al. Association of maternal iodine status with child iq: a meta-analysis of individual participant data. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(12):5957-67.
36. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011; 21(10):1081-125.
37. Korevaar TIM. The upper limit for TSH during pregnancy: why we should stop using fixed limits of 2.5 or 3.0 mU/l. Thyroid Res [Internet]. 2018; 11:5. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5963163.
38. Korevaar TIM, Nieboer D, Bisschop PHLT et al. Risk factors and a clinical prediction model for low maternal thyroid function during early pregnancy: two population-based prospective cohort studies. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 85(6):902-9.
39. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the generation R study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(2):646-52.
40. Jansen TA, Korevaar TIM, Mulder TA et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(8):629-37.
41. Carney LA, Quinlan JD, West JM. Thyroid disease in pregnancy. Am Fam Physician. 2014; 89(4):273-8.
42. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18(2):213-24.
43. Batistuzzo A, Ribeiro MO. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. Arch Endocrinol Metab. 2020; 64(1):89-95.
44. Dickens LT, Cifu AS, Cohen RN. Diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum period. JAMA. 2019; 321(19):1928-9.
45. Casey BM, Dashe JS, Wells CE et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstetrics & Gynecology. 2005; 105(2):239-45.
46. Fan X, Wu L. The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29(24):3971-6.
47. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. Pediatr Res. 2011; 69(7):454-9.
48. Maraka S, Ospina NMS, O'Keeffe DT et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2016; 26(4):580-90.
49. Negro R, Schwartz A, Gismondi R et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(9):E44-8.
50. Reid SM, Middleton P, Cossich MC et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev. 2010; (7):CD007752.
51. Reid SM, Middleton P, Cossich MC et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev. 2013; (5):CD007752.
52. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18(2):213-24.
53. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med. 2012; 366(6):493-501.
54. Negro R, Schwartz A, Gismondi R et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(4):1699-707.
55. Tong Z, Xiaowen Z, Baomin C et al. The effect of subclinical maternal thyroid dysfunction and autoimmunity on intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. Medicine. 2016; 95(19).
56. Hales C, Taylor PN, Channon S et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child behavior. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(3).

57. Hales C, Taylor PN, Channon S et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(4):1583-91.
58. Hales C, Channon S, Taylor PN et al. The second wave of the Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS II) study: the cognitive assessment protocol. BMC Endocr Disord. 2014; 14(1):95.
59. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. Thyroid. 2011; 21(10):1143-7.
60. Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57(3):166-83.
61. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev. 2010; 31(5):702-55.
62. Brabant G, Peeters RP, Chan SY et al. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? Eur J Endocrinol. 2015; 173(1):P1-11.
63. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. Clin Endocrinol. 2011; 74(4):513-9.
64. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M et al. Autoimmune thyroid diseases and pregnancy. Ann Thyroid. 2018; 3:18.
65. Negro R, Schwartz A, Gismondi R et al. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(6):E920-4.
66. Stagnaro-Green A, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18(2):167-81.
67. Thangaratinam S, Tan A, Knox E et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ. 2011; 342:d2616.
68. Netto LS, Coeli CM, Micmacher E et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. Am J Reprod Immunol. 2004; 52(5):312-6.
69. Dosiou C, Medici M. Management of endocrine disease: isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. Eur J Endocrinol. 2017; 176(1). [Internet]. Disponível em: https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/176/1/R21.xml. Acesso em: 16 de março de 2020.
70. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clin Endocrinol. 2003; 59(3):282-8.
71. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Eur Thyroid J. 2014; 3(2):76-94.
72. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R et al. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. Am J Clin Nutr. 2016; 104(suppl_3):918S-23.
73. Saraiva DA, Silva NAO, Corcino CM et al. Iodine status of pregnant women from a coastal Brazilian state after the reduction in recommended iodine concentration in table salt according to governmental requirements. Nutrition. 2018; 53:109-14.
74. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(1):1-133.
75. Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73(2):421-7.
76. Kung AWC, Chau MT, Lao TT et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(3):1010-4.
77. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. Thyroid. 1993; 3(1):7-9.
78. Yasmeen S, Cress R, Romano PS et al. Thyroid cancer in pregnancy. Int J Gynecol Obstet. 2005; 91(1):15-20.
79. Smith LH, Danielsen B, Allen ME et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(4):1128-35.
80. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(1):1-133.
81. Yto Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: a review of active surveillance trials. Eur J Surg Oncol. 2018; 44(3):307-15. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pubmed/28343733. Acesso em: 2 de abril de 2020.
82. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. 2020; 113:305-22.
83. Dosiou C. Thyroid and fertility: recent advances. Thyroid. 2020; 30(4):479-86. [Epub ahead of print].
84. Fedail JS, Zheng K, Wei Q et al. Roles of thyroid hormones in follicular development in the ovary of neonatal and immature rats. Endocrine. 2014; 46:594-604.
85. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2016; 22:793-4.
86. Karmon AE, Batsis M, Chavarro JE et al. Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. Fertil Steril. 2015; 103:258-63.
87. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2004; 150:363-9.
88. Kowalczyk K, Franik G, Kowalczyk D et al. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017; 21:346-60.
89. Poppe K, Unuane D, D'Haeseleer M et al. Thyroid function after controlled ovarian hyperstimulation in women with and without the hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 2011; 96:241-5.
90. Mintziori G, Goulis DG, Toulis KA et al. Thyroid function during ovarian stimulation: a systematic review. Fertil Steril. 2011; 96:780-5.
91. Monteleone P, Parrini D, Faviana P et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. Am J Reprod Immunol. 2011; 66:108-14.
92. Medenica S, Garalejic E, Arsic B et al. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. PloS One. 2018; 13(10):e0206652.
93. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS et al. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. J Reprod Immunol. 2005; 66:53-67.
94. Ke H, Hu J, Zhao L et al. Impact of thyroid autoimmunity on ovarian reserve, pregnancy outcomes, and offspring health in euthyroid women following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Thyroid. 2020 [Epub ahead of print].

34

Tireoidites | Diagnóstico e Tratamento

Maria da Conceição Freitas • Icaro Sampaio Inácio • Liana Ferreira Alencar Silva • Alberto José S. Ramos

INTRODUÇÃO

As tireoidites representam uma gama de doenças com diferentes etiologias, caracterizadas por um processo inflamatório da glândula tireoide, podendo levar à disfunção tireoidiana transitória ou permanente. De acordo com sua evolução clínica, são classificadas em agudas, subagudas e crônicas (Quadro 34.1).[1-3]

TIREOIDITE AGUDA

A tireoidite aguda (TA), também chamada de *tireoidite supurativa aguda ou infecciosa*, é uma doença rara, mas sua incidência tem aumentado em decorrência da elevação do número de pacientes imunodeprimidos. Em geral, a TA tem origem bacteriana (70% dos casos) e, teoricamente, qualquer microrganismo pode estar envolvido. Os agentes etiológicos mais comuns são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*. Tireoidites agudas por fungos (*Aspergillus, Coccidioides immitis*, *Candida albicans* etc.) e *Pneumocystis jirovecii* têm sido descritas, sobretudo, em imunodeprimidos, representando cerca de 15% dos casos. Na literatura, também há relatos raros de TA secundária a sífilis, tuberculose, parasitoses (p. ex., equinococose) e tripanossomíase (Quadro 34.2).[1-5]

Quadro 34.1 Tireoidites: classificação e etiologia.

Tipos	Etiologia
Aguda ou supurativa*	Bacteriana
Subaguda	
Granulomatosa ou de De Quervain	Viral
Linfocítica ou indolor	Autoimune
Pós-parto	Autoimune
Crônica	
Tireoidite de Hashimoto	Autoimune
Tireoidite de Riedel	Idiopática

*Eventualmente, pode ser causada por fungos ou *Pneumocystis jirovecii*, sobretudo em imunodeprimidos.

A baixa frequência da TA resulta da resistência da tireoide a infecções, em função de sua encapsulação, seu alto teor de iodo, seu rico suprimento sanguíneo e sua extensa drenagem linfática.[3-5] A TA é mais frequente em indivíduos com doença tireoidiana prévia (câncer, tireoidite de Hashimoto [TH] e bócio multinodular) ou com anomalias congênitas (p. ex.,

persistência do cisto tireoglosso ou fístula do seio piriforme; anormalidades do terceiro e quarto arcos). Em adultos sem doenças preexistentes ou inatas, a causa mais habitual é a disseminação hematogênica ou linfática de infecção oriunda de vias respiratórias superiores ou a distância para a tireoide com alteração prévia.[2-4] TA também é mais observada em imunodeprimidos, debilitados ou idosos. Ela é particularmente comum em portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), nos quais infecções por *Pneumocystis jirovecii* e outros germes oportunistas têm sido relatadas. Outros fatores de risco raramente descritos foram endocardite, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e abscesso dentário. TA também é mais prevalente em crianças do que em adultos.[2-5]

Quadro 34.2 Microbiologia da tireoidite aguda.

Organismos usuais

- Aeróbios: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*
- Anaeróbios: *Clostridium septicum*
- Bacilos gram-negativos

Organismos raros

- Bactérias: micobactéria atípica, *Clostridium perfringens*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Porphyromonas*, *Salmonella* spp., *Streptococcus viridans*, *Treponema pallidum*, *Echinococcus* spp.
- Fungos: *Aspergillus* spp., blastomicose, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Pneumocystis jirovecii*
- Parasitos: tripanossomíase, equinococose

Diagnóstico

■ *Manifestações clínicas*

Normalmente o quadro da TA tem início súbito, mas pode desenvolver-se gradualmente, dependendo do microrganismo envolvido. O acometimento é, em geral, assimétrico. Os sintomas mais usuais são dor cervical anterior unilateral (podendo irradiar-se para a mandíbula ou o ouvido homolateral), febre, sudorese e astenia. Podem ocorrer calafrios, se houver bacteriemia; disfonia e disfagia também podem ser observadas. O quadro pode ocasionalmente agravar-se, com desenvolvimento de sepse. Os sintomas, geralmente mais óbvios em crianças do que em adultos, frequentemente são precedidos por uma infecção aguda do trato respiratório superior.[2-5] Em adultos, a TA pode muito raramente manifestar-se por massa indolor na face anterior do pescoço, simulando um carcinoma.[6] Sintomas de hipertireoidismo são excepcionalmente detectados, quando a tireoidite é difusa (situação mais comum diante de infecção por fungos ou micobactérias).[7-9]

Ao *exame físico,* notam-se sinais flogísticos no lado acometido da tireoide, com pele eritematosa, intensa dor à palpação e, às vezes, flutuação (Figura 34.1). O lobo esquerdo tireoidiano é mais atingido, sobretudo quando existe uma fístula piriforme. Linfadenomegalia cervical é comum.[2-5] Sinais de hipertireoidismo (p. ex., taquicardia, pele quente, tremor nas mãos etc.) são excepcionalmente encontrados.[7]

■ *Alterações laboratoriais*

Leucocitose com desvio à esquerda e elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) ocorrem na maioria dos casos; sua ausência pode indicar infecção anaeróbica. A função tireoidiana mostra-se geralmente normal, com anticorpos antitireoidianos (antitireoperoxidase [anti-TPO] e antitireoglobulina [anti-Tg]) comumente indetectáveis. A ocorrência de hipertireoidismo é excepcional, como já comentado, e resulta da liberação de uma grande quantidade de hormônios tireoidianos na circulação.[3,4] A captação do iodo radioativo nas 24 horas (RAIU/24 h) pela tireoide é normal; contudo, pode estar reduzida, se a inflamação da glândula for difusa. Na cintilografia, hipocaptação pode ser observada na região envolvida.[2-4]

A ultrassonografia (US) da tireoide geralmente possibilita a localização do abscesso ou do processo supurativo (Figura 34.2). O diagnóstico da TA é confirmado por citologia obtida por PAAF. O material coletado é submetido a bacterioscopia e cultura. Histologicamente, encontra-se na TA um infiltrado de leucócitos polimorfonucleares e linfócitos, o qual pode vir associado a franca necrose tireoidiana e formação de abscesso.[2-5]

Figura 34.1 Tumoração na região cervical anterior com sinais flogísticos e formação de abscesso, secundária à tireoidite aguda bacteriana, em menina de 6 anos de idade.

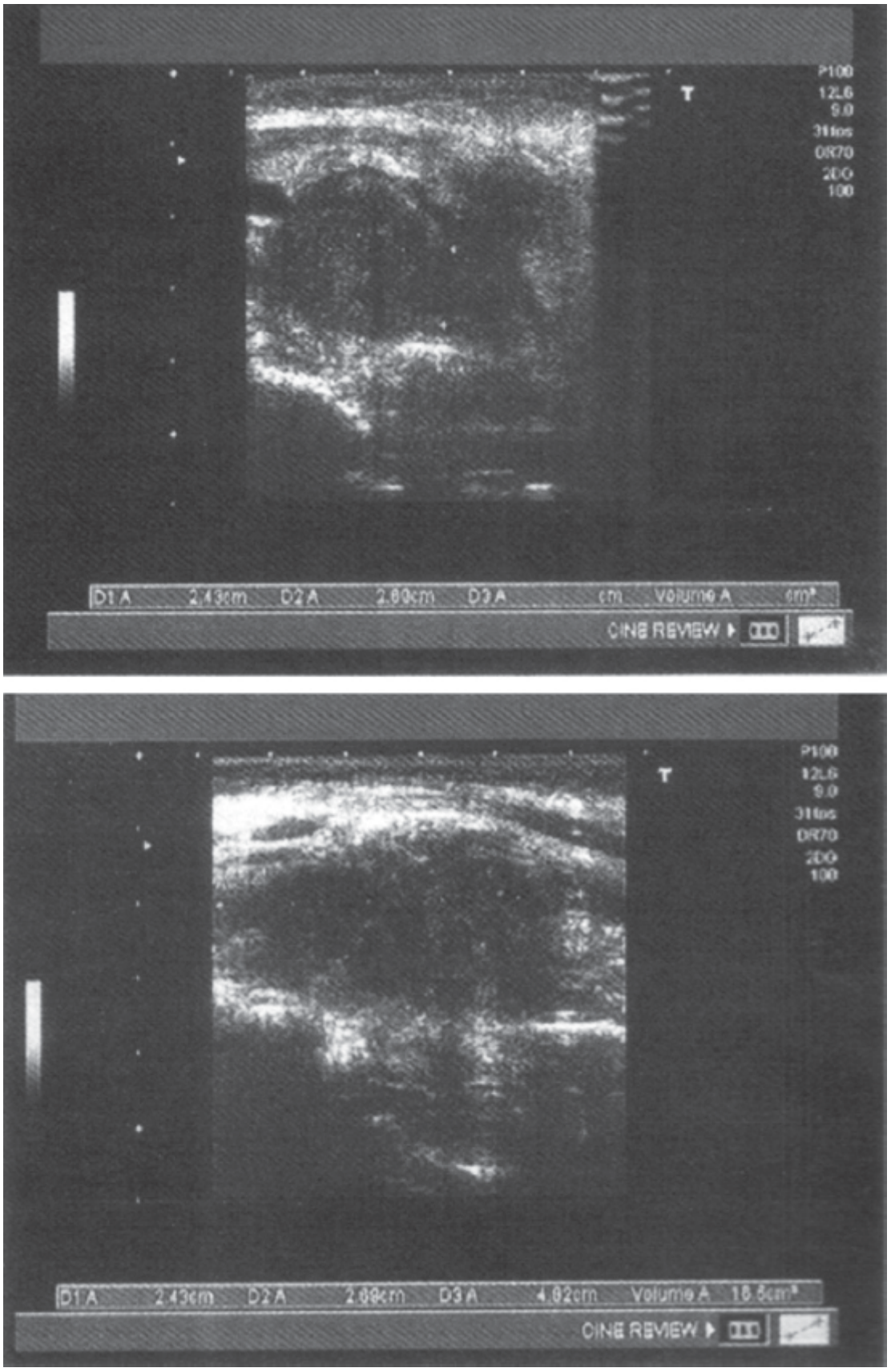


Figura 34.2 Ultrassonografia tireoidiana revelando áreas hipoecoicas mal definidas e formação expansiva hipoecoica no lobo direito, correspondentes a um abscesso tireoidiano.

Diagnóstico diferencial

A principal distinção a ser feita é com a tireoidite granulomatosa subaguda (TGSA) (Quadro 34.3), uma vez que ambas são clinicamente similares, mas requerem tratamentos distintos. Na TA, em geral, a dor tem maior intensidade, e também é mais comum a linfadenomegalia cervical. Da mesma maneira, eritema ou formação de abscesso aponta para o diagnóstico de TA. Leucocitose com desvio à esquerda e elevação da VHS são comuns em ambas as situações, mas sinais

de hipertireoidismo são bem mais frequentes na TGSA. Evidência laboratorial de hipertireoidismo com captação cervical ausente ou muito baixa (em geral, < 2%) do radioiodo à cintilografia praticamente confirma o diagnóstico de TGSA.[5,8]

Quadro 34.3 Achados úteis na diferenciação entre tireoidite aguda (TA) e tireoidite granulomatosa subaguda (TGSA).

	Características	TA (%)	TGSA (%)
História	Infecção prévia do trato respiratório	88	17
	Febre	100	54
	Sintomas de tireotoxicose	Raros	47
	Dor de garganta	90	36
Exame físico da tireoide	Dor tireoidiana à deglutição	100	77
	Envolvimento do lobo esquerdo	85	Não especificado
	Dor tireoidiana com irradiação	Possível	27
	Eritema	83	Não usual
Exames laboratoriais	Leucocitose	57	25 a 50
	VHS aumentada (> 30 mm/h)	100	85
	Diminuição ou aumento dos hormônios tireoidianos	5 a 10	60
	Elevação da fosfatase alcalina e das transaminases	Rara	Comum
Citologia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF)	Purulenta, com bactérias ou fungos presentes	≈ 100	0
	Linfócitos, macrófagos, algumas células gigantes	0	≈ 100
Alterações radiológicas ou cintilográficas	Baixa captação do ^{131}I	Infrequente	≈ 100
	Cintilografia com gálio positiva	≈ 100	≈ 100
	Exame com bário mostrando fístula	Comum	0
Curso clínico	Resposta clínica aos glicocorticoides	Transitória	100
	Necessidade de incisão e drenagem	85	Não
	Recidiva após drenagem cirúrgica	16	Não
		96	Não

	Detecção de fístula do seio piriforme		

Adaptado de Sweeney et al., 2014;[1] Szabo e Allen, 1989.[8]

Tratamento

A terapêutica consiste em antibioticoterapia apropriada, orientada por bacterioscopia e cultura do material obtido pela PAAF.[1-3] Nos casos mais graves, o paciente deve ser internado para receber antibioticoterapia ou terapia antifúngica parenteral. Se nenhuma bactéria for isolada, pode-se iniciar tratamento empírico de amplo espectro. Em pacientes pediátricos, deve-se realizar tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) da região cervical para investigar se há fístula comunicante, como a do seio piriforme, que é o sítio mais frequente de infecção em crianças. Caso essas fístulas sejam encontradas, elas devem ser removidas para prevenir recorrências da TA.[8] Qualquer abscesso deve ser drenado, seja por PAAF ou por cirurgia.[2-4]

Prognóstico

As infecções tireoidianas são potencialmente letais e seu prognóstico depende de pronto reconhecimento e tratamento adequado.[2,3] A taxa de mortalidade pode chegar a 12%.[5] A resposta ao tratamento clínico é geralmente satisfatória. Em alguns pacientes, entretanto, a destruição da tireoide pode ser tão intensa que resulte em hipotireoidismo.[2-4] Assim, pacientes com tireoidite difusa devem ser avaliados periodicamente, para que se determine o *status* funcional tireoidiano.[2,5] Além disso, casos de evolução fatal podem acontecer, se houver atraso no diagnóstico e no tratamento (taxa de mortalidade de até 12%).[2-4]

TIREOIDITES SUBAGUDAS

Nesta seção, incluem-se a TGSA, que caracteristicamente é dolorosa, a tireoidite linfocítica subaguda (TLSA), que é indolor, e a tireoidite pós-parto. A TLSA surge de modo esporádico ou após partos ou abortos, caracterizando a chamada *tireoidite pós-parto*.[1-5,10,11]

Tireoidite granulomatosa subaguda

Apresenta uma multiplicidade de sinônimos, sendo os mais usados: tireoidite de De Quervain, tireoidite subaguda dolorosa, tireoidite de células gigantes e tireoidite granulomatosa.[5,10-14]

A TGSA é um processo inflamatório autolimitado que constitui a causa mais comum de dor na tireoide.[10-12] Pode ocorrer em qualquer idade, mas acomete principalmente indivíduos entre a terceira e a quinta década de vida. Apenas 9% dos casos surgem antes dos 30 anos de idade, e crianças raramente são acometidas. A incidência é cinco vezes maior no sexo feminino.[2,3,5,10,11]

Acredita-se que a TGSA seja causada direta ou indiretamente por infecção viral da glândula tireoidiana.[10-15] Frequentemente, ela surge após infecção aguda do trato respiratório superior, e sua incidência é maior no verão, correlacionando-se com o pico de incidência do enterovírus.[3,5,10] Outros estudos relacionam a TGSA com caxumba, sarampo, doença da arranhadura do gato, encefalite de Saint Louis e outros vírus (*influenza*, adenovírus, ecovírus, Coxsackie, Epstein-Barr etc.).[3-5,10] Recentemente, a TGSA foi relacionada com a infecção pelo *influenza* H1N1,[13] com a vacinação contra esse vírus[14] e com a vacinação contra o *influenza*,[15] bem como com a doença mão-pé-boca (causada pelo vírus Coxsackie B-4).[15] Uma predisposição genética é provável em razão da associação frequente com antígenos de histocompatibilidade HLA-Bw35.[2-4]

Histologicamente, a TGSA é caracterizada por infiltração de polimorfonucleares, mononucleares e células gigantes, com formação de microabscessos e fibrose. Isso resulta em destruição dos folículos e proteólise da tireoglobulina.[2,4,8]

■ *Diagnóstico*

Manifestações clínicas

O quadro da TGSA tende a começar com uma fase prodrômica, caracterizada por astenia, mal-estar, artralgia, mialgia, faringite e febre baixa. Posteriormente, intensifica-se a febre (pode chegar a 40°C) e surge dor na região da tireoide, moderada ou intensa, que pode inicialmente comprometer apenas um dos lobos, ou já de início envolver toda a glândula. Ela agrava-se com a tosse, a deglutição e a movimentação do pescoço. Além disso, pode irradiar-se para a região occipital,

parte superior do pescoço, mandíbula, garganta ou ouvidos, o que leva alguns pacientes a procurar inicialmente um otorrinolaringologista. Pode, também, irradiar-se para a parte superior do tórax. Aproximadamente 50 a 60% dos pacientes apresentam sintomas e sinais de hipertireoidismo, porém a dor e a hipersensibilidade local são os aspectos dominantes da doença.[1-5] A ausência de dor *não* exclui, contudo, o diagnóstico, havendo na literatura o relato de casos de TGSA indolor, confirmados por biopsia.[16] Paralisia transitória das cordas vocais também ocorre ocasionalmente.[3,11]

Caracteristicamente, a evolução da TGSA consiste em quatro fases: (1) fase dolorosa aguda inicial com hipertireoidismo, (2) eutireoidismo, (3) hipotireoidismo e (4) eutireoidismo (Figura 34.3). Entretanto, nem todos os pacientes seguem essa evolução, e alguns deles podem cursar apenas com um leve hipertireoidismo, seguido de recuperação funcional da glândula. Além disso, as fases de hiper ou hipotireoidismo podem passar despercebidas ou ter uma duração menor nos casos menos graves.[2-5,10,11]

A fase dolorosa aguda inicial e o hipertireoidismo são transitórios, geralmente regredindo no período de 2 a 6 semanas, mesmo no paciente não tratado. Em alguns pacientes, uma tireoidite sintomática, mas não o hipertireoidismo, pode persistir por vários meses. O hipertireoidismo resulta do processo de destruição dos folículos, com consequente liberação de tireoglobulina, hormônios tireoidianos e outras aminas iodadas na circulação. Em função da destruição do parênquima tireoidiano, até 70% dos pacientes podem apresentar hipotireoidismo, o qual é geralmente transitório (duração variável, de algumas semanas a meses) e pode ser subclínico ou manifesto. É precedido pela fase de eutireoidismo, que pode prolongar-se por várias semanas. A maioria dos pacientes com hipotireoidismo é assintomática. Em regra, a glândula é totalmente reconstituída, e a função tireoidiana normaliza-se; entretanto, hipotireoidismo permanente pode acontecer.[2,3,10,11]

Ao exame da tireoide, encontra-se um bócio nodular, de consistência firme, bastante doloroso e, na maioria das vezes, unilateral. A dor e a hipersensibilidade local muitas vezes não tornam possível ao médico delimitar a lesão. Raramente pode haver eritema e calor na pele sobrejacente, casos em que o processo inflamatório é mais intenso. Adenopatia cervical é rara.[1-4,10,11]

Alterações laboratoriais

A alteração mais marcante da TGSA é a intensa elevação da VHS, a qual geralmente excede 50 mm/h. Aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR) também é comum. Há leve anemia normocítica, normocrômica, e a contagem leucocitária é normal ou discretamente elevada. Alteração da função hepática pode ocorrer na fase inicial da doença.[1-4,8,10,11]

Na fase de hipertireoidismo, observa-se elevação (geralmente moderada) dos níveis séricos de tireoglobulina, tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), refletindo o extravasamento dessas substâncias para a circulação, em razão da ruptura dos folículos. Os níveis séricos de T_4 são desproporcionalmente elevados em relação aos de T_3 (relação $T_3/T_4 < 20$), em função das maiores concentrações intratireoidianas de T_4. Caracteristicamente o hormônio tireoestimulante (TSH) está suprimido. Na fase de hipotireoidismo, observam-se valores baixos de tiroxina livre (FT_4) e elevação do TSH.[2-4,10,11]

A RAIU/24 h é muito baixa (geralmente < 1% e sempre < 5%) durante o processo inflamatório agudo, conforme mencionado. Nessa fase, a cintilografia com iodo radioativo mostra um padrão irregular de distribuição do radioisótopo ou a glândula totalmente "apagada". A captação de tecnécio pela tireoide pode, entretanto, estar normal, observando-se, à cintilografia, área de hipocaptação no local afetado.[2-4,10,11]

À US, observam-se áreas hipoecoicas irregulares e mal delimitadas, localizadas nas regiões subcapsulares (Figura 34.4). O mapeamento com Doppler colorido mostra vascularização normal ou reduzida devido ao edema do parênquima.[2,3,10]

A concentração sérica dos anticorpos antitireoidianos geralmente é normal, mas pode elevar-se transitoriamente em alguns pacientes. Isso se deve a uma resposta imunológica secundária a antígenos liberados pela tireoide.[2,4,10]

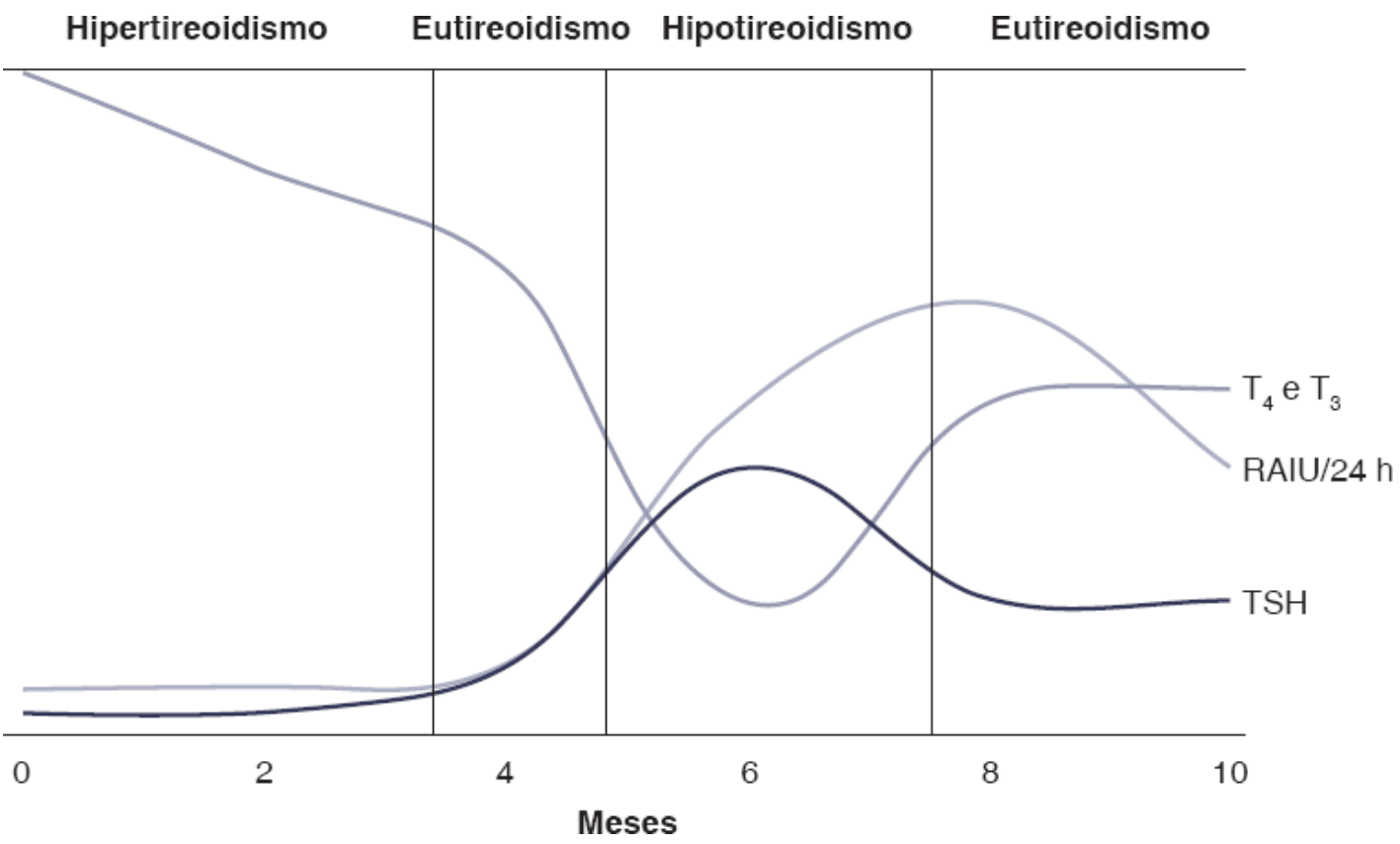


Figura 34.3 Curso natural da tireoidite granulomatosa subaguda. RAIU/24 h: captação de iodo radioativo nas 24 horas. (Adaptada de Shrestha e Hennessey, 2000).[5]

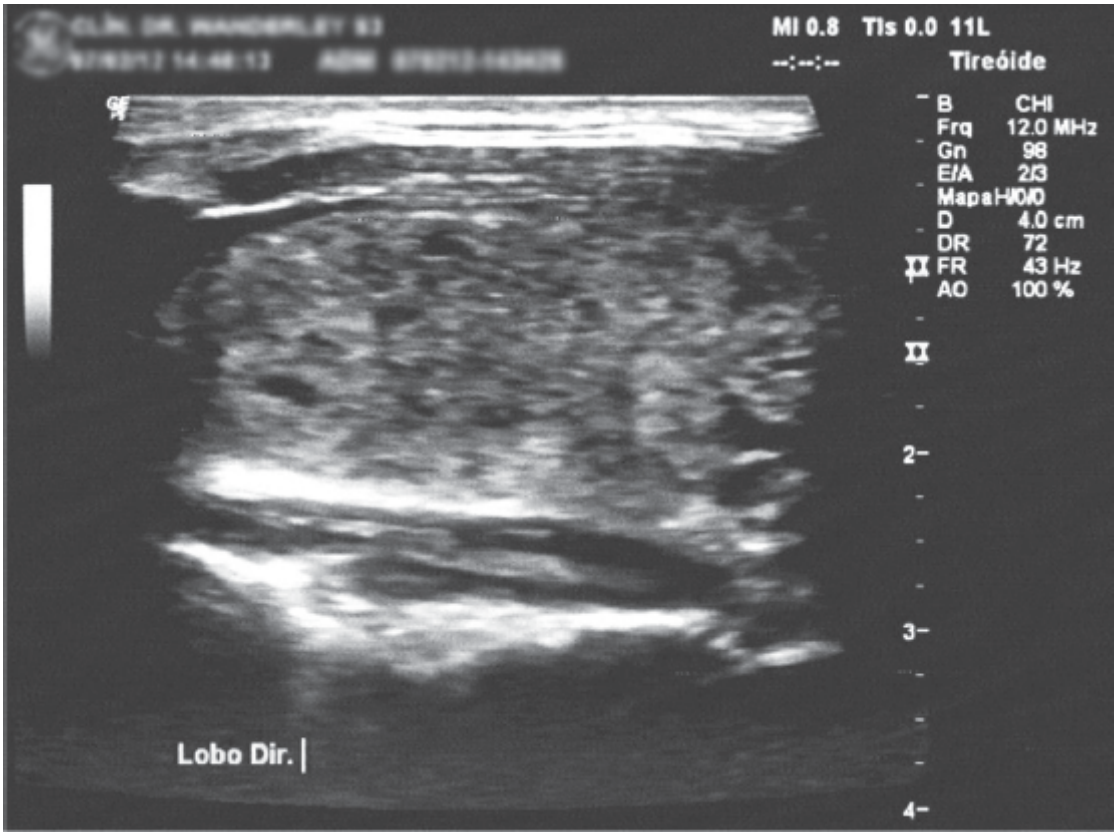


Figura 34.4 Ultrassonografia de mulher com tireoidite granulomatosa subaguda. Observam-se áreas hipoecoicas dispersas no parênquima.

Em resumo, a fase aguda da TGSA caracteriza-se por dor na região cervical anterior e evidências clinicolaboratoriais de hipertireoidismo, associadas a RAIU/24 h muito baixa ou ausente.

■ *Diagnóstico diferencial*

TGSA e hemorragia em cisto ou adenoma tireoidianos representam mais de 90% dos casos de tumoração cervical anterior dolorosa. Outras condições são: tireoidite aguda, celulite, infecção em cisto do ducto tireoglosso ou cisto branquial, hemorragia em carcinoma tireoidiano e, raramente, TH dolorosa.[1,3,10,11] TGSA deve também ser diferenciada de condições que cursam com tireotoxicose e baixa RAIU (p. ex., tireotoxicose factícia, tireotoxicose por hambúrguer etc.).[3,4,10] Nos casos de TGSA indolor, deve ser feita a distinção com a doença de Graves (DG).[11,17]

Um quadro similar à TSGA foi descrito na tireoidite por *Pneumocystis jirovecii*. Essa possibilidade diagnóstica deve ser considerada em indivíduos com AIDS, especialmente naqueles submetidos à terapia profilática com pentamidina em aerossol, a qual protege contra pneumonia por *P. jirovecii*, mas possibilita que esse organismo infecte outros tecidos.[2-4,17]

■ *Tratamento*

O tratamento da TGSA visa, sobretudo, ao alívio do quadro doloroso. Quando necessário, devem-se controlar os sintomas de tireotoxicose e tratar o hipotireoidismo.

Controle da dor

Anti-inflamatórios não esteroides. Devem ser tentados inicialmente, mas só se mostram eficazes nos casos mais brandos. Podem-se usar o ácido acetilsalicílico (AAS), na dose de 500 mg a cada 4 a 6 horas, ou outros anti-inflamatórios mais potentes (nimesulida, naproxeno, piroxicam etc.), nas doses usuais. Se não houver melhora em 2 ou 3 dias, inicia-se o uso de um glicocorticoide.[2,11]

Glicocorticoides (GC). São indicados nos casos de dor refratária aos anti-inflamatórios não esteroides. O alívio dos sintomas ocorre nas primeiras 24 a 48 horas. Caso contrário, o diagnóstico deve ser questionado. Em geral, emprega-se a prednisona, na dose inicial de 40 a 60 mg/dia, ou um outro GC, em dose equivalente, com diminuição gradual durante 4 a 6 semanas (iniciar 1 semana após o desaparecimento da dor e da hipersensibilidade local). Em caso de recidiva ou agravamento da dor, a dose da prednisona deve ser aumentada, e, posteriormente, deve-se tentar uma nova redução gradual.[2,4,10] Um estudo japonês recente mostrou que a maioria dos pacientes responde a 15 mg/dia de prednisolona.[18]

Cirurgia. Tireoidectomia pode ocasionalmente ser necessária nos casos de tireoidite dolorosa não responsiva aos GC.[10,11]

Controle dos sintomas de hipertireoidismo

Betabloqueadores. Representam a melhor opção. Mais comumente, usa-se o propranolol, cuja dose habitual é de 40 mg, 2 a 4 vezes/dia.[2-4]

Antitireoidianos de síntese (metimazol, propiltiouracil). Não são indicados, porque não há síntese hormonal excessiva, mas, sim, liberação demasiada dos hormônios estocados dentro da glândula, devido à destruição dos folículos tireoidianos.[2,4,13]

Controle do hipotireoidismo

Levotiroxina (L-T_4). A maioria dos pacientes com hipotireoidismo tem sintomas leves e não requer tratamento. Nos casos mais graves ou mais sintomáticos, administram-se 50 ou 100 μg/dia de L-T_4 por 6 a 8 semanas. Depois desse período, a medicação deve ser descontinuada, com nova avaliação da função tireoidiana após 4 a 6 semanas, para confirmar se o hipotireoidismo é permanente ou não.[2-4,13]

■ *Prognóstico*

Hipotireoidismo permanente tem sido relatado em até 15% dos casos. A recidiva da TSGA é rara (2 a 4%), sendo mais comum nos pacientes que fizeram uso de corticoterapia.[4,10,13]

Tireoidite linfocítica subaguda

A TLSA pode ocorrer espontaneamente ou após o término da gravidez, caracterizando a chamada *tireoidite pós-parto* (TTP) (ver adiante). Por motivos didáticos, serão descritas separadamente.[2-4,8]

Estudos imunológicos e histopatológicos têm sugerido que a TLSA seria uma doença autoimune. Alguns autores acreditam que ela poderia ser uma forma subaguda da TH, pois os achados histológicos de infiltrado linfocítico são semelhantes aos desta última, porém bem menos intensos. A TLSA tem sido também descrita em associação com outras doenças autoimunes.[13,17] Foi detectada uma frequência aumentada de HLA-DRw3 e HLA-DRw5 na TLSA, o que torna provável a predisposição genética para essa forma de tireoidite.[2-4,11]

Os *achados histológicos* da tireoidite silenciosa são semelhantes aos da TH, embora muitas vezes menos acentuados. Durante a fase tireotóxica, há infiltração linfocítica acentuada, que pode ser difusa ou focal. No período de recuperação ou de hipotireoidismo, encontra-se infiltração linfocítica discreta, com folículos em regeneração contendo pouco coloide. Meses ou anos depois ainda pode-se reconhecer uma tireoidite linfocítica leve.[2-4,8]

Tireoidite linfocítica indolor. A forma espontânea da TLSA tem sido também denominada *tireoidite linfocítica indolor* (TLI) ou silenciosa.[2-4,8] Ela é mais frequente no sexo feminino (na proporção de 1,5:1 a 2:1) e pode ocorrer em qualquer faixa etária (mais comum entre os 30 e os 60 anos de idade).[2,3] Pode responder por, aproximadamente, 1% de todos os casos de tireotoxicose.[4,11]

■ *Diagnóstico*

Manifestações clínicas

A exemplo da TGSA, a TLI também pode cursar com quatro fases: hipertireoidismo inicial, seguido de eutireoidismo, hipotireoidismo e, finalmente, recuperação funcional da glândula. A doença é, geralmente, diagnosticada na fase de hipertireoidismo, com duração de, aproximadamente, 6 semanas a 3 a 4 meses (raramente mais). Os pacientes queixam-se de intolerância ao calor, nervosismo, palpitações, emagrecimento etc. Algumas vezes, essa fase inicial pode passar despercebida, sendo a doença detectada já por sintomas de hipotireoidismo ou apenas pelo bócio, que ocorre em cerca de 50% dos casos e é indolor, difuso, com consistência firme e dimensão pequena (duas a três vezes o normal). O hipotireoidismo ocorre em 25 a 40% dos casos, pode ser assintomático e geralmente tem um curso de 8 a 12 semanas, mas há a possibilidade de tornar-se permanente.[2-4,10,11]

Alterações laboratoriais

O comportamento da função tireoidiana bem como os achados cintilográficos e ultrassonográficos são similares aos da TGSA e dependem da fase em que a doença é detectada. Na fase inicial de hipertireoidismo, há elevação dos níveis séricos de T_3 e T_4 livre e da tireoglobulina (pela destruição tecidual), com supressão do TSH. Além disso, a RAIU/24 h está sempre baixa. Elevação dos anticorpos antitireoidianos é bem mais frequente do que na TGSA: anticorpos anti-Tg em 24 a 100% (dependendo do ensaio utilizado) e anti-TPO em 60%. A VHS encontra-se normal (em cerca de 40% dos casos) ou apenas discretamente elevada. O hemograma geralmente é normal (leucocitose ocasional).[2-5] A imagem com Doppler colorido geralmente mostra redução da vascularização.[10,11,17]

■ *Diagnóstico diferencial*

O principal diagnóstico diferencial da tireoidite indolor é com a DG, da qual se distingue principalmente pela ausência de orbitopatia, pela baixa RAIU/24 h e por valores dos anticorpos antirreceptores do TSH (TRAb) habitualmente normais (Quadro 34.4).[10,11,17] Por outro lado, a destruição da tireoide pelo processo inflamatório pode raramente estimular a produção de TRAb, ocasionalmente desencadeando a DG.[19]

Conforme já mencionado, a TGSA raramente é indolor.[16] As principais diferenças entre a TGSA e a TLI estão resumidas no Quadro 34.5.

■ *Tratamento*

Em virtude do caráter transitório da doença e da ausência de dor, a terapêutica da TLI objetiva o controle dos sintomas de hiper ou hipotireoidismo, se necessário.[2-4,17]

Controle dos sintomas de hipertireoidismo

Como a tireotoxicose na tireoidite silenciosa é geralmente leve, muitas vezes não requer tratamento. Quando necessário, utiliza-se um *betabloqueador* (p. ex., propranolol, 40 mg a cada 6 ou 8 horas) para alívio das manifestações hipertireóideas (tremor, palpitações, insônia, nervosismo etc.). Raramente são necessárias outras medidas, como o uso de *GC*, que deve ser reservado para os casos sem resposta adequada aos fármacos mencionados. Inicia-se com 40 a 60 mg/dia de prednisona e reduz-se a dose, após 1 a 2 semanas, em 7,5 a 10 mg/semana. A resposta aos GC é habitualmente satisfatória.[2-5] Nos casos de tireoidite recidivante, excepcionalmente *radioiodo* ou *tireoidectomia subtotal* pode ser necessário.[2-4,11]

Quadro 34.4 Diferenciação entre a tireoidite indolor e a doença de Graves.

Característica	Tireoidite indolor	Doença de Graves
Início	Súbito	Gradativo
Gravidade habitual dos sintomas	Leve a moderada	Moderada a intensa
Duração dos sintomas	< 3 meses	> 3 meses
Bócio	Pequeno, difuso	Volumoso, difuso
Sopro tireoidiano	Ausente	Geralmente presente
Exoftalmia, dermopatia	Ausentes	Podem estar presentes
Relação T_3/T_4	< 20:1	> 20:1

Adaptado de Singer, 1991.[3]

Quadro 34.5 Diferenciação entre tireoidite indolor e tireoidite granulomatosa subaguda (TGSA).

Característica	Tireoidite indolor	TGSA
Etiologia	Autoimune	Viral
Dor cervical anterior	Ausente	Presente (excepcionalmente ausente)
Evolução com 4 fases	Presente	Presente
Disfunção tireoidiana permanente	Comum	Rara
VHS > 50 mm/h	Rara	Frequente
Anticorpos antitireoidianos	Frequentes	Pouco comuns
Relação T_3/T_4	< 20:1	< 20:1
RAIU/24 h	Suprimida	Suprimida

RAIU/24 h: captação do iodo radioativo nas 24 horas; VHS: velocidade de hemossedimentação. Adaptado de Singer, 1991.[3]

Tratamento do hipotireoidismo

Após a fase tireotóxica, vários pacientes tornam-se temporariamente hipotireóideos. Entretanto, a reposição de L-T_4, em geral, não é necessária nesse período. Somente uma pequena proporção de pacientes permanece com hipotireoidismo definitivo, requerendo doses terapêuticas plenas de L-T_4.[2,4,9,10]

■ *Prognóstico*

O risco do desenvolvimento de disfunção tireoidiana e bócio permanentes é significativamente maior na TLSA do que na TGSA. Hipotireoidismo crônico residual ocorre em 20% dos casos de TLSA. As recidivas também são bem mais frequentes.[4]

Tireoidite pós-parto

A tireoidite pós-parto (TPP) é uma doença tireoidiana relativamente comum, com incidência variando entre 1,1 e 16,7%.[20,21] É mais comum em mulheres com altos títulos de anti-TPO no primeiro trimestre ou imediatamente após o parto, assim como no caso de existência de outras doenças autoimunes, como diabetes tipo 1 ou história familiar de

doenças tireoidianas autoimunes. A positividade do anti-TPO no primeiro trimestre relaciona-se com a TPP em mais de 80% dos casos.[20-23] Ela também foi relatada após abortos espontâneos ou induzidos.[23]

■ *Diagnóstico*

Manifestações clínicas

A TPP pode apresentar-se por uma das três seguintes maneiras:

- Apenas hipertireoidismo transitório
- Apenas hipotireoidismo transitório
- Hipertireoidismo transitório seguido de hipotireoidismo transitório e, depois, recuperação com eutireoidismo.[20,23]

Em aproximadamente 20 a 30% dos casos de TPP, observa-se a sequência característica de hipertireoidismo (geralmente começa 1 a 4 meses após o parto e dura de 4 a 8 semanas), seguido de hipotireoidismo (com duração de 2 a 8 semanas) e, depois, recuperação. Em contrapartida, 20 a 40% apresentam apenas hipertireoidismo, e os 40 a 50% restantes cursam apenas com hipotireoidismo, que se inicia 2 a 6 meses após o parto.[22,23]

Os sintomas de hipertireoidismo, quando ocorrem, geralmente são leves e consistem, sobretudo, em ansiedade, fraqueza, irritabilidade, palpitações, taquicardia e tremor. As manifestações do hipotireoidismo também costumam ser discretas, tais como astenia, falta de energia e pele seca. Além disso, o hipotireoidismo pode associar-se à depressão pós-parto e talvez, também, agravá-la. A maioria das mulheres com TPP tem bócio difuso, pequeno e indolor que desaparece após o retorno ao eutireoidismo.[20-23]

Alterações laboratoriais

Os achados laboratoriais da TPP são semelhantes aos da tireoidite silenciosa. Na fase hipertireóidea, observam-se níveis altos ou no limite superior da normalidade de T_3 e T_4, com supressão do TSH e baixa RAIU/24 h. Na fase de hipotireoidismo, encontram-se TSH elevado e T_4 baixo ou normal. Nas mulheres com hipertireoidismo seguido de hipotireoidismo, os níveis séricos de T_4 podem permanecer baixos por vários dias ou semanas antes que a concentração do TSH exceda os valores normais, em razão da supressão do TSH durante a fase de hipertireoidismo.[2,4,23]

Títulos elevados de anti-TPO são detectados em até 85% das pacientes, sendo mais altos durante a fase hipotireóidea ou logo depois dela. Anti-Tg são também encontrados em concentrações elevadas, e os TRAb podem raramente ser demonstrados, em títulos baixos, durante as fases de hipotireoidismo ou recuperação. Resultariam de autoimunização durante a fase de agressão tireoidiana ativa. A VHS pode mostrar-se levemente aumentada em algumas pacientes.[4,20,23]

Em casos de TPP, a US pode mostrar aumento da tireoide, com hipoecogenicidade multifocal ou difusa (quase sempre presente), bem como calcificações e áreas císticas.[24]

■ *Diagnóstico diferencial*

O principal diagnóstico diferencial da fase de hipertireoidismo da TPP é feito com a DG.[2,3] O hipertireoidismo na TPP é geralmente leve (clínico e laboratorialmente) e transitório, o aumento tireoidiano é mínimo, e não há orbitopatia.[4,23,25] As duas doenças podem, com frequência, ser diferenciadas por meio de reavaliação após 3 a 4 semanas. Nessa época, a maioria das mulheres com TPP terá melhorado, e o estado daquelas com DG permanecerá inalterado.[22,23] A melhor maneira de distinguir os dois distúrbios tireoidianos é pela determinação da RAIU/24 h (baixa na TPP e alta na DG), mas este exame não pode ser feito em mulheres que estejam amamentando, e pela demonstração de títulos elevados do TRAb (presentes em 80 a 100% dos casos de DG).[23-25] Já foram descritos casos de TPP que posteriormente desencadearam DG.[26]

■ *Prevenção*

Existem limitadas evidências de que a administração de selênio em gestantes anti-TPO-positivas reduza os títulos desses anticorpos e a incidência de TPP.[24]

■ *Tratamento*

A maioria das mulheres com TPP não necessitará de tratamento durante a fase de hiper ou hipotireoidismo. Em casos de sintomas incômodos de hipertireoidismo, deve-se administrar um betabloqueador (40 a 120 mg/dia de propranolol ou 25 a

50 mg/dia de atenolol, diariamente) até que as concentrações séricas de T_4 se normalizem. As pacientes com hipotireoidismo sintomático devem ser tratadas com 50 a 100 µg/dia de L-T_4, durante 8 a 12 semanas. Depois desse período, a medicação deve ser descontinuada, e a paciente, reavaliada após 4 a 6 semanas.[5,20,23]

■ *Rastreamento*

Apesar de ainda não haver consenso quanto ao modo de rastreamento da TPP, alguns autores têm preconizado, como medida inicial, a determinação dos anti-TPO no primeiro trimestre, seguida de avaliações periódicas do *status* tireoidiano, nos casos positivos, durante 6 a 12 meses após o parto.[20,21] Como mencionado, pacientes anti-TPO-positivas no início da gravidez apresentam risco elevado (33 a 50%) de desenvolver TPP.[21,23] Entretanto, tal condição também afeta até 30% das mulheres anti-TPO-negativas.[20,21] A determinação precoce dos anti-TPO na gravidez serviria, também, para identificar mulheres com alto risco de aborto espontâneo. Observou-se que, em pacientes anti-TPO-positivas, a frequência dessa complicação obstétrica foi duas a três vezes maior, em comparação às anti-TPO-negativas.[20,21] Outros autores não encontraram, contudo, tal associação.[27]

Segundo recentes diretrizes da American Thyroid Association[28] e da Endocrine Society,[29] o rastreamento da TPP é indicado, quando há história pessoal de hipotireoidismo, hipertireoidismo, bócio, positividade para anticorpos anti-TPO, TPP prévia, tireoidectomia parcial, história familiar de doença tireoidiana, sintomas ou sinais de hipo ou hipertireoidismo (incluindo anemia), hipercolesterolemia e hiponatremia, diabetes tipo 1 ou outras doenças autoimunes, história de irradiação de cabeça e pescoço, e de abortamento espontâneo.[28,29] Nas gestantes consideradas de alto risco, deve-se rastrear a TPP antes da gravidez ou imediatamente após a confirmação dessa condição.[23] Esse rastreamento seria particularmente benéfico para mulheres com diagnóstico prévio de TPP, nas quais a prevalência de tireoidite recorrente chega a 75%, e para diabéticas tipo 1 (prevalência de até 25%).[20,28,29]

■ *Prognóstico*

Em estudos a longo prazo, a incidência de hipotireoidismo permanente variou de 30 a 50% em 9 anos.[2,20,22] Pacientes com TSH > 20 mUI/mℓ, altos títulos de anti-TPO e hipoecogenicidade à US têm maiores chances de apresentar hipotireoidismo permanente a longo prazo.[28] A recidiva da TPP em uma gravidez subsequente é bastante comum, sendo observada em até 75% dos casos.[28,29]

TIREOIDITES CRÔNICAS

Neste item, incluem-se a TH, de origem autoimune, e a rara tireoidite de Riedel (TR), sem etiologia definida.[1-5]

Tireoidite de Hashimoto

Descrita pela primeira vez por Hakaru Hashimoto, em 1912, a TH, ou tireoidite linfocítica crônica, tem etiologia autoimune e é a forma mais comum de tireoidite. Também representa a causa mais comum de hipotireoidismo.[2-4,30,31]

■ *Epidemiologia*

A TH tem prevalência mundial de 0,3 a 1,5 por 1.000 indivíduos e predomina no sexo feminino (5 a 20 vezes mais frequente). Ocorre em qualquer faixa etária, mas tem pico de incidência entre 40 e 60 anos de idade.[3,4,30]

■ *Fatores de risco*

A patogênese da TH ainda não está totalmente esclarecida. Estima-se que fatores intrínsecos contribuam com cerca de 70 a 80% e fatores extrínsecos, com aproximadamente 20 a 30% para a patogênese da doença tireoidiana autoimune (DTA).[32]

Fatores intrínsecos

Genética. A importância do envolvimento de fatores genéticos na suscetibilidade para TH torna-se evidente sobretudo por seu risco aumentado em irmãos de indivíduos afetados e pela maior taxa de concordância em gêmeos monozigóticos, em comparação aos heterozigotos.[2,3]

Os genes imunomoduladores de suscetibilidade à TH, identificados e confirmados, são o *CTLA-4* e o da proteína tirosina fosfatase-22 (*PTPN22*).[30,31] Os estudos de associação da TH com antígenos HLA são pouco consistentes, tendo sido descritas associações a HLA-DR3 e DQB1*0301 em caucasianos, HLA-DRw53 em japoneses e HLA-DR9 em chineses. A TH com bócio foi associada à HLA-DR5, e TH atrófica, à HLA-DR3. A molécula CTLA-4 é o principal

regulador negativo da ativação dos linfócitos T, pela competição da ligação da proteína B7 (expressa na célula apresentadora de antígeno) à proteína coestimuladora CD28. Portanto, mutações no gene *CTLA-4* poderiam resultar em ativação exagerada dos linfócitos T e desenvolvimento de autoimunidade.[2,3,30,31]

Idade. Parece ter um papel importante na patogênese da TH, uma vez que a prevalência de autoanticorpos tireoidianos (TAb) aumenta com a idade. Alguns dados mostram que a incidência de TAb em mulheres aumentou de 9,8 para 15%, quando a faixa etária ultrapassou 60 anos de idade. Acredita-se que a idade aumentaria o tempo de exposição aos agentes ambientais e produziria alterações na imunorregulação, que poderiam contribuir para o surgimento da tireoidite autoimune.[3,32]

Sexo. A TH é dez vezes mais frequente no sexo feminino em comparação ao masculino. O cromossomo X poderia estar envolvido nessa diferença. No entanto, o mais provável seria um efeito dos hormônios sexuais no sistema imune, em que os estrógenos teriam papel exacerbador e a testosterona, efeito protetor. O uso de contraceptivos orais também tem sido citado como outro fator que contribuiria para a maior prevalência de TH em mulheres.[1,3,32]

Fatores extrínsecos

Iodo e medicamentos que contêm iodo. Estudos populacionais têm correlacionado um crescimento na incidência da TH com o incremento na ingestão de iodo, em regiões com quantidades adequadas de iodo.[32] Medicamentos ricos em iodo (p. ex., amiodarona [AMD]) precipitam tireoidite autoimune em populações suscetíveis.[32] Nestas, o excesso de iodo aumenta a quantidade intratireoidiana de linfócitos Th17 e inibe o desenvolvimento de células T regulatórias, enquanto ele gera uma expressão anormal da citocina TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) nos tireócitos, induzindo, assim, apoptose e destruição do parênquima.[30,32]

Selênio. Micronutriente essencial para a produção de selenoproteínas que exercem um papel importante na síntese, no metabolismo e na ação dos hormônios tireoidianos.[33] Sua deficiência foi associada a bócio e hipoecogenicidade da tireoide, aspectos característicos da TH; sua suplementação parece modificar a resposta imune, reduzindo de modo significativo os títulos de anti-TPO e a ecogenicidade da tireoide em pessoas com tireoidite autoimune.[33] No entanto, os dados sobre a eficácia da administração de selênio na redução dos anti-TPO e na prevenção do hipotireoidismo subclínico são ainda conflitantes e inconclusivos.[32]

Vitamina D. Pacientes com níveis baixos de vitamina D têm maior prevalência de anti-TPO. Contudo, ainda não há estudos de intervenção com a administração de vitamina D nesses casos.[32]

Citocinas. O tratamento de pacientes com interleucina-2 (IL-2) ou interferon-α pode precipitar o aparecimento de DTA na forma de TH ou DG.[33,34]

Radiação. Uma série de estudos mostrou que a exposição à radiação (terapêutica ou acidental) é capaz de induzir o surgimento de anticorpos antitireoidianos e DTA.[35,36]

Infecção. Um dos desencadeadores ambientais mais intrigantes das DTA são as infecções.[32]Evidências que apoiam uma causa infecciosa para DTA incluem sazonalidade em sua incidência, variação geográfica e evidência sorológica de uma recente infecção bacteriana ou viral.[1,3,32] Vários agentes infecciosos têm sido implicados na patogênese das DTA, incluindo *Yersinia enterocolitica*, vírus Coxsackie B, retrovírus, *Helicobacter pylori* e *Borrelia*.[32,37,38]Em contrapartida, o vírus da hepatite C (HCV) é o único agente infeccioso que, por mecanismo ainda não estabelecido, está claramente associado a risco aumentado para DTA.[31,32,39]

■ *Histopatologia*

Cito-histologicamente, a TH caracteriza-se por um infiltrado de linfócitos, plasmócitos e macrófagos no parênquima tireoidiano, com graus variáveis de atrofia e fibrose. As células foliculares podem ser pequenas ou hiperplasiadas com epitélio colunar alto. Um achado quase patognomônico são achados de células de Hürthle ou células de Askanazy, manifestas como células grandes com núcleo hipercromático, vacuolizado e citoplasma eosinofílico.[1,2,4,30]

■ *Patogênese*

Os mecanismos patogênicos da TH não são plenamente conhecidos. No entanto, é sabido que as células T CD4+ excessivamente estimuladas desempenham o papel principal nesse processo.[30,31] As células T executam duas funções na patogênese da HT.[40] De fato, as células T *helper* do tipo 2 (Th2) promovem excessivas estimulação e produção de células B e plasmócitos que produzem anticorpos contra antígenos tireoidianos, causando tireoidite.[40,41]Ademais, as células Th1

ativam linfócitos e macrófagos citotóxicos, os quais diretamente afetam o tecido tireoidiano, destruindo suas células foliculares.[40-42]

Pesquisas recentes têm demonstrado um papel cada vez maior de células recentemente descobertas, como Th17 (CD4+IL-17+) ou células T reguladoras (CD4+CD25+FoxP3+) na indução de doenças autoimunes.[40,41] O processo de morte celular programada também desempenha um papel igualmente importante na patogênese e no desenvolvimento de hipotireoidismo.[42,43]

O bloqueio do receptor de TSH por autoanticorpos, que atuam como antagonistas do TSH, pode ser a causa de alguns casos da forma atrófica da doença de Hashimoto.[1,30,31,42]

A TH relacionada ao IgG4 é um novo subtipo dessa doença, caracterizada por inflamação tireoidiana rica em plasmócitos IgG4-positivos e fibrose acentuada. Ela pode ser parte da doença sistêmica relacionada à IgG4.[44]

■ *Diagnóstico*

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com TH é assintomática. Geralmente, o diagnóstico é feito por investigação a partir de anormalidades em exames de rotina ou pela detecção de um bócio discreto ao exame físico. Sintomas de hipotireoidismo são a queixa inicial do paciente com TH em 10 a 20% dos casos. O hipertireoidismo é bem menos frequente, ocorrendo em menos de 5% dos casos. Alguns pacientes cursam com alternância de hipo e hipertireoidismo.[3,4,30,31]

O bócio é observado na maioria dos casos.[30,44] Geralmente é difuso, mas, não raramente, pode ser uni ou multinodular. Em geral, é indolor, de consistência firme, superfície irregular ou lobulado e de tamanho variável. Mais comumente, o volume da tireoide corresponde a 2 a 4 vezes o normal. Ocasionalmente pode haver queixa de dor, em geral de intensidade leve, ou apenas desconforto local. Muito raramente, o quadro doloroso pode mimetizar a tireoidite granulomatosa. Nos casos de crescimento rápido do bócio, pode haver sintomas de disfagia, dispneia e rouquidão por pressão sobre estruturas cervicais.[1,31,45] Existe ainda a tireoidite atrófica, que seria a evolução tardia da TH, com anticorpos também positivos, porém sem bócio e geralmente cursando com hipotireoidismo.[2,3] No passado, era chamada de *mixedema primário*.[3]

Na TH, há uma relação temporal quanto às suas manifestações clínicas. O hipotireoidismo incide progressivamente com o avançar da idade. Já a ocorrência de bócio é inversamente proporcional.[2,4,30]

Alterações laboratoriais

A principal característica laboratorial da TH são os anticorpos anti-TPO, encontrados em títulos elevados em cerca de 80 a 99% dos pacientes. Anticorpos anti-Tg são detectados em até 60% dos casos (Quadro 34.6).[46] Sua dosagem rotineira não é indicada. De fato, enquanto 95% dos pacientes positivos para anti-Tg também o são para anti-TPO, cerca de 50 a 60% dos soropositivos para anti-TPO são negativos para anti-Tg.[2-4] Em pacientes jovens com TH, os anti-TPO tendem a se apresentar com níveis séricos mais baixos do que os dos adultos.[47] Os TRAb podem ser positivos em 6 a 60% dos casos de TH, mas com nítida predominância de TRAb bloqueadores (ver Quadro 34.6).[48]

Na TH, os níveis de FT_4 e TSH podem estar compatíveis com hipotireoidismo, eutireoidismo ou, raramente, hipertireoidismo. É comum o achado de hipotireoidismo subclínico (TSH elevado com FT_4 normal). Esses pacientes tendem a progredir para o hipotireoidismo franco. Em alguns estudos, a taxa de progressão foi de 3 a 5% ao ano, sendo prevalente em mulheres com mais de 60 anos de idade.[1,4,45]

A RAIU/24 h pode estar normal, baixa ou elevada, sendo de pouca utilidade para o diagnóstico, assim como a cintilografia.[2-4] O aspecto ultrassonográfico da TH foi bem estudado e é descrito como uma tireoide difusamente aumentada, heterogênea e hipervascular, com micronódulos, septações ecogênicas e diminuição da ecogenicidade.[49] Tais características ultrassonográficas podem anteceder as alterações bioquímicas e são muito sugestivas (Figuras 34.5 e 34.6).[48] Na fase final da tireoidite crônica, a glândula apresenta-se de tamanho reduzido com contornos irregulares e mal definidos e com textura heterogênea em razão da intensa fibrose (Figura 34.7). São comuns os achados de pseudonódulos e calcificações.[30,49]

Quadro 34.6 Prevalência dos anticorpos antitireoidianos.

	Anti-Tg	Anti-TPO	TRAb
População geral (%)	10	10 a 15	0

Tireoidite subaguda linfocítica, tireoidite pós-parto (%)	< 50	60	0
Tireoidite de Hashimoto (%)	35 a 60	80 a 99	6 a 60%*
Doença de Graves (%)	12 a 30	45 a 80	80 a 100**

*TRAb bloqueador. **TRAb estimulador. Anti-Tg: antitireoglobulina; anti-TPO: antitireoperoxidase; TRAb: antirreceptor do TSH. Adaptado de Maciel, 2002.[46]

A avaliação citológica pela PAAF confirma o diagnóstico, porém não é fundamental. Torna-se mandatória no caso de dor local, crescimento rápido ou palpação de nódulos, para investigação da possibilidade de neoplasias associadas.

■ *Diagnóstico diferencial*

A TH deve sempre ser a primeira hipótese diagnóstica em pacientes com hipotireoidismo primário ou bócio difuso atóxico. Nessas situações, achados de anticorpos anti-TPO em títulos elevados confirmam o diagnóstico. Devem, também, ser considerados em qualquer paciente com bócio nodular atóxico, mas nesses casos a PAAF torna-se obrigatória para pesquisa de uma eventual neoplasia tireoidiana. Em pacientes com hipertireoidismo e bócio difuso, a oftalmopatia infiltrativa e anti-TPO em títulos não muito elevados são mais indicativos da DG.[2-4,17] Raramente, oftalmopatia infiltrativa pode ser observada em pacientes com TH, na ausência de hipertireoidismo.[50] Na realidade, TH e DG são síndromes muito intimamente relacionadas e fazem parte do espectro das DAT.[1,4,17,32]

■ *Doenças associadas*

Doenças autoimunes. A TH pode ser associada a outras doenças autoimunes, endócrinas ou não, caracterizando a síndrome poliglandular autoimune. A associação mais comum é com o diabetes melito tipo 1 (ver Capítulo 92, *Síndromes Poliglandulares Autoimunes*).[31]

Neoplasias tireoidianas. A concomitância de TH com o carcinoma papilífero de tireoide (CPT) não é rara, mas aparentemente não tem relação causal.[51] Nessa situação, o CPT parece ser menos agressivo e cursar com menor tamanho, bem como com taxas de recorrência e mortalidade mais baixas.[52] Em contrapartida, a maioria dos casos de linfoma primário da tireoide ocorre em pacientes com TH (risco 60 a 80 vezes maior).[51,53] Deve-se sempre pensar nessa associação, diante de um nódulo de crescimento rápido em pacientes com TH.[53]

Células de Hürthle são encontradas normalmente à PAAF na TH. Entretanto, caso sejam abundantes na amostra, com pouco ou nenhum macrófago ou linfócito, a hipótese de um tumor de células de Hürthle deve sempre ser considerada. Deve-se lembrar que a TH representa a principal causa de resultados falso-positivos para neoplasias à PAAF.[54] Além disso, a imagem da TH à tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (18F-FDG-PET) pode raramente mimetizar aquela dos carcinomas.[55]

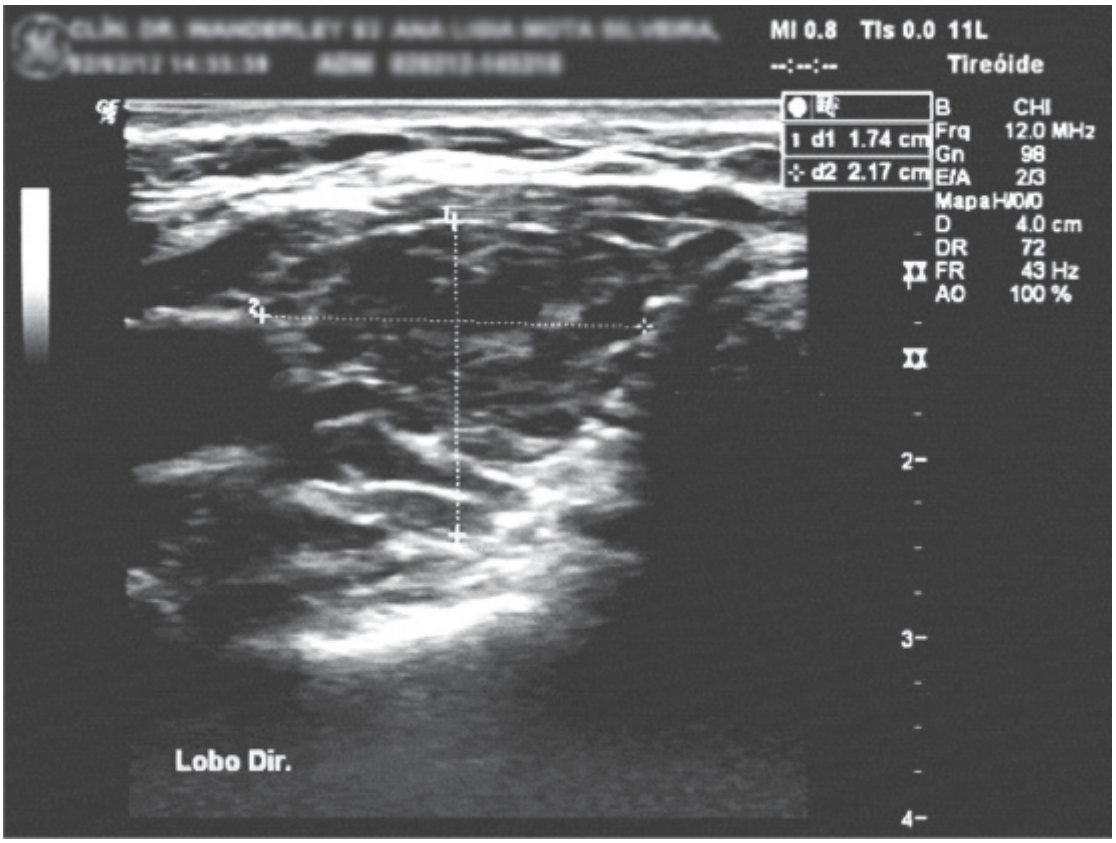


Figura 34.5 Ultrassonografia revelando área pseudonodular em tireoide heterogênea, achado comum na tireoidite de Hashimoto.

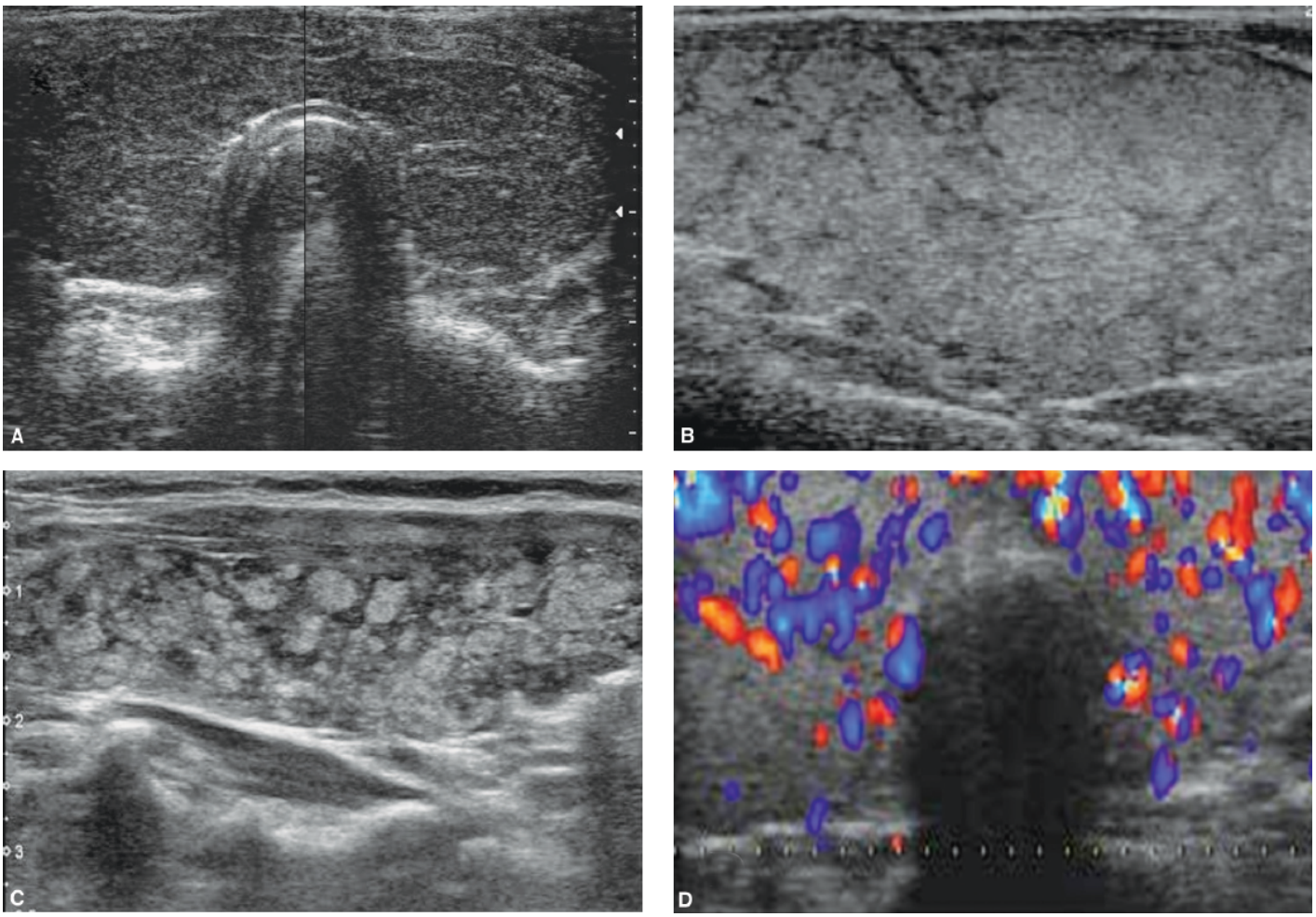


Figura 34.6 Os achados ultrassonográficos mais característicos da tireoidite de Hashimoto incluem glândula aumentada difusamente com textura heterogênea e hipoecogenicidade (**A** e **B**), pseudonódulos (**C**), áreas de fibrose e parênquima hipervascularizado (**D**).

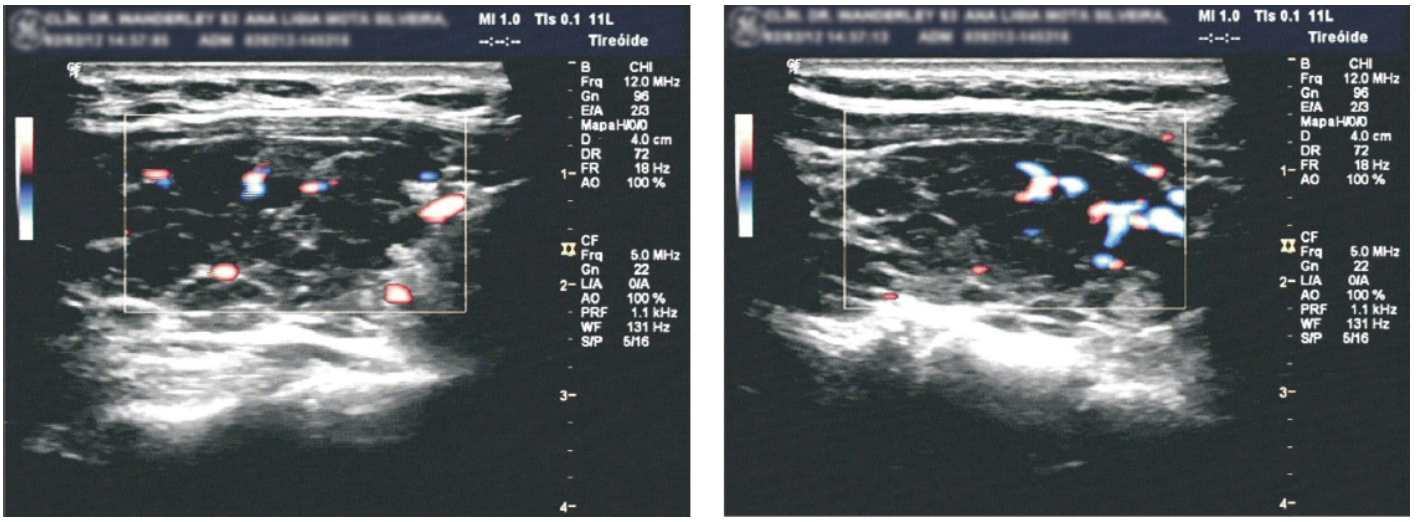


Figura 34.7 Imagens de ultrassonografia mostrando tireoide difusamente heterogênea, áreas de fibrose e parênquima hipervascularizado.

Outras enfermidades. Pacientes com síndrome de Down[56] ou de Turner[57] têm risco aumentado para TH. O mesmo parece acontecer com a síndrome dos ovários policísticos, conforme recentemente relatado.[58]

Encefalopatia de Hashimoto (EH). Trata-se de uma condição recentemente descrita que tem prevalência estimada de 2,1:100.000 e caracteriza-se por encefalopatia e altos títulos de anticorpos anti-TPO no soro, com boa resposta à terapia com GC.[59] Até o momento, não foi definido se esses anticorpos representam um epifenômeno imune em um subgrupo de pacientes com processos encefalopáticos ou se realmente estão envolvidos nos mecanismos patogênicos da EH.[59,60]

Entre 83 pacientes (14 homens e 69 mulheres), com idade média de 44 anos, 27% tinham sinais similares aos de um acidente vascular cerebral (AVC); 66%, convulsões; 38%, psicose; 78%, aumento de proteínas do liquor; e 98%, alterações eletroencefalográficas. A função tireoidiana variou de hipo a hipertireoidismo francos, mas a anormalidade mais comum foi hipotireoidismo subclínico (35%). Entre os pacientes tratados com GC, 96% melhoraram.[60] Os achados da RM variam de isquemia subcortical transitória a alterações multifocais na intensidade do sinal, gradualmente progressivas, com atrofia cerebelar.[60] Casos com resolução espontânea já foram relatados.[61,62]

■ *Tratamento*

Pacientes com TH e eutireoidismo, em geral, não requerem tratamento. A reposição com L-T_4está prioritariamente indicada para pacientes hipotireóideos. GC e cirurgia raramente são necessários.[4,38]

Reposição de levotiroxina

A dose da L-T_4 deve ser suficiente para reduzir o TSH a valores entre 0,5 e 2,5 μUI/mℓ (em geral, 75 a 125 μg/dia em mulheres e 100 a 200 μg/dia em homens).[63,64] Também tem se recomendado o uso da L-T_4 em pacientes com TH que apresentem hipotireoidismo subclínico (TSH elevado, com T_3 e T_4 normais), uma vez que é elevada a progressão para o hipotireoidismo franco nesses casos.[65]

Uma vez iniciada, em geral, a reposição de L-T_4 não tem prazo definido.[64] Entretanto, estima-se que até 10% dos pacientes inicialmente hipotireóideos futuramente poderão recuperar a função tireoidiana normal. Isso poderia resultar da redução de anticorpos citotóxicos, modulação de anticorpos bloqueadores para o receptor do TSH ou algum outro mecanismo.[66] A função tireoidiana em 129 crianças e adolescentes com TH foi reavaliada após acompanhamento médio de 50 meses.[67] Entre os pacientes inicialmente eutireóideos, 77% continuavam inalterados, e 21% haviam se tornado hipotireóideos. Dentre estes, 70% permaneciam com o mesmo *status* funcional, e 30% tornaram-se eutireóideos.[67] Entre outra série pediátrica, normalização de anti-TPO não ocorreu em nenhum caso tratado a longo prazo com L-T_4.[68]

Alguns pacientes podem alternar hipo e hipertireoidismo e, assim, são de difícil condução. Para tais pacientes, a radioiodoterapia parece ser a melhor opção.[63,64]

Além do alívio sintomático, o tratamento com L-T_4 pode reduzir o tamanho do bócio e geralmente leva à diminuição dos níveis de anti-TPO, mas a normalização dos mesmos, na prática diária, não é frequente. Em uma série de 38

pacientes, essa redução foi de 45 e 70% após 3 e 5 anos de tratamento, respectivamente, ao passo que 16% cursaram com normalização dos anti-TPO.[69]

Glicocorticoides

GC podem ser úteis nos raros casos acompanhados de dor tireoidiana importante, ou nos casos com bócio de crescimento rápido que leve a sintomas compressivos, mas essa apresentação é, também, bastante infrequente.[4]

Cirurgia

Tireoidectomia subtotal geralmente é indicada no caso de sintomas compressivos ou de dor refratária ao tratamento medicamentoso. Motivações estéticas (bócios muito volumosos) ou malignidade (confirmada ou suspeitada) em nódulo tireoidiano são outras indicações cirúrgicas.[4,70]

Tireoidite de Riedel

Também chamada de *tireoidite fibrosa invasiva*, a TR é a tireoidite mais rara e tem etiopatogênese desconhecida. Sua incidência é de apenas 0,05% entre pacientes submetidos à tireoidectomia. Na Mayo Clinic, nos EUA, foram confirmados histologicamente 20 casos entre 42.000 tireoidectomias realizadas entre 1920 e 1955. TR acomete, em geral, indivíduos entre a quarta e a sexta década de vida, embora existam casos descritos em indivíduos de 23 a 78 anos de idade. É 2 a 4 vezes mais comum no sexo feminino.[2,4,71,72]

■ *Manifestações clínicas*

A TR é caracterizada por fibrose extensa da glândula tireoide, que também afeta os tecidos adjacentes. Clinicamente, ela assemelha-se a linfoma ou carcinoma anaplásico tireoidianos, apresentando-se como um bócio de consistência endurecida. Geralmente, existe história de crescimento cervical indolor, com progressão e evolução variáveis, de poucas semanas a vários anos. Os sintomas frequentes são compressão esofágica ou traqueal, disfagia, sensação de peso ou pressão em região cervical, rouquidão e estridor (por lesão do nervo laríngeo recorrente) e sintomas respiratórios (dispneia, tosse, sensação de sufocamento e até asfixia). A queixa de dor é incomum. Pode ocorrer hipotireoidismo, se o comprometimento da glândula for extenso. A maioria dos pacientes apresenta astenia e adinamia, mesmo sendo eutireóideos.[2-4,71,72]Ocasionalmente pode haver hipoparatireoidismo associado, o qual pode, às vezes, preceder a TR.[73]

Entre 21 casos atendidos na Mayo Clinic, 17 (81%) eram mulheres (idade média de 42 anos) e os sintomas iniciais incluíram dor cervical (24%), disfagia (33%), paralisia de cordas vocais (29%) e estreitamento traqueal (48%). Três pacientes (14,3%) tinham hipoparatireoidismo associado e 16 (76%), história de tabagismo.[74]

O *exame físico* revela massa cervical de consistência endurecida, descrita como lenhosa, normalmente indolor, de dimensões que podem variar de pequenas a muito grandes, em geral de comprometimento difuso, podendo ser unilateral. É aderente e invade estruturas circunjacentes, como músculos, vasos e nervos. A sua consistência tende a ser mais endurecida do que a dos carcinomas. Raramente ocorre linfadenomegalia e, quando há, está associada a grandes lesões. Uma vez diagnosticado o comprometimento tireoidiano, deve-se ficar atento a possíveis alterações em outros locais, principalmente à fibrose retroperitoneal.[2,4,71]

■ *Doenças associadas*

Foram descritas associações da TR com fibrose de glândulas salivares, de glândulas lacrimais, fibrose mediastinal, retroperitoneal, colangite esclerosante e pseudotumor de órbita. Trata-se de uma mesma patologia com amplo espectro de manifestações. É raro ocorrer fibrose extracervical em mais de uma localização. Um terço dos pacientes com TR acompanhados a longo prazo desenvolvem alguma forma de fibrose extracervical; no entanto, menos de 1% dos pacientes com fibrose peritoneal apresenta TR associada.[2-4,71,72]

Na série da Mayo Clinic, fibrose mediastinal estava presente em 4 pacientes (19%); fibrose orbital, em 1 (4,7%); fibrose retroperitoneal, em 3 (14,3%); e fibrose pancreática, em 1 (4,7%). Ao todo, 38% apresentavam processos fibróticos extracervicais.[3,74]

Recentemente, foram descritas características clinicopatológicas de TR em pacientes com doença associada à IgG4.[75]

■ *Diagnóstico laboratorial*

A PAAF, na maioria dos casos, não é elucidativa. Esse procedimento é de difícil execução, dada a rigidez do tecido. O diagnóstico deve ser confirmado por biopsia a céu aberto. O exame histológico é essencial, já que clinicamente a TR pode ser confundida com carcinoma.[2,4,71]

Devido à extensa fibrose ou à concomitância de TH, hipotireoidismo primário pode acometer 25 a 80% dos pacientes com TR.[5] Títulos elevados de anticorpos antitireoidianos são encontrados em 67 a 90% dos casos.[5] Entretanto, não está definido se esses anticorpos são uma causa ou consequência da destruição fibrótica da tireoide.[4] O hemograma geralmente está normal ou revela leucocitose. A VHS mostra-se um pouco elevada.[4,71,72]

A RAIU/24 h em regra está normal. À cintilografia, podem-se evidenciar áreas frias, que correspondem à extensão da lesão. Tanto a US quanto a TC são úteis para delimitar o envolvimento tireoidiano.[2-4]

O *exame histopatológico* tem como característica uma fibrose intensa comprometendo a glândula total ou parcialmente e que se estende além da cápsula, podendo envolver nervos, vasos, tecido muscular, adiposo e até as paratireoides.[1,4,71]

■ *Tratamento*

Nos casos em que há sintomas compressivos ou suspeita de malignidade, é indicado o tratamento cirúrgico.[2-4,72] Alívio dos sintomas compressivos nos estágios iniciais da doença já foi relatado com os GC,[73,76] tamoxifeno[77,78] e metotrexato.[4] Os hormônios tireoidianos também têm sido utilizados, porém essa indicação não está bem clara quando não há hipotireoidismo.[4]

■ *Prognóstico*

O curso da TR é benigno, com progressão geralmente lenta, podendo estacionar ou mesmo involuir sem nenhuma terapêutica. Melhora dos sintomas compressivos não responsivos ao tratamento medicamentoso é obtida com a cirurgia.[72,73]

TIREOIDITE INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

Poucos medicamentos são sabidamente capazes de provocar tireoidite autoimune ou inflamatória destrutiva. Entre eles, os três principais são AMD, lítio, interferon-α, inibidores de tirosinoquinase e inibidores do *checkpoint* imune (Quadro 34.7).[79,80]

Amiodarona

AMD é um antiarrítmico rico em iodo (37,3% mg de iodo para cada 100 mg de substância ativa), com alguma semelhança estrutural com o hormônio da tireoide.[81] Mesmo a terapia oral em baixa dose (200 mg/dia) pode elevar a ingestão diária de iodo em 50 a 100 vezes.[82] A exata incidência de disfunção tireoidiana induzida pela amiodarona (hipo ou hipertireoidismo subclínico ou franco) é incerta e tem variação geográfica, de acordo com conteúdo de iodo na dieta.[81,83] Alguns autores estimam que 15 a 20% tratados com AMD desenvolvem hipo ou hipertireoidismo, durante ou até mesmo após a retirada da medicação.[83] Contudo, revisões mais recentes da literatura observaram que o hipotireoidismo ocorre em 5 a 10% e o hipertireoidismo afeta aproximadamente 0,9 a 10% dos pacientes tratados.[82,84] O hipotireoidismo é mais frequente em áreas suficientes em iodo, e o hipertireoidismo predomina em regiões com baixa ingestão dietética de iodo.[81,82]

Quadro 34.7 Substâncias indutoras de tireoidites.

Efeito citotóxico
• Amiodarona
• Ioxaglato de sódio e ioxaglato de meglumina (Hexabrix®)
• Lítio
• Minociclina
Desregulação imune
• Lítio

- IFN-α, IFN-β, IL-2
- Etanercepte
- Inibidores de tirosinoquinase
- Denileucina diftitox
- Lenalidomida
- Anticorpos monoclonais: anti-TNF-α (infliximabe); anti-PD1 (pembrolizumabe, nivolumabe); anti-CTLA-4 (ipilimumabe)

Efeito isquêmico

- Inibidores de tirosinoquinase (bloqueio do VEGFR)

IFN-α: interferon-α; IFN-β: interferon-β; IL-2: interleucina-2. Adaptado de Rizzo et al., 2017.[80]

A tireotoxicose induzida pela amiodarona (AIT) manifesta-se em duas formas clinicopatológicas, cuja diferenciação é fundamental, uma vez que requerem tratamentos distintos (Quadro 34.8).[81,85,86] A AIT tipo 1 (AIT-1) é consequência do aumento da biossíntese dos hormônios tireoidianos, devido ao excesso de iodo em pacientes com um distúrbio tireoidiano preexistente (bócio nodular ou DG latente).[86,87] A AIT-2 tipicamente ocorre em indivíduos com a tireoide previamente normal. Trata-se de uma tireoidite consequente ao efeito tóxico direto da amiodarona e de seu principal metabólito, desetilamiodarona, nos folículos tireoidianos, o que resulta na destruição inflamatória da glândula.[88] A liberação excessiva para a circulação dos hormônios tireoidianos estocados na glândula torna os pacientes tireotóxicos.[81,87]

A AIT pode ocorrer precocemente ou, mais frequentemente, após vários meses de tratamento, com a AIT-2 surgindo mais tardiamente.[81,87,89] Em um estudo italiano retrospectivo com 200 pacientes (79% com AIT-2 e 21% com AIT-1), o tempo mediano de início da tireotoxicose foi de 3,5 meses (variação, 1 a 61 meses) no grupo AIT-1 e de 30 meses (variação de 1 a 95 meses) no grupo AIT-2.[89] Dos 200 pacientes, 38 (19%) desenvolveram tireotoxicose após a retirada da amiodarona: 2 pacientes no grupo AIT-1 (4,8%), após 1 e 12 meses, e 36 pacientes no grupo AIT-2 (22,9%, p = 0,007), após 2 a 18 meses (mediana, 5,5 meses).[89]

■ *Diagnóstico*

Para confirmar o diagnóstico de AIT, é necessária a presença de tireotoxicose em um paciente atualmente ou previamente tratado com amiodarona.[81,83] Distúrbio preexistente da tireoide ou achado de um bócio (difuso ou nodular) é sugestivo da AIT-1. Uma razão $T_3/T_4 > 4$ é mais compatível com o diagnóstico de AIT-2, devido à destruição glandular e à consequente liberação excessiva desses hormônios na circulação.[85,86] Anticorpos antitireoidianos (anti-Tg e anti-TPO) estão frequentemente presentes na AIT-1 e geralmente ausentes na AIT-2, mas sua detecção não exclui esse diagnóstico.[81,87] Devido ao processo inflamatório da AIT-2, é frequente uma expressiva elevação dos níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e PCR; contudo, esse achado tem limitada especificidade para ser usado como confiável critério diagnóstico.[85]

Quadro 34.8 Classificação da tireotoxicose induzida por amiodarona.

Parâmetros	AIT tipo 1	AIT tipo 2
Bócio/autoanticorpos antitireoidianos	Frequentemente presentes	Em geral, ausentes
RAIU/24 h	Baixa/normal/aumentada*	Baixa/suprimida
Cintilografia com ^{99m}Tc-sestamibi	Positiva	Negativa
Fluxo vascular intratireoidiano na US com Doppler	Aumentado	Diminuído ou ausente

Níveis de interleucina-6**	Levemente aumentados	Intensamente aumentados
Resposta terapêutica às tionamidas	Sim	Não
Resposta terapêutica aos glicocorticoides	Provavelmente, não	Sim
Resposta terapêutica à radioterapia	Sim	Sim (?)
Hipotireoidismo subsequente	Não	Possível

*Quase sempre baixa nos EUA e em áreas com ingestão suficiente de iodo. **Formas mistas com anormalidades tireoidianas subjacentes e concomitante fenômeno destrutivo tireoidiano (com níveis séricos de IL-6 intensamente elevados) também existem. RAIU/24 h: captação do iodo radioativo nas 24 horas; US: ultrassonografia. Adaptado de Piga et al., 2008;[85] Bogazzi et al., 2012;[90] Macchia, 2015.[91]

Quanto aos exames de imagem, bócio difuso ou nodular à US aponta para o diagnóstico de AIT-1, e glândula atrofiada indica AIT-2.[81] No Doppler em cores, o fluxo vascular intratireoidiano revela-se aumentado na AIT-1 (padrão II-III) e diminuído ou ausente na AIT-2 (padrão 0).[81,87] A captação do radioiodo nas 24 h (RAIU/24 h) tem utilidade limitada na distinção das AIT. Enquanto os casos de AIT-2 tipicamente cursam com RAIU/24 h < 1% (VR: 15-35%), na AIT-1 ela mostra-se normal, elevada (em regiões com deficiente aporte de iodo) ou invariavelmente baixa nas áreas iodossuficientes.[87] Existem escassas evidências de que a cintilografia com ^{99m}Tc-sestamibi também possa ser útil, uma vez que a captação mostrar-se-ia presente apenas na AIT-1.[85,88] Na prática diária, o diagnóstico diferencial entre os dois tipos de AIT é complexo e formas mistas, com características dos dois tipos coexistindo, não são raras.[81,82,86]

■ *Tratamento*

O tratamento da AIT permanece um grande desafio. É importante salientar que a AIT leve pode ter resolução espontânea em cerca de 20% dos casos.[86] Ademais, geralmente a AIT-2 é uma condição autolimitada, com restauração da função tireoidiana normal em poucos meses na metade dos casos.[87]

Como na AIT-1 existem excessivas síntese e liberação de hormônios tireoidianos, seu tratamento de escolha são as tionamidas em doses elevadas (40 a 60 mg/dia de metimazol ou 400 a 600 mg/dia de propiltiouracil) para bloquear a síntese de hormônios tireoidianos. A resposta às tionamidas é geralmente modesta devido aos altos níveis de iodo em pacientes que tomam amiodarona.[81,83] Por isso, o perclorato de sódio (Irenat®) ou o perclorato de potássio (ambos não comercializados no Brasil) podem também ser utilizados para aumentar a sensibilidade da glândula às tionamidas, por bloquearem a captação de iodo pela tireoide. Tais compostos devem ser utilizados por no máximo 30 dias, em uma dose diária < 1 g/dia, visto que, especialmente em doses mais elevadas, estão associados a aplasia medular ou agranulocitose, além toxicidade gástrica e renal.[87] Quando os hormônios tireoidianos normalizarem, o tratamento definitivo do hipertireoidismo deve ser considerado. Se a RAIU/24 h for suficiente (> 10%), o ^{131}I pode ser usado.[83-85] Tireoidectomia total é uma boa alternativa.[81,86]

A terapia de escolha para a AIT-2 são os GC. Um dos esquemas comumente propostos inclui a prednisona, na dose inicial de 0,5 a 0,7 mg/kg/dia, sendo o tratamento geralmente continuado durante 3 meses. Se o agravamento da tireotoxicose ocorrer durante a redução da medicação ou sua suspensão, a dose deve ser aumentada novamente, ou a prednisona, reinstituída.[81,86] Geralmente tionamidas não são úteis na AIT-2. Para os pacientes com hipertireoidismo persistente, a tireoidectomia total é a escolha ideal. No preparo para a cirurgia, pode-se empregar a associação do ácido iopanoico (se disponível no mercado), propiltiouracil (reduz a conversão periférica de T_4 em T_3), um GC (reduz a conversão periférica de T_4 em T_3, bem como a secreção de T_3 e T_4), e um betabloqueador.[81,85] Diante de contraindicação para cirurgia, pode-se eventualmente lançar mão do ^{131}I. Em estudo recente, a radioiodoterapia mostrou-se efetiva, a despeito da baixa RAIU, na dose de 800 MBq (22 mCi).[92]

Caso a tireotoxicose piore após controle inicial de uma aparente AIT-1, deve-se considerar a existência de uma forma mista de AIT e introduzir a corticoterapia.[82,83,87] A adição do carbonato de lítio, em pequenas doses e por curto período (p. ex., 600 mg/dia durante 4 semanas), pode ocasionalmente ser eficaz nos casos não responsivos à combinação de tionamida e corticoterapia.[81]

Lítio

Fármaco mais usado para o tratamento do distúrbio bipolar. Ele causa tireoidite por meio de mecanismo citotóxico, bem como por favorecer desregulação imune.[79,80] Em várias séries, a prevalência de hipotireoidismo induzido por lítio variou entre 6 e 52%, sendo mais comum em mulheres com tireoidite de Hashimoto.[93] O hipotireoidismo geralmente é subclínico,[93] porém formas mais graves, e mesmo coma mixedematoso, já foram relatadas.[94] Tireotoxicose também pode ocorrer mais raramente.[95]

Interferon-α

Estudos prospectivos têm mostrado que até 15% dos pacientes com hepatite C tratados com interferon-α desenvolvem hipo ou hipertireoidismo (subclínico ou franco), e até 40% apresentam anticorpos antitireoidianos.[96] A tireoidite induzida por interferon-α pode ter origem autoimune ou inflamatória.[80,96]

Inibidores de tirosinoquinases

O uso dos inibidores da tirosinoquinase (p. ex., *sunitinibe, sorafenibe, imatinibe, motesanibe* etc.), empregados no tratamento de diversos tipos de tumores, resulta em graus variados de hipotireoidismo em uma alta proporção de pacientes (14 a 85%).[79,97] Tais fármacos causam tireoidite isquêmica por bloquearem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), com consequente marcante regressão capilar.[79,80]

Inibidores do *checkpoint* imune

Ultimamente, tem havido um crescente número de relatos de efeitos adversos endócrinos da terapia antineoplásica com inibidores do *checkpoint imune* em pacientes, sobretudo hipofisite e tireoidite.[79,98] Em um estudo de 190 pacientes, a prevalência de disfunção tireoidiana foi de 23% com ipilimumabe (um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4), 39% com anticorpos monoclonais anti-PD-1 (p. ex., nivolumabe e pembrolizumabe) e 50% com terapia combinada de ipilimumabe e nivolumabe.[99]

Outros fármacos

Um quadro similar ao da tireoidite granulomatosa foi relatado durante a terapia com *etanercepte* para artrite reumatoide.[100] Minociclina pode raramente causar tireoidite por um mecanismo citotóxico e causar pigmentação escura da tireoide, resultando em tireotoxicose e hipotireoidismo transitórios.[101,102]

OUTRAS CAUSAS DE TIREOIDITE

Tireoidite pode também resultar de radioterapia externa (linfomas, câncer de mama etc.), terapia com ^{131}I (tireoidite actínica), traumatismo tireoidiano ou doenças granulomatosas (p. ex., sarcoidose).[1,4]

Resumo

Tireoidite é um termo geral que engloba vários distúrbios clínicos caracterizados por inflamação da glândula tireoide. As tireoidites costumam ser classificadas como agudas, subagudas e crônicas. A mais comum é a tireoidite de Hashimoto, de origem autoimune, que representa a causa mais comum de hipotireoidismo nos locais com aporte dietético adequado de iodo, caracterizando-se níveis elevados de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO). A tireoidite aguda tem etiologia infecciosa, geralmente bacteriana, e tipicamente manifesta-se por dor intensa e sinais flogísticos na região cervical anterior em indivíduos com função tireoidiana normal. As tireoidites subagudas (TSA) têm curso autolimitado e podem ter etiologia viral (TSA granulomatosa) ou autoimune (TSA linfocítica), a qual pode acontecer esporadicamente ou após o término de gestação, parto ou abortamentos (tireoidite pós-parto). Tireoidites podem também resultar do uso de certos medicamentos, sobretudo amiodarona, lítio, interferon-α, inibidores de tirosinoquinases e inibidores do *checkpoint* imune.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. Am Fam Physician. 2014; 90:389-96.
2. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. Am Fam Physician. 2006; 73:1769-76.
3. Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. Med Clin North Am. 1991; 75:61-77.
4. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003; 348:2646-55.

5. Shrestha RT, Hennessey J. Acute and subacute, and Riedel's thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Dec 8.
6. Ogawa M, Yamashita SI, Saishoji T et al. Acute suppurative thyroiditis in an asymptomatic woman: an atypical presentation simulating carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 40:137-44.
7. Shies A, Nemet D, Rathaus V et al. Transient hyperthyroidism due to acute suppurative thyroiditis in an adolescent female. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011; 24:205-7.
8. Szabo SM, Allen DB. Thyroiditis. Differentiation of acute suppurative and subacute. Case report and review of the literature. Clin Pediatr. 1989; 28:171-4.
9. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2100-5.
10. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. Eponym: de Quervain thyroiditis. Eur J Pediatr. 2011; 170:427-31.
11. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. Med Clin North Am. 2012; 96:223-33.
12. Dimos G, Pappas G, Akritidis N. Subacute thyroiditis in the course of novel H1N1 influenza infection. Endocrine. 2010; 37:440-1.
13. Girgis CM, Russo RR, Benson K. Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. J Endocrinol Invest. 2010; 33:506.
14. Hsiao JY, Hsin SC, Hsieh MC et al. Subacute thyroiditis following influenza vaccine (Vaxigrip) in a young female. Kaohsiung J Med Sci. 2006; 22:297-300.
15. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. De Quervain thyroiditis in a young boy following hand-foot-mouth disease. Eur J Pediatr. 2011; 170:527-9.
16. Bianda T, Schmid C. DeQuervain's subacute thyroiditis presenting as a painless solitary thyroid nodule. Postgrad Med J. 1998; 74:602-3.
17. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. Am Fam Physician. 2000; 61:1047-52.
18. Kubota S, Nishihara E, Kudo T et al. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan. Thyroid. 2013; 23:269-72.
19. Sarlis NJ, Brucker-Davis F, Swift JP et al. Graves' disease following thyrotoxic painless thyroiditis. Analysis of antibody activities against the thyrotropin receptor in two cases. Thyroid. 1997; 7:829-36.
20. Amino N, Tada H, Hidaka Y et al. Therapeutic controversy: screening for postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:1813-21.
21. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:4042-7.
22. Lazarus JH. Thyroid dysfunction: reproduction and postpartum thyroiditis. Semin Reprod Med. 2002; 20:381-8.
23. Lazarus JH. The continuing saga of postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:614-6.
24. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:71-5.
25. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18:303-16.
26. Papi G, Corrado S, Carapezzi C et al. Postpartum thyroiditis presenting as a cold nodule and evolving to Graves' disease. Int J Clin Pract. 2003; 57:556-8.
27. Esplin MS, Branch DW, Silver R et al. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179:1583-6.
28. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011; 21:1081-125.
29. Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(8 Suppl):S1-47.
30. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014; 13:391-7.
31. Ragusa F, Fallahi P, Elia G et al. Hashimotos' thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:101367.
32. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. Endocrinol Metab (Seoul). 2016; 31:213-22.
33. Nourbakhsh M, Ahmadpour F, Chahardoli B et al. Selenium and its relationship with selenoprotein P and glutathione peroxidase in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. J Trace Elem Med Biol. 2016; 34:10-4.
34. Carella C, Mazziotti G, Morisco F et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2002; 146:743-9.
35. Nagataki S, Shibata Y, Inoue S et al. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. JAMA. 1994; 272:364-70.
36. Skla C, Whitton J, Mertens A et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the childhood cancer survivor study. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3227-32.
37. Valtonen VV, Ruutu P, Varis K et al. Serological evidence for the role of bacterial infections in the pathogenesis of thyroid diseases. Acta Med Scand. 1986; 219:105-11.
38. Chatzipanagiotou S, Legakis JN, Boufidou F et al. Prevalence of Yersinia plasmid-encoded outer protein (Yop) class-specific antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis. Clin Microbiol Infect. 2001; 7:138-43.
39. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. Thyroid. 2006; 16:563-72.
40. Yokoi K, Kawai H, Akaike M et al. Presence of human T-lymphotropic virus type II-related genes in DNA of peripheral leukocytes from patients with autoimmune thyroid diseases. J Med Virol. 1995; 45:392-8.

41. Tomoyose T, Komiya I, Takara M et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms and human T-cell lymphotrophic virus-1 infection: their associations with Hashimoto's thyroiditis in Japanese patients. Thyroid. 2002; 12:673-7.
42. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T-helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. Nat Immunol. 2000; 1:483-8.
43. Phelps E, Wu P, Bretz J et al. Thyroid cell apoptosis: a new understanding of thyroid autoimmunity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29:375-88.
44. Doniach D, Botttazo GF, Russell RCG. Goitrous autoimmune thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf). 1979; 8:63-80.
45. Piraino P, Sepúlveda A, Cavada G. Hashimoto chronic thyroiditis. Retrospective analysis of 228 patients. Rev Med Chil. 2010; 138:827-31.
46. Maciel RMB. O laboratório no diagnóstico e seguimento de doenças autoimunes e neoplásicas de tireoide. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46:65-71.
47. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007; 20:1199-205.
48. Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH receptor antibodies: relevance & utility. Endocr Pract. 2020; 26:97-106.
49. Wu G, Zou D, Cai H et al. Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. Front Biosci (Landmark Ed). 2016; 21:1006-12.
50. Yoshihara A, Yoshimura Noh J, Nakachi A et al. Severe thyroid-associated orbitopathy in Hashimoto's thyroiditis. Endocr J. 2011; 58:343-8.
51. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2015; 27:21-5.
52. Huang BY, Hseuh C, Chao TC et al. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. Endocr Pathol. 2011; 22:144-9.
53. Nasiri S, Mahmoodzadeh H, Sharifi M. Thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis. ANZ J Surg. 2008; 78:1134.
54. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:3421-4.
55. Schmid DT, Kneifel S, Stoeckli SJ et al. Increased 18F-FDG uptake mimicking thyroid cancer in a patient with Hashimoto's thyroiditis. Eur Radiol. 2003; 13:2119-21.
56. Popova G, Paterson WF, Brown A et al. Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. Horm Res. 2008; 70:278-84.
57. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. Arthritis Rheum. 2010; 62:658-66.
58. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study. Eur J Endocrinol. 2010; 162:1117-22.
59. de Holanda NC, de Lima DD, Cavalcanti TB et al. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011; 23:384-90.
60. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1142:254-65.
61. Katoh N, Yoshida T, Shimojima Y et al. An 85-year-old case with Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous complete remission. Intern Med. 2007; 46:1613-6.
62. Li L, Zheng FP, Wang G et al. Recurrent Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous remission: a case report. Intern Med. 2011; 50:1309-12.
63. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36:595-615.
64. Todd CH. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. Postgrad Med J. 2009; 85:655-9.
65. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008; 29:76-131.
66. Takasu N, Yamada T, Takasu M et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. N Engl J Med. 1992; 326:513-8.
67. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN et al. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 71:451-4.
68. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 27:807-12.
69. Schmidt M, Voell M, Rahlff I et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. Thyroid. 2008; 18:755-60.
70. Pradeep PV, Ragavan M, Ramakrishna BA. Surgery in Hashimoto's thyroiditis: indications, complications, and associated cancers. J Postgrad Med. 2011; 57:120-2.
71. Papi G, LiVolsi VA. Current concepts on Riedel thyroiditis. Am J Clin Pathol. 2004; 121(Suppl):S50-63.
72. Perimenis P, Marcelli S, Leteurtre E et al. Riedel's thyroiditis: current aspects. Presse Med. 2008; 37:1015-21.
73. Nazal EM, Belmatoug N, de Roquancourt A et al. Hypoparathyroidism preceeding Riedel's thyroiditis. Eur J Intern Med. 2003; 14:202-4.
74. Fatourechi MM, Hay ID, McIver B et al. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. Thyroid. 2011; 21:765-72.
75. Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H et al. Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. Endocr J. 2015; 62:725-31.
76. Vaidya B, Harris PE, Barrett P et al. Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis. Postgrad Med J. 1997; 73:817-9.
77. Few J, Thompson NW, Angelos P et al. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. Surgery. 1996; 120:993-8.
78. De M, Jaap A, Dempster J. Tamoxifen therapy in steroid-resistant Riedel's disease. Scott Med J. 2002; 47:12-3.
79. Burch H. Drugs effects on the thyroid. N Engl J Med. 2019; 381:749-61.
80. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. Medicina (B Aires). 2017; 77(5):394-404.
81. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev. 2001; 22:240-54.

82. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA et al. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. Trends Cardiovasc Med. 2019; 29:285-95.
83. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:735-51.
84. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. Nat Rev Endocrinol. 2010; 6:34-41.
85. Piga M, Serra A, Boi F et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. Minerva Endocrinol. 2008; 33:213-28.
86. Macchia PE, Feingold KR. Amiodarone induced thyrotoxicosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018 Dec 24.
87. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. J Endocrinol Invest. 2012; 35:340-8.
88. Macchia PE. Amiodarone induced thyrotoxicosis. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Apr 12.
89. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. Eur Thyroid J. 2018; 7:55-66.
90. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: a clinical update. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018; 126:333-41.
91. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L et al. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. Eur J Endocrinol. 2014; 171:363-8.
92. Hermida JS, Tcheng E, Jarry G et al. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. Europace. 2004; 6:169-74.
93. Perrild H, Hegedus L, Baastrup PC et al. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. Am J Psychiatry. 1990; 147:1518-21.
94. Mir SA, Wani AI, Masoodi SR et al. Lithium toxicity and myxedema crisis in an elderly patient. Indian J Endocrinol Metab. 2013; 17:S654-6.
95. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 55:501-8.
96. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis. Hepatology. 2006; 43:661-72.
97. Illouz F, Laboureau-Soares S, Dubois S et al. Tyrosine quinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. Eur J Endocrinol. 2009; 160:331-6.
98. Agrawal L, Bacal A, Jain S et al. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects, a narrative review. Postgrad Med. 2020; 10:1-9.
99. Morganstein DL, Lai Z, Spain L et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 86:614-20.
100. Yasuji I. Subacute thyroiditis in a patient with juvenile idiopathic arthritis undergoing etanercept treatment: a case report and review of the literature. Mod Rheumatol. 2013; 23:397-400.
101. Taurog A, Dorris ML, Doerge DR. Minocycline and the thyroid: antithyroid effects of the drug, and the role of thyroid peroxidase in minocycline-induced black pigmentation of the gland. Thyroid. 1996; 6:211-9.
102. Millington K, Charrow A, Smith J. Case series: minocycline-associated thyroiditis. Horm Res Paediatr. 2019; 18:1-8.

Parte 4

Doenças das Adrenais

35 Manejo dos Incidentalomas Adrenais
36 Paragangliomas e Feocromocitoma | Diagnóstico e Tratamento
37 Manejo do Carcinoma do Córtex Adrenal
38 Insuficiência Adrenal | Diagnóstico e Tratamento
39 Hiperplasia Adrenal Congênita | Como Diagnosticar e Tratar
40 Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial da Síndrome de Cushing
41 Síndrome de Cushing na Infância
42 Tratamento da Síndrome de Cushing
43 Síndrome de Nelson
44 Hiperaldosteronismo Primário

35

Manejo dos Incidentalomas Adrenais

Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

Os incidentalomas adrenais (IA) constituem massas adrenais de 1 cm ou mais de diâmetro descobertas ao acaso durante exames de imagem para investigação de distúrbios não relacionados com doenças adrenais.[1-3]

Desde a sua descrição inicial, há mais de três décadas, os IA têm sido detectados com frequência crescente, devido à maior utilização de diferentes exames de imagem com maiores resolução e sensibilidade.[4-7] De fato, em séries de tomografia computadorizada (TC) avaliadas nas décadas de 1980 e 1990, essa frequência variou de 0,35 a 1,9%,[7-9] mas estudos mais recentes relataram uma frequência de cerca de 4,2 a 7,3%.[10-12] A prevalência de IA aumenta com a idade, sendo 0,2% em indivíduos jovens, 3% nos de meia-idade e 7 a 10% no grupo etário acima de 70 anos.[5-7,13] Outros estudos revelaram que 60% dos IA ocorrem entre a sexta e a oitava década de vida, a uma idade média de 56 ± 12,9 anos.[14] Esses números estão de acordo com achados de estudos de necropsias nos quais a prevalência média de massas adrenais incidentais foi de 2,3% entre cerca de 71.000 indivíduos, variando de 1 a 8,7%, sem diferença significativa entre os gêneros, mas prevalecendo nos mais idosos.[5-7,13]

A detecção de IA impõe um difícil e desafiante dilema em termos de manejo, uma vez que podem ser um achado clínico benigno ou implicar elevadas morbidade e mortalidade em função de sua atividade hormonal ou histologia maligna.[15-18] Entretanto, na maioria das vezes, os IA são lesões benignas e não funcionantes.[2-5] Diferentes protocolos têm sido propostos para avaliar os IA, como estratégias para investigação hormonal, exames de imagem e seguimento.[1,7,13,14]

ETIOLOGIA

Pelo menos 38 diferentes diagnósticos foram identificados em pacientes com IA.[18] As categorias principais são adenomas corticais não funcionantes (70 a 80%), feocromocitomas (FEO) (1,1 a 11%), hipercortisolismo subclínico (HCSC; 5 a 20%), aldosteronismo primário (1 a 2%), carcinomas adrenocorticais (CAC; < 5%) e metástases (0 a 18%).[2-7,16] As prevalências relativas de cada uma dessas condições varia entre as diferentes séries, possivelmente influenciadas por vieses de seleção e distintos critérios diagnósticos empregados (Quadro 35.1).[2,4,6] As doenças que podem se apresentar como IA estão listadas no Quadro 35.2. Convém ressaltar que lesões não adrenais também podem se apresentar como IA.[7,9,13]

Os IA podem ser unilaterais ou, menos comumente, bilaterais (11 a 16% dos casos).[2,7,9,13]Entre as massas unilaterais, a principal etiologia são os adenomas adrenais (cerca de 80% dos casos), a maioria deles não funcionantes.[3,5] Metástases, doenças infiltrativas e hiperplasia adrenal respondem pela maioria dos casos de massas bilaterais.[2,7,14-16,19]

Quadro 35.1 Frequência dos diferentes tipos de incidentaloma adrenal.

Tipo	Média (%)	Variação
Estudos clínicos*		
Adenoma	80	33 a 96
• Não funcionante	75	71 a 84

• Secretor de cortisol	12	1 a 29
• Secretor de aldosterona	2,5	1,6 a 3,3
Feocromocitoma	7	1,5 a 14
Carcinoma	8	1,2 a 11
Metástase	5	0 a 18
Estudos cirúrgicos**		
Adenoma	55	49 a 69
• Não funcionante	69	52 a 75
• Secretor de cortisol	10	1 a 15
• Secretor de aldosterona	6	2 a 7
Feocromocitoma	10	11 a 23
Carcinoma	11	1,2 a 12
Mielolipoma	8	7 a 15
Cisto	5	4 a 22

*Dados de três estudos. **Dados de oito estudos. Adaptado de Terzolo et al., 2011.[15]

Quadro 35.2 Condições que podem se apresentar como incidentaloma adrenal.

- Massas do córtex adrenal
  - *Benignas*: adenoma; hiperplasia nodular; hiperplasia adrenal congênita
  - *Malignas*: carcinoma
- Tumores da medula adrenal: feocromocitoma; ganglioneuroma; neuroblastoma
- Outros tumores adrenais
  - *Benignos*: mielolipoma; teratoma; hamartoma; lipoma; hemangioma; linfangioma; tumor adenomatoide adrenal
  - *Malignos*: metástases; linfoma adrenal primário; melanoma adrenal primário
- Infecções: fúngicas (histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose etc.); virais (citomegalovírus); parasitárias (equinococose); bacterianas (tuberculose, sífilis)
- Doenças infiltrativas: sarcoidose; amiloidose
- Outros distúrbios adrenais: cistos e pseudocistos; hemorragia; hematoma
- Distúrbios não adrenais: schwannoma; leiomiossarcoma; lipoma retroperitoneal
- Pseudoincidentalomas:* divertículo gástrico; nódulo hepático regenerativo; angiomiolipoma do rim, cisto broncogênico subdiafragmático; nódulos decorrentes de esplenose após esplenectomia; fundo gástrico etc.

*Achados de imagem que podem simular massa adrenal. Adaptado de Young, 2007;[4] Kloos et al., 1995;[7] Mansmann et al., 2004;[13] Vilar et al., 2008.[17]

Em uma revisão de nove estudos, com diferentes critérios de seleção e diagnóstico, os principais diagnósticos etiológicos foram: adenomas em 41%, metástases em 19%, carcinomas em 10%, mielolipomas (MLP) em 9% e FEO em 8%. A maioria dos casos restantes foi de lesões benignas, como cistos adrenais.[13] Séries cirúrgicas de IA tendem a superestimar o número de lesões malignas ou funcionantes.[14] Aplicando rigorosos critérios de inclusão e exclusão para a seleção de estudos, Cawood et al.[20] identificaram nove estudos que simulavam com mais precisão o cenário clínico de um paciente encaminhado para avaliação de um IA. Ao analisar esses estudos, eles relataram uma prevalência média de 88,1% para adenomas adrenais não funcionantes, 6% para adenomas secretores de cortisol; 3% para FEO; 1,2% para aldosteronomas, 1,4% para CAC; e 0,2% para metástases.[20]

Entre 200 casos de IA, constatamos que os adenomas não funcionantes corresponderam à etiologia mais frequente (56,5%), com metástases e carcinomas respondendo por 6,5% dos casos (Figura 35.1), enquanto MLP constituíram 3% (Quadro 35.3).[16] Um total de 61 lesões (30,5%) eram funcionantes: 45 casos de HCSC, 10 de FEO e 6 de aldosteronomas. Esse aparente excesso de IA funcionantes, em relação às outras séries, possivelmente deveu-se ao um viés de seleção, uma vez que muitos pacientes foram encaminhados por outros médicos para uma definição de diagnóstico ou conduta.

Adenomas

Adenomas adrenais são bem mais frequentes do que carcinomas e têm sido observados em 1,4 a 8,7% dos estudos de necropsias.[13] Geralmente, os adenomas são pequenos, com diâmetro médio de 2 a 3 cm, mas respondem por 15% das lesões > 6 cm.[13] Embora a maioria seja não funcionante, 5 a 24% secretam cortisol, e 1,6 a 3,3%, aldosterona. Adenomas secretores de androgênios ou estrogênios são extremamente raros.[4,7,13,14]

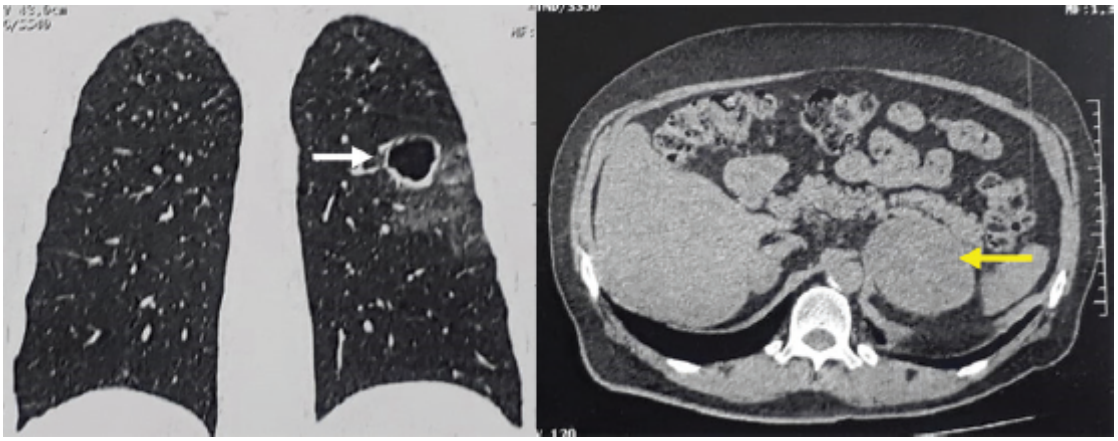


Figura 35.1 Carcinoma pulmonar com imagem cavitária (*seta branca*), simulando tuberculose, associada a massa de 10,5 cm na adrenal esquerda (*seta amarela*). A biopsia guiada por tomografia computadorizada comprovou tratar-se de metástase do tumor.

Quadro 35.3 Etiologias de 200 casos de incidentalomas adrenais.

Etiologia	Número de casos	(%)
Adenomas não funcionantes	113	56,5
Adenomas secretores de cortisol	45	22,5
Feocromocitomas	10	5,0
Metástases	8	4,0
Aldosteronomas	6	3,0
Mielolipomas	6	3,0

Carcinomas	5	2,5
Tuberculose	3	1,5
Cistos	3	1,5
Linfomas	2	1,0

Adaptado de Vilar et al., 2020.[16]

Carcinomas

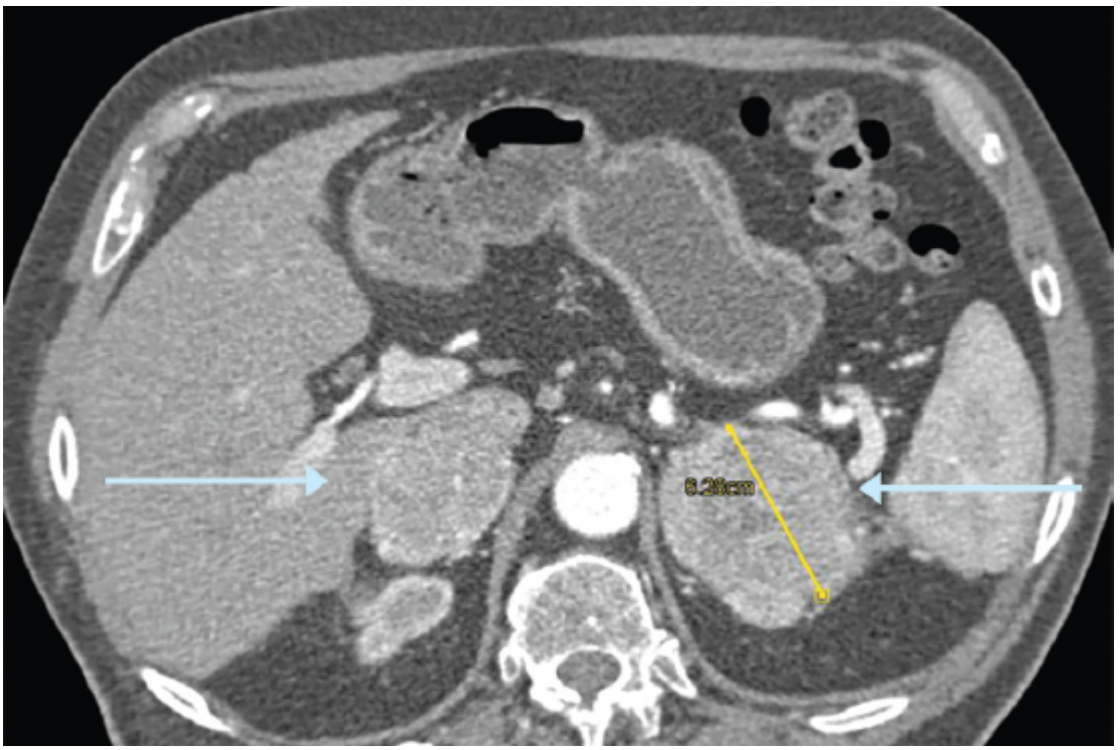
O carcinoma adrenocortical (CAC) é raro e responde por apenas 0,05 a 0,2% de todos os cânceres.[21] Sua incidência é estimada em um a dois casos/1 milhão/ano, sendo mais frequente no sexo feminino (65 a 90%). Ocorre com uma distribuição bimodal – em crianças menores de 5 anos e adultos na quarta e quinta décadas de vida.[21,22] Entre 40 e 60% dos CAC são funcionantes,[2] dos quais cerca de 45% secretam cortisol, 25% produzem cortisol e andrógenos, e em torno de 10% apenas secretam androgênios.[2,23] Lesões secretoras de estrogênio (levando à feminização) ou mineralocorticoides (causando hiperaldosteronismo primário) são bem mais raras (menos de 10% dos casos).[2] Secreção de dois tipos distintos de esteroides pelo tumor é altamente sugestiva de CAC, já que não ocorre com os adenomas.[2] Cerca de 90% dos carcinomas descobertos ao acaso são não funcionantes.[13]

A frequência relativa do carcinoma em pacientes com IA varia consideravelmente entre diferentes estudos. Uma metanálise relatou 26 casos entre 630 incidentalomas (média de 4%, com uma variação de 0 a 25%).[13] Na casuística de Mantero et al.,[14] a prevalência foi de 4% em relação aos 1.004 casos analisados e de 12% entre os tumores submetidos à cirurgia. Na nossa série (n = 200),[16] a prevalência foi de 2,5%, e na de Cawood et al.,[20] de 1,4%.

Ao diagnóstico, os CAC geralmente se mostram com massas volumosas, com áreas de necrose e calcificações.[4,13] No estudo multicêntrico italiano, cerca de 90% tinham 4 cm ou mais, com o ponto de corte de 4 cm conferindo sensibilidade de 93% na detecção do CAC.[14]Na nossa série, o diâmetro variou de 5,5 a 12,7 cm (média de 8,2 cm).[16]

Metástases

Devido a sua elevada vascularização das adrenais, metástases são as lesões malignas mais frequentes dessas glândulas, podendo ser uni ou, mais frequentemente, bilaterais (Figura 35.2) Em uma série de 464 pacientes com lesões metastáticas nas glândulas adrenais, 90% eram originárias de carcinomas, sendo o restante oriundo de tumores hematológicos, sarcomas ou melanomas.[24] Entre os carcinomas, o sítio primário mais comum foi o pulmão (35% dos casos), seguido por carcinomas gastrintestinal, renal e mamário.[24] Envolvimento adrenal bilateral foi observado em quase metade dos pacientes nessa série de casos.[24] Quando muito extenso, pode causar manifestações de insuficiência adrenal.[13]



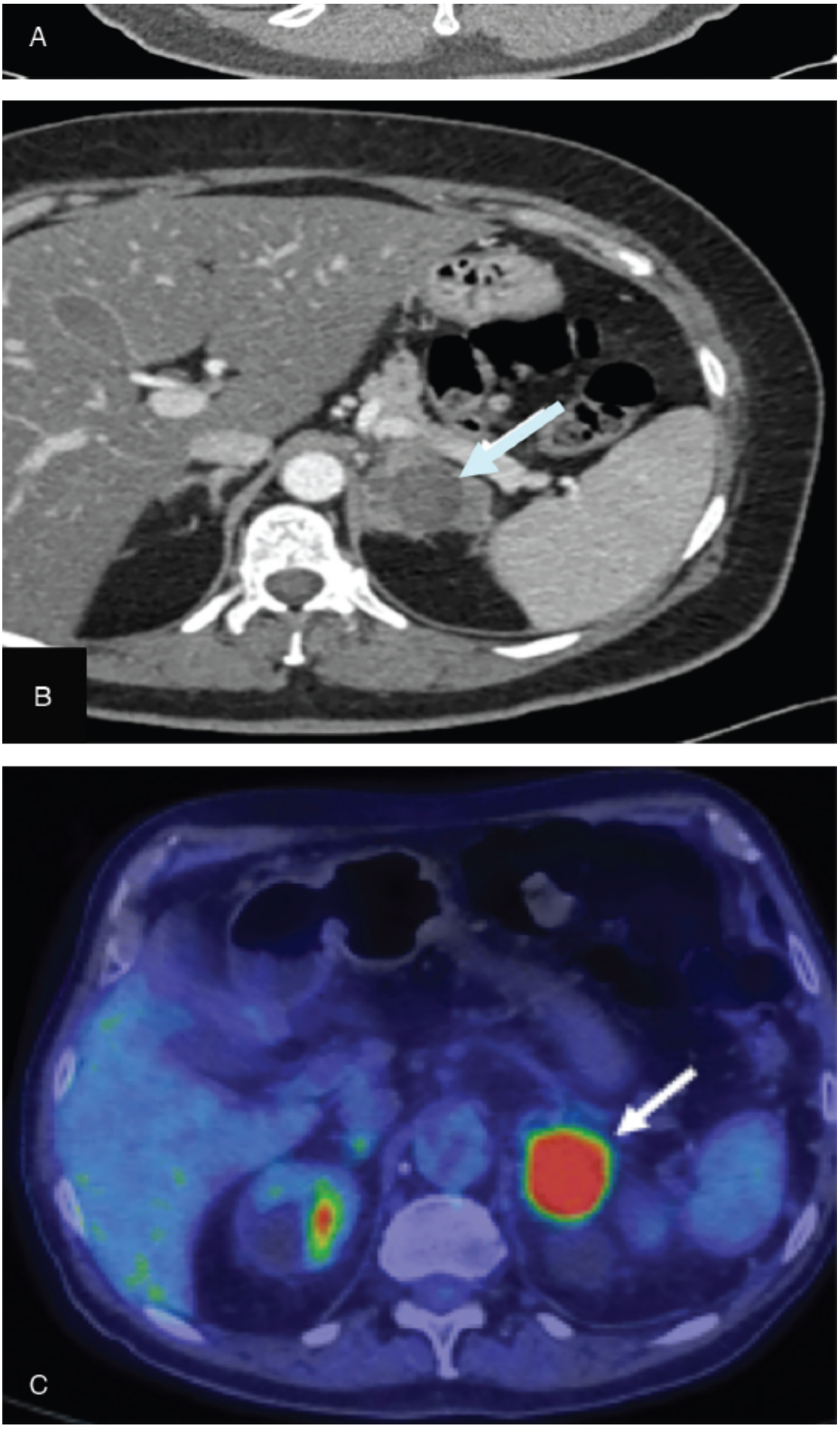


Figura 35.2 Metástases adrenais bilaterais de carcinoma renal (*setas*) (**A**); metástase unilateral de carcinoma de mama à tomografia computadorizada (**B**) e no ^{18}F-FDG-PET/CT (**C**).

Embora a maior parte dos casos ocorra em pacientes com múltiplas metástases, a adrenal pode, eventualmente, ser o único local afetado (em menos de 1% dos pacientes oncológicos).[7,13] Em pacientes com uma conhecida malignidade, até dois terços dos IA representam metástases.[13] Muito raramente, a metástase adrenal pode ser a manifestação inicial do tumor primário.[13,24]

Feocromocitoma

Os FEO são tumores secretores de catecolaminas que, apesar de raros, implicam elevadas morbidade e mortalidade.[25] Estima-se que sejam encontrados em 1 de cada 500 a 1.000 hipertensos.[19] Aproximadamente 10% dos FEO são diagnosticados como massas adrenais clinicamente inaparentes.[26,27] Em 19 estudos (com 3.100 IA), FEO representaram 1,5 a 23% dos casos (média de 8%).[13] Cerca de 10% deles são bilaterais, e 10 a 13%, malignos.[27]

Os sintomas mais característicos dos FEO estão relacionados com a secreção excessiva de catecolaminas (p. ex., cefaleia, diaforese, palpitações e nervosismo), mas, não raramente, podem estar ausentes. Hipertensão é verificada em cerca de 90% dos pacientes e pode ser mantida ou intermitente.[25-27] Em um estudo multicêntrico italiano,[14] curiosamente, nenhum dos 42 pacientes com FEO e IA tinha sintomas paroxísticos, enquanto quase 50% eram normotensos. Foi também observado que os tumores apresentavam um diâmetro médio de 5 cm (variação de 2,1 a 10 cm), com 73% medindo mais de 4 cm.[14] Na nossa casuística, o tamanho dos FEO variou de 2,5 a 6 cm; dois pacientes eram hipertensos e, quando questionados, relataram sintomas paroxísticos. Os outros dois eram assintomáticos, mas hipertensos.[16] Em uma série de 201 pacientes com FEO comprovado, apenas 10% dos casos tinham a tríade de sintomas típicos (sudorese, cefaleia e palpitações), enquanto 12,5% dos casos acidentalmente encontrados eram normotensos.[26] Portanto, deve ser pesquisado FEO em *qualquer* paciente com IA.[3,5]

A concomitância de um FEO e um adenoma não funcionante em uma mesma glândula já foi relatada, mas é excepcional.[27]

Mielolipoma

Com prevalência de 0,08 a 0,4% em estudos de necropsia, MLP adrenais são tumores benignos compostos de gordura e tecido hematopoético, em proporções variadas.[13,29-31] A maioria é não funcionante e detectada casualmente. Em geral, os pacientes são assintomáticos; contudo, lesões maiores podem causar dor ou se manifestar com hemorragia retroperitoneal.[13,29,30] MLP têm crescimento lento e comumente não excedem 5 cm; porém, MLP gigantes, com até 20 cm ou mais, já foram relatados.[31] Além disso, eles representam cerca de 13% das massas adrenais > 6 cm.[13] Na série de Mantero et al.,[14] o diâmetro dos MLP variou de 2,5 a 12 cm (média de 5 cm). Um de nossos casos de MLP media 12,5 cm, enquanto os demais tinham menos de 6 cm.[16]MLP adrenais podem vir associados, na mesma glândula, a adenomas não funcionantes ou adenomas secretores de cortisol ou aldosterona.[32]

Outras doenças

Outras possíveis causas de IA são cistos, ganglioneuromas, infecções (sobretudo tuberculose e histoplasmose), hiperplasias adrenais, hematomas e doenças raras, tais como linfoma, angiomiolipoma, schwannoma, carcinoma epitelial maligno, angiossarcoma epitelioide, coriocarcinoma, oncocitoma e neurinoma, entre outras.[13,20,33,34] O linfoma adrenal primário é raro (menos de 100 casos relatados na literatura), mas seu reconhecimento é importante, uma vez que se trata de uma doença potencialmente curável. Em 60% das situações há envolvimento adrenal bilateral.[35] Insuficiência adrenal está presente à ocasião do diagnóstico em dois terços dos pacientes.[35] Hematopoese extramedular constitui uma causa extremamente rara de massa adrenal.[36]

O envolvimento adrenal pela tuberculose é, em geral, bilateral (Figura 35.3).[37] Entretanto, eventualmente, a doença pode manifestar-se como massa adrenal unilateral assintomática ou associada a sintomas de hipocortisolismo.[37,39]

Massas adrenais bilaterais

As causas mais comuns de massas adrenais bilaterais estão discriminadas no Quadro 35.4, representando 10 a 15% dos casos de IA.[18,19] Lesões metastáticas devem ser a primeira hipótese a ser considerada, já que são observadas em até 67% dos IA bilaterais se houver uma neoplasia primária extra-adrenal comprovada.[7,13,19,39,40] Infecções fúngicas ou tuberculose são prováveis diante de outros focos dessas doenças infecciosas, geralmente nos pulmões.[41,42]Contudo, envolvimento isolado das adrenais pode raramente acontecer.[13,41] Tais infecções podem levar à insuficiência adrenal e precisam ser diagnosticadas o mais precocemente possível.[43] Outra causa frequente de massa adrenal bilateral é a hemorragia adrenal bilateral,[44]que deve ser sempre lembrada em pacientes com coagulopatias ou em terapia anticoagulante, especialmente

durante períodos de estresse, como no infarto agudo do miocárdio.[13,19]Clinicamente, os pacientes apresentam dor no flanco, náuseas, vômitos, febre e hipotensão.[7,13]O raro linfoma adrenal primário, como mencionado, é bilateral na maioria das vezes.[35]Doenças infiltrativas e MLP são outras possíveis causas de IA bilaterais.[7,19,29,44]

Entre as massas bilaterais funcionantes, as principais a serem lembradas são hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase, hiperplasia adrenal macronodular primária, hiperaldosteronismo primário (forma hiperplásica) e FEO (cerca de 10% são bilaterais).[7,13,19] De modo geral, as três principais causas de IA bilaterais são metástases, hiperplasia adrenal macronodular bilateral primária e adenoma bilateral cortical.

Carcinomas adrenais raramente são bilaterais (em torno de 2 a 10% dos casos).[13,21]Adenomas podem também ser bilaterais, geralmente não funcionantes.[13,44] Ocasionalmente, encontra-se de um lado um adenoma não funcionante e, contralateralmente, um tumor secretor de hormônios (adenoma ou FEO).[40] Adenomas funcionantes bilaterais são excepcionais.[45]

Entre 1.790 pacientes com IA registrados em um único centro endocrinológico polonês, 371 (19,6%) eram bilaterais. Um total de 69 foram tratados por cirurgia, cujos achados histológicos revelaram tumores malignos (metástases [9]; CAC [7]; e linfomas [5]) e benignos (adenomas [24]; hiperplasia nodular [14], MLP [4] e FEO [4]).[46]

Todos os pacientes com massas adrenais não secretoras bilaterais devem ser avaliados para hipofunção adrenocortical.[2,15,19]

Quadro 35.4 Causas mais comuns de massas adrenais bilaterais.

Lesões funcionantes

- Hiperplasia adrenal congênita
- Feocromocitoma
- Síndrome de Conn (forma hiperplásica)
- Adenomas
- Hiperplasia adrenal macronodular primária

Lesões não funcionantes

- Adenomas
- Metástases
- Carcinomas
- Mielolipomas
- Infecções (micoses, tuberculose)
- Linfomas
- Hemorragia
- Amiloidose

Adaptado de Mansmann et al., 2004.[13]

Pseudoincidentalomas adrenais

Raramente, alguns achados de imagem podem simular massas adrenais, como fundo gástrico (Figura 35.4), divertículo gástrico, nódulo hepático regenerativo, cisto broncogênico subdiafragmático e nódulos decorrentes de esplenose após esplenectomia (ver Figura 35.4), entre outros.[7,13,47-50] Da mesma maneira, alguns tumores extra-adrenais podem eventualmente mimetizar massa adrenal, como já descrito para angiomiolipomas do rim, linfomas periadrenais, paragangliomas etc. (Quadro 35.5).[7,13,49-53]

INVESTIGAÇÃO

Diante de um paciente com um IA, a principal preocupação diagnóstica é se a lesão representa um tumor maligno ou uma neoplasia adrenal funcionante, duas situações em que a intervenção cirúrgica em geral se faz necessária. Na distinção entre lesões benignas e malignas, dois aspectos devem ser particularmente considerados: o tamanho da lesão e os achados dos exames de imagem, particularmente TC e ressonância magnética (RM).[2-6]

É muito importante, também, definir se o tumor adrenal é primário ou metastático. IA por metástases são mais comuns em pacientes com uma neoplasia confirmada (prevalência de 32 a 73%) do que naqueles sem diagnóstico prévio de malignidade (até 21%).[5-7,13] No rastreamento de neoplasias extra-adrenais, devem ser feitos: exame cuidadoso das mamas (em mulheres), radiografia do tórax, toque retal e pesquisa de sangue oculto nas fezes. A biopsia adrenal percutânea pode ser útil na distinção entre lesões malignas primárias ou secundárias, mas raramente se faz necessária.[7,13]

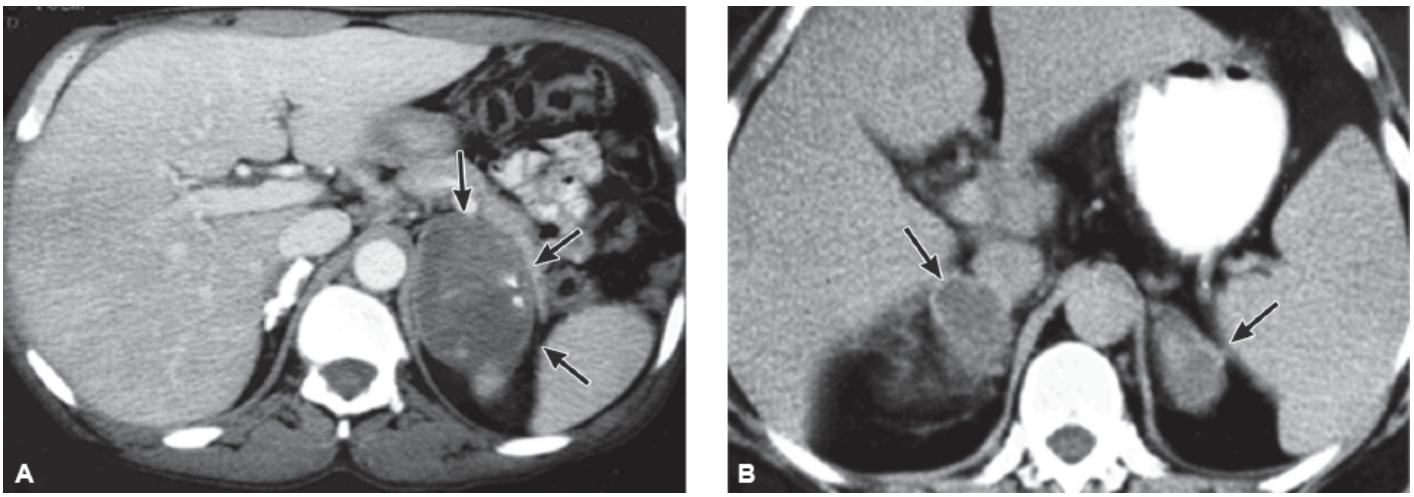


Figura 35.3 Tuberculose adrenal, manifesta como massa adrenal (*setas*) unilateral (**A**) e bilateral (**B**).

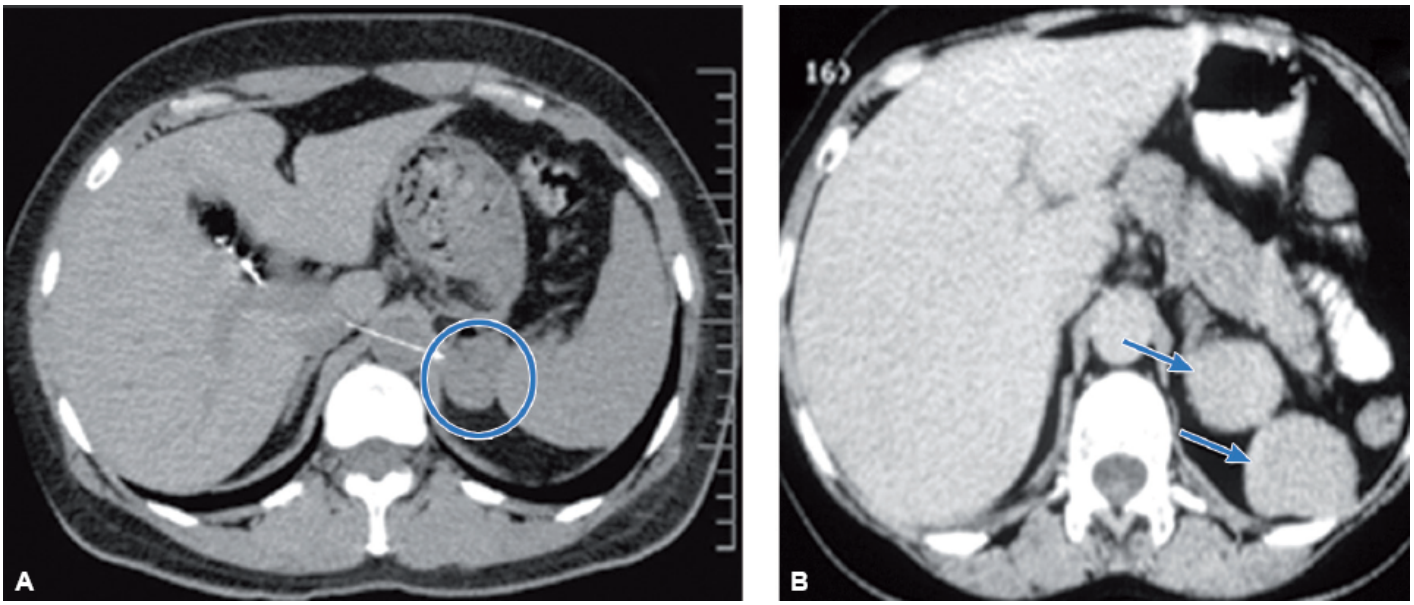


Figura 35.4 Pseudoincidentalomas adrenais. **A.** Fundo gástrico (*círculo*). **B.** Nódulos devido à esplenose em paciente esplenectomizada (*setas*).

Quadro 35.5 Condições ou achados de imagem que podem mimetizar massa adrenal (pseudoincidentalomas adrenais).

Tumores extra-adrenais	Outras condições
• Angiomiolipoma do rim • Linfoma periadrenal	• Fundo gástrico • Divertículo gástrico

• Paragangliomas	• Nódulo hepático regenerativo
• Teratomas retroperitoneais	• Cisto broncogênico subdiafragmático
• Tumor miofibroblástico inflamatório	• Esplenose

Adaptado de Kloos et al., 1995;[7] McCarthy et al., 2016;[49] Taffel et al., 2012;[51] Mayo-Smith et al., 2001.[53]

Para determinar se uma lesão é funcionante ou não, é preciso fazer uma avaliação endócrina dos pacientes – detalhada mais adiante, em "Avaliação endócrina" –, cuja extensão ainda é motivo de controvérsia, variando de um serviço para outro.

Distinção entre lesões benignas e malignas

■ *Tamanho dos incidentalomas*

Em um estudo, entre 12.000 necropsias, foram detectados apenas três adenomas com mais de 6 cm (tamanho máximo de 10,5 cm).[13] Em contrapartida, o carcinoma adrenocortical adrenal (CAC) foi raro em lesões adrenais com menos de 5 a 6 cm.[4,15] De acordo com resultados de séries cirúrgicas, o CAC representa 2% de todos os tumores com diâmetro menor ou igual a 4 cm, 6% daqueles com 4,1 a 6 cm e 25% das lesões > 6 cm (causa mais comum) (Figura 35.5).[13]Entretanto, casos de CAC com diâmetro de 1,2 a 3,5 cm já foram relatados na literatura.[23] Os adenomas compreendem 65% das massas adrenais ≤ 4 cm e 18% daquelas > 6 cm.[13] CAC < 5 cm é mais frequente em crianças.[13,21]

Em um estudo italiano multicêntrico,[14] o ponto de corte de 4 cm apresentou a maior sensibilidade (93%) na distinção entre CAC e lesões benignas. Nesse estudo, houve alguma superposição entre o tamanho dos diferentes tipos de tumores, mas os carcinomas foram as lesões maiores (até 25 cm, com média de 7,5 cm). O diâmetro médio dos adenomas foi de 3,5 cm (variação de 1 a 15 cm) (Quadro 35.6).[8] Metástases adrenais, em geral, têm tamanho intermediário entre adenomas e carcinomas.[3,5] No estudo italiano, mediram entre 3,5 e 12 cm (média de 6,4 cm).[8]

Existe, portanto, uma considerável superposição no tamanho de lesões benignas e malignas adrenais. Assim, mais importante que as dimensões do IA são suas características nos exames de imagem, comentadas a seguir.[2,4,18]

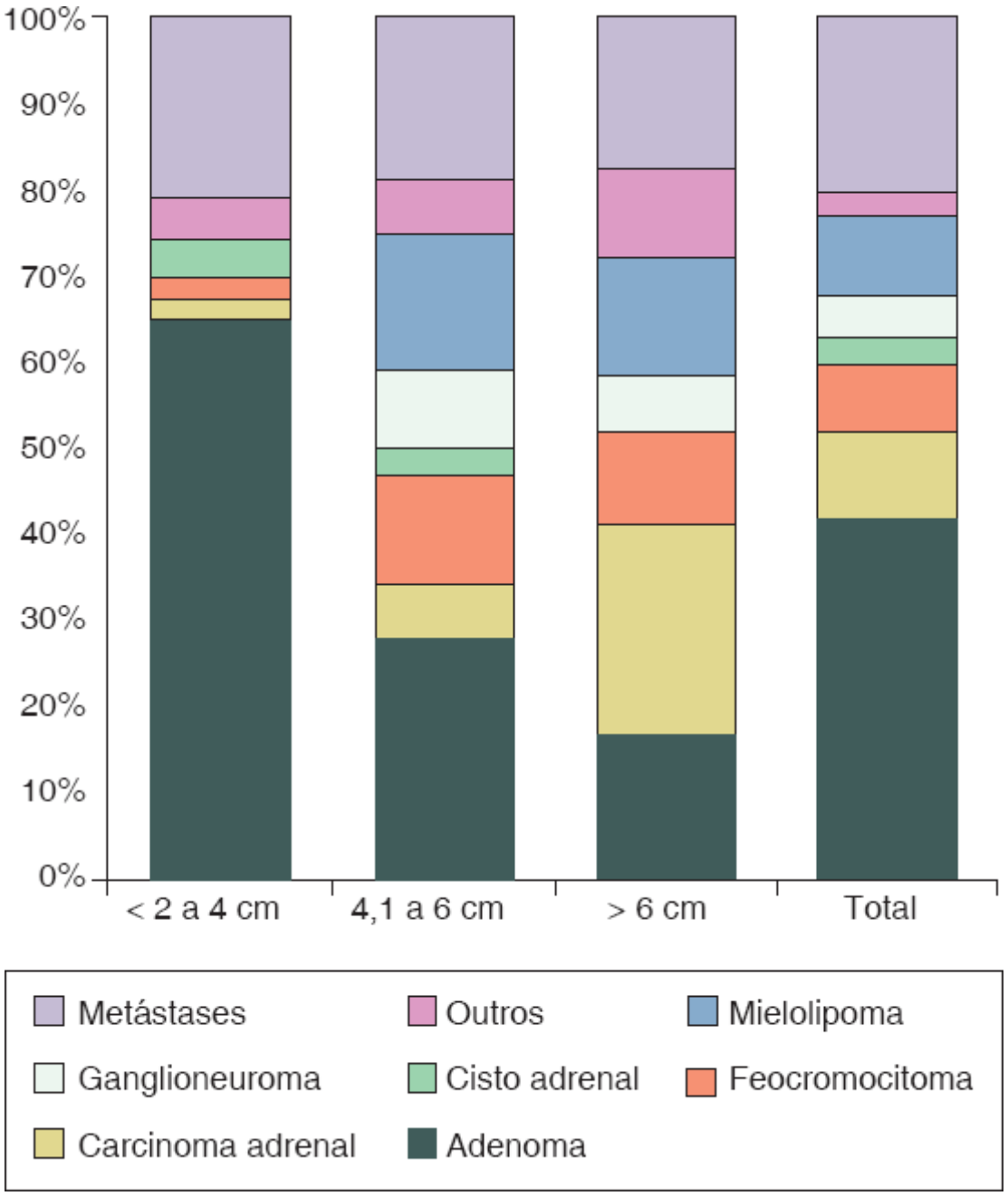


Figura 35.5 Distribuição do diagnóstico dos incidentalomas adrenais de acordo com o tamanho da lesão. (Adaptada de Mansmann et al., 2004.)[13]

■ *Achados dos exames de imagem*

Tomografia computadorizada

Em 97 a 99% dos pacientes, a TC torna possível a visualização de ambas as glândulas adrenais, cujo formato normal é o de um Y invertido (Figura 35.6).[3,5] Continua sendo o método de imagem mais empregado para o estudo das adrenais, devido a sua elevada acurácia na avaliação de localização, tamanho, forma e densidade da massa. A TC fornece, entretanto, limitada informação sobre a etiologia do IA. Considera-se que o MLP seja a única lesão que apresenta uma imagem patognomônica (gordura em seu interior) (Figura 35.7). *Cistos* adrenais apresentam-se também com imagem muito característica (Figura 35.8).[13,17,30,49,51]

Quadro 35.6 Relação entre o aspecto histológico e o tamanho da lesão em 380 casos de incidentalomas adrenais submetidos à cirurgia.

Histologia	Número de casos (%)	Diâmetro médio em cm (variação)
Adenoma	198 (52,0)	3,5 (1,0 a 15,0)

Carcinoma	47 (12,3)	7,5 (2,6 a 25,0)
Feocromocitoma	42 (11,0)	5,0 (2,1 a 10)
Mielolipoma	30 (7,90)	5,0 (2,5 a 12)
Cisto	20 (5,26)	4,5 (2,8 a 18)
Ganglioneuroma	15 (3,94)	5,0 (2,6 a 11,5)
Lesões metastáticas	7 (1,84)	6,4 (3,5 a 12)
Outros	21 (5,52)	4,2 (1,7 a 11)

Adaptado de Mantero et al., 2000.[14]

Adenomas

Adenomas comumente apresentam-se como lesões pequenas (geralmente < 3 cm), ovais ou arredondadas, com contornos bem delimitados e densidade homogênea que não se altera – ou o faz minimamente – após a injeção do contraste radiológico.

Devido a sua habitual grande quantidade intracelular de lipídios, adenomas tipicamente se apresentam com baixo valor de atenuação na TC sem contraste (geralmente menos de 10 unidades de Hounsfield [HU]).[4,13,17,49] No entanto, até 30% dos adenomas têm baixo teor de lipídios e podem ser indistinguíveis de outras lesões não adenomatosas, tanto na TC sem contraste quanto na RM (ver adiante).[4,13,17,49]

Embora IA > 4 cm e, sobretudo, > 6 cm tenham maior risco de ser malignos,[4,7,13] seis estudos (n = 730) mostraram que uma densidade ≤ 10 HU na TC sem contraste teve a melhor acurácia (sensibilidade de 96 a 100% e especificidade de 50 a 100%) na diferenciação entre massas adrenais benignas e malignas.[15]

Outra característica marcante dos adenomas é um clareamento (*washout*) do contraste intravenoso na TC mais rápido do que o observado com outras lesões adrenais (Figura 35.9; Quadros 35.7 e 35.8).[2,7,13,18] Assim, foi relatado que, para o diagnóstico dos adenomas, um clareamento absoluto (CAbs) do contraste > 60% dentro de 10 a 15 minutos após sua administração intravenosa apresentou 86 a 100% de sensibilidade e 83 a 92% de especificidade.[42] Os números correspondentes para um clareamento relativo > 40% foram de 82 a 97% e 92 a 100%, respectivamente.[18] Em contrapartida, o clareamento do contraste é mais lento em metástases, FEO e carcinoma.[49-53] Contudo, CAbs > 60% pode raramente ser observado em pacientes com metástases de tumor primário muito vascularizado, FEO ou CAC.[18,50,54-53] Na nossa série, todos os pacientes com adenomas pobres em lipídios apresentaram CAbs > 60% após 15 minutos (Figura 35.10).[16]

Carcinomas

Os CAC têm como aparência mais característica uma lesão ≥ 6 cm, com contornos irregulares e densidade não homogênea, que tende a se intensificar na imagem pós-contraste (Figuras 35.11 e 35.12).[18,53] Entretanto, muitas vezes os carcinomas < 6 cm são homogêneos e podem assemelhar-se aos adenomas. Calcificações e áreas de necrose são comuns.[4,18] Ademais, CAC tipicamente se mostram com densidade > 25 a 30 HU na TC sem contraste e lento clareamento do contraste.[49-53]

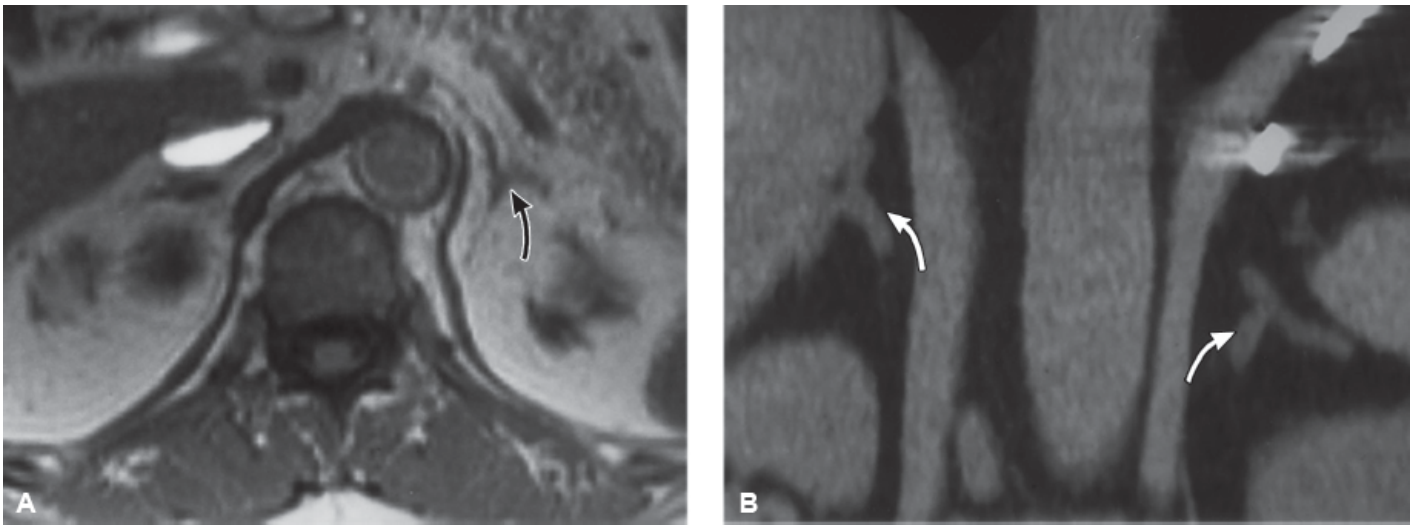


Figura 35.6 Aparência normal das adrenais (em Y invertido) à ressonância magnética (**A**) e à tomografia computadorizada (**B**) (*setas*).

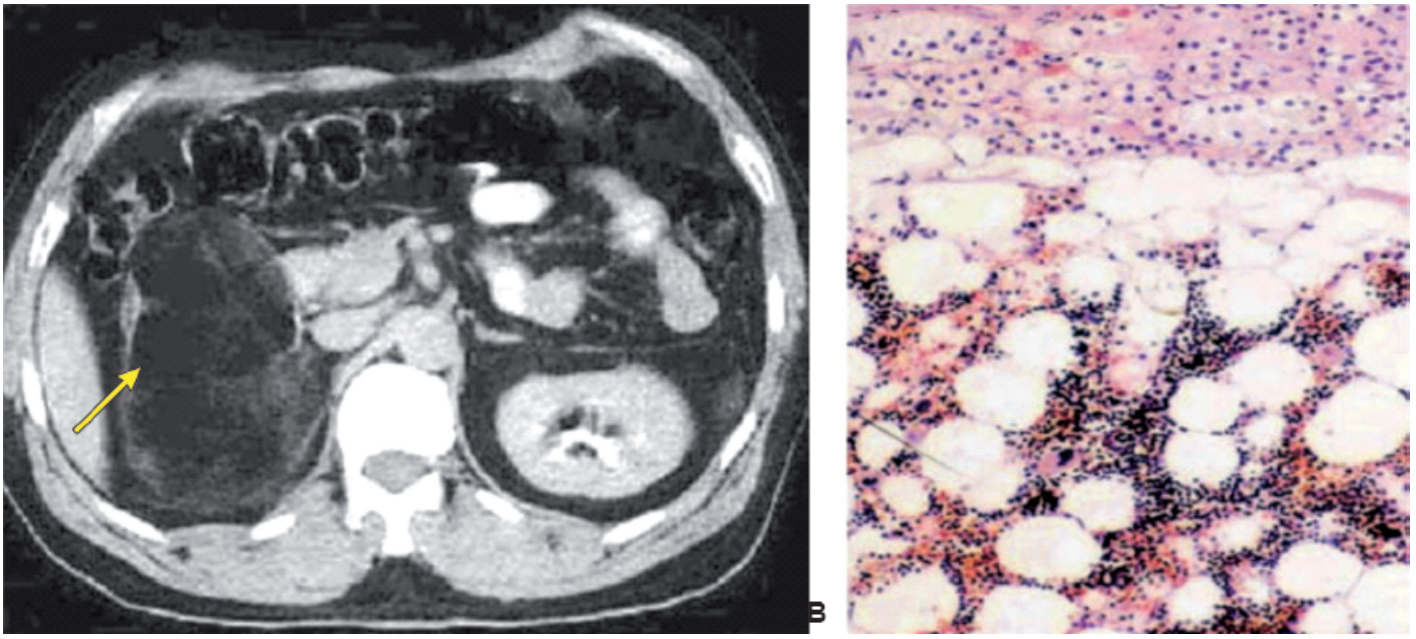


Figura 35.7 Mielolipoma volumoso na adrenal direita (**A**), com 11 × 5 cm (*seta*). Trata-se de um tumor benigno composto de gordura e tecido hematopoético em proporções variáveis (**B**).

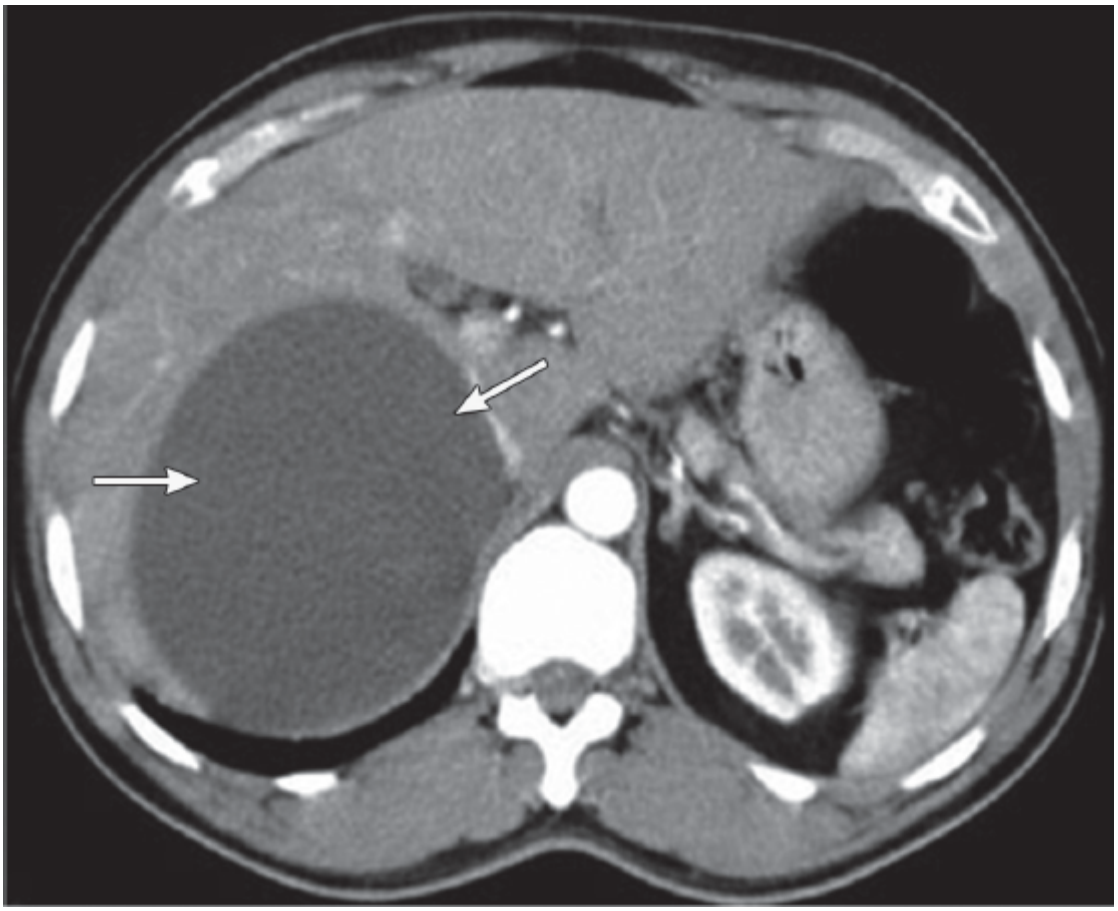


Figura 35.8 Volumoso cisto (11,6 × 10,7 cm) na adrenal direita (*setas*).

Metástases

Frequentemente bilaterais, metástases se apresentam à TC com forma arredondada ou oval, margens mal definidas e tamanho bastante variável, geralmente entre 4 e 6 cm.[18,50] Lesões maiores podem ter áreas císticas irregulares, resultantes de hemorragia ou necrose. Calcificação é rara. Os valores de atenuação sem contraste são mais altos nas metástases do que nos adenomas (ainda que possa haver superposição com adenomas pobres em lipídios). Contudo, em pacientes com uma conhecida neoplasia maligna, valores < 10 HU podem ser observados em até 7% dos casos.[1,18,53] Embora tipicamente as metástases exibam um clareamento absoluto do contraste < 60%, um comportamento similar ao dos adenomas pode ocasionalmente ser visto em casos de metástases originárias do carcinoma de células renais ou do carcinoma hepatocelular.[18]

Feocromocitomas

A TC tem sensibilidade de 93 a 100% na detecção dos FEO. Geralmente, eles aparecem como massa arredondada ou oval, com densidade similar à do fígado na imagem sem contraste. Lesões maiores podem ter um componente cístico devido a necrose central ou hemorragia. Raramente, FEO são puramente císticos. Calcificações são observadas em cerca de 10% dos casos. Aproximadamente um terço dos FEO tem um aspecto inespecífico que se superpõe ao do carcinoma.[49-54]

Os FEO costumam ser chamados por alguns radiologistas de *tumores-camaleão* devido à heterogeneidade e à variabilidade de sua aparência à TC e à RM,[50] podendo inclusive mimetizar adenomas.[18,53,54]

Mielolipomas

O diagnóstico do MLP é obtido pela demonstração de gordura dentro de massa adrenal e pode ser facilmente exequível com TC ou RM.[18,30,53] A massa tipicamente tem uma atenuação variável de –30 a –120 HU. A presença de hemorragia pode, contudo, dificultar o diagnóstico.[13,49]

Na nossa série, observou-se que os valores de atenuação na TC sem contraste em carcinomas e metástases foram invariavelmente > 20 HU. Em contrapartida, nos casos de adenomas, esses valores foram < 10 HU em 71%, entre 10 e 20 HU em 16,1% e > 20% em apenas 12,9%.[16] No entanto, clareamento absoluto do contraste > 60% após 15 minutos foi

observado em todos os adenomas com densidade > 10 HU; esse clareamento foi < 50% nos pacientes com carcinomas, FEO ou metástases adrenais.[16]

Ressonância magnética

A RM pouco acrescenta às informações fornecidas pela TC (com exceção dos FEO), mas tem eficácia similar na distinção entre lesões benignas e malignas, mais bem avaliadas pela técnica do deslocamento ou desvio químico (*chemical shift*).[52,53] Esta última, que se baseia no princípio das diferentes taxas de frequência de ressonância dos prótons na gordura e na água, tem sido mais usada para diferenciar lesões benignas das malignas.[53] Assim, pacientes com adenomas ricos em lipídios apresentam queda do sinal nas imagens fora de fase em comparação ao fígado ou, de preferência, ao baço (para evitar confundimento com esteatose hepática), o que comumente não ocorre com outros tumores (sensibilidade de 84 a 100% e especificidade de 92 a 100%) (Figura 35.13; ver Quadro 35.7).[4,18,49-53] Perda do sinal já foi também descrita com FEO e CAC, bem como metástases de carcinoma renal de células claras e carcinoma hepatocelular.[18]

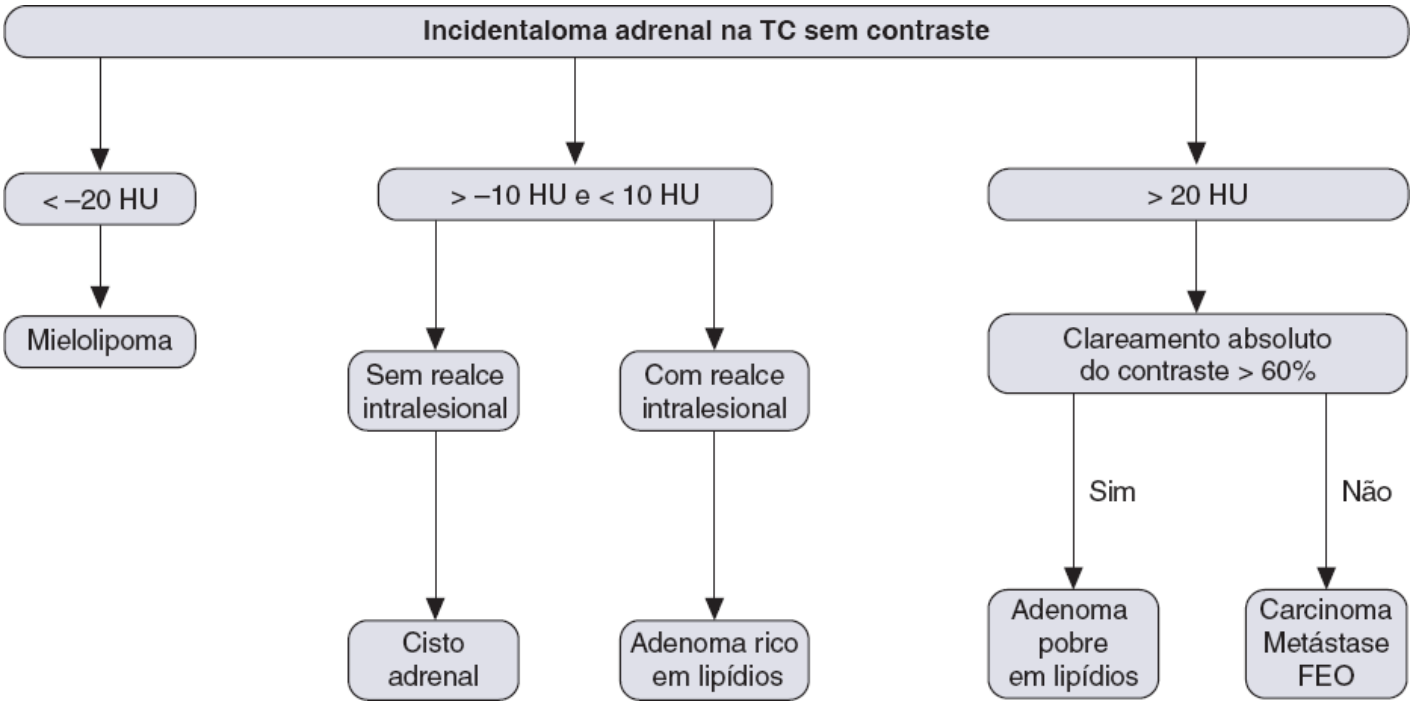


Figura 35.9 Estratégia diagnóstica de acordo com os achados da tomografia computadorizada (TC): densidade pré-contraste e clareamento do contraste. FEO: feocromocitoma.

Quadro 35.7 Características de imagem dos incidentalomas adrenais.

Variável	Adenoma	Carcinoma	Feocromocitoma	Metástase
Tamanho	Pequeno (em geral, diâmetro ≤ 3 cm	Grande (em geral, diâmetro > 4 cm)	Grande (em geral, diâmetro > 3 cm	Variável (frequentemente < 3 cm)
Forma	Redondo ou oval, com margens bem definidas	Irregular, com margens mal definidas	Redondo ou oval, com margens bem definidas	Oval ou irregular, com margens mal definidas
Textura	Homogênea	Heterogênea, com densidades mistas	Heterogênea, com áreas císticas	Heterogênea, com densidades mistas
Lateralidade	Em geral, solitário, unilateral	Em geral, solitário, unilateral	Em geral, solitário, unilateral	Frequentemente bilateral
	≤ 10 HU			

Atenuação (densidade) na TC sem contraste		> 10 HU (em geral > 25 HU)	> 10 HU (em geral > 25 HU)	> 10 HU (em geral > 25 HU)
Vascularidade na TC com contraste	Pouco vascularizado	Em geral, vascularizado	Em geral, vascularizado	Em geral, vascularizado
Clareamento do contraste na TC após 10 a 15 min	Absoluto ≥ 60% Relativo ≥ 40%	Absoluto < 60% Relativo < 40%	Absoluto < 60% Relativo < 40%	Absoluto < 60% Relativo < 40%
Aspecto mais característico à RM	Isointenso em relação ao fígado na imagem em T2; com perda de sinal na imagem fora de fase	Hiperintenso em relação ao fígado na imagem em T2; sem perda de sinal na imagem fora de fase	Intensamente hiperintenso em relação ao fígado na imagem em T2; sem perda de sinal na imagem fora de fase	Hiperintenso em relação ao fígado na imagem em T2; sem perda de sinal na imagem fora de fase
Necrose e/ou calcificações	Raras	Comuns	Comuns	Ocasionais
Taxa de crescimento	Em geral, estável com o tempo ou muito lenta (< 1 cm/ano)	Em geral, rápida (> 2 cm/ano)	Em geral, lenta (0,5 a 1 cm/ano)	Variável (lenta a rápida)
Avidez pela FDG na PET	Raramente (< 5% dos casos)	Sim	Ocasional	Sim

TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; FDG: fluorodeoxiglicose; HU: unidades de Hounsfield; PET: tomografia por emissão de pósitrons. Adaptado de Young, 2007;[4] Ioachimescu et al., 2015.[18]

Quadro 35.8 Características dos incidentalomas adrenais à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância magnética (RM).

Tipo de incidentaloma	Tamanho usual	Valor de atenuação na TC sem contraste	Clareamento absoluto do contraste na TC após 15 min	Aspecto na RM (imagem fora de fase)	Taxa de crescimento
Adenomas ricos em lipídios	< 3 cm	≤ 10 HU	> 60%	Perda de sinal	Tamanho geralmente estável
Adenomas pobres em lipídios	< 3 cm	> 10 HU	> 60%	Sem perda de sinal	Tamanho geralmente estável
Feocromocitomas	Variável	> 10 HU	< 60%	Sem perda de sinal	Crescimento lento

Carcinomas	> 5 cm	> 10 HU	< 60%	Sem perda de sinal	Crescimento geralmente significativo
Metástases	Variável	> 10 HU	< 60%	Sem perda de sinal	Crescimento geralmente significativo

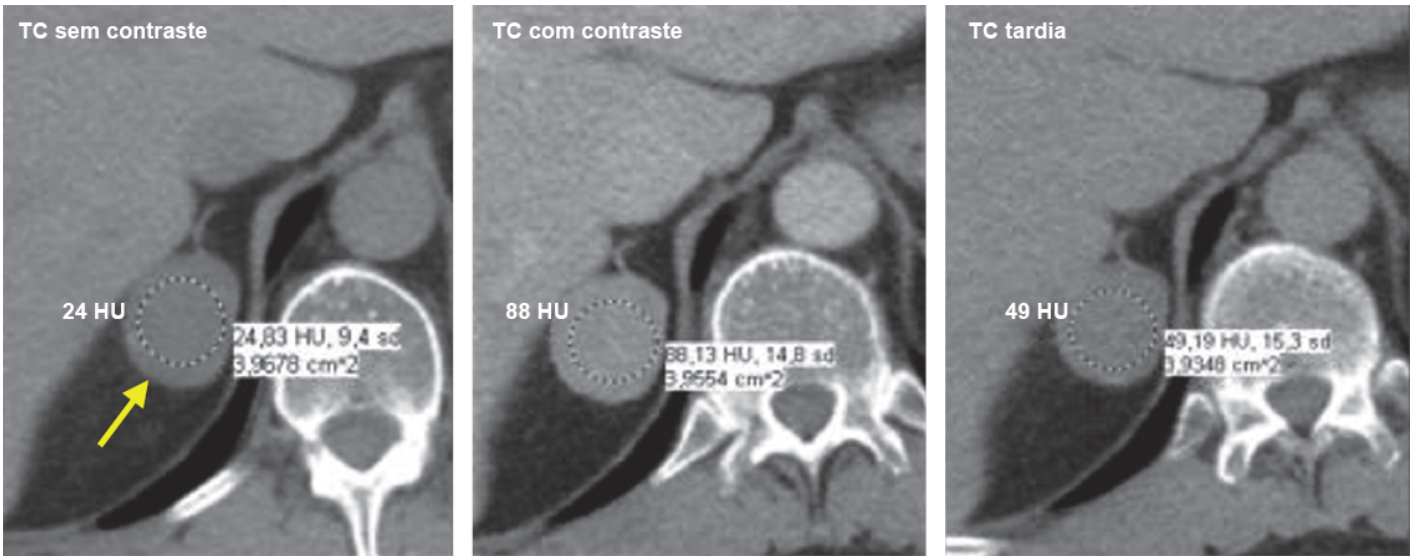
HU: unidades de Hounsfield. Adaptado de Chatzellis et al., 2019;[6] Albano et al., 2019;[50] McDermott et al., 2015.[54]

Os tumores adrenais costumam comportar-se diferentemente nas imagens em T1 e T2 à RM. Assim, nas imagens em T2, geralmente, adenomas permanecem isointensos em relação ao fígado, enquanto carcinomas, metástases e, principalmente, FEO se revelam hiperintensos (Figura 35.14).[18,53,54] Na verdade, cerca de dois terços dos FEO cursam com sinal intermediário a alto, enquanto os demais podem até apresentar-se com sinal de baixa intensidade.[54] Em séries de casos, o clássico aspecto de "lâmpada brilhante" tem apresentado prevalência bastante variável, sendo observado em 1 a 65% dos casos.[54]

Cintilografia

No passado, utilizou-se a cintilografia com ^{75}Se-selenometil-19-norcolesterol (NP-59) na distinção de lesões adrenais benignas ou malignas (sensibilidade de 71 a 100% e especificidade de 50 a 100%) e para avaliar a autonomia funcional das massas adrenais.[5,6,50-53]

A cintilografia com os radiofármacos ^{131}I-metil-iodobenzil-guanidina (MIBG) e ^{123}I-MIBG é utilizada na investigação do FEO, com sensibilidade de 77 a 90% e 83 a 100%, respectivamente, e especificidade de 95 a 100% (Figura 35.15).[13,50-53] Resultados falso-positivos foram relatados com adenomas e carcinomas adrenais,[7,13,51] bem como com angiomiolipomas.[7,13] Exames falso-negativos podem ser causados pela não adesão às instruções para interromper medicações que interfiram com a captação do MIBG (p. ex., antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos, labetalol etc.), bem como devido a necrose ou desdiferenciação tumoral.[7,13,51] O exame com ^{111}In-pentetreotide (OctreoScan®) é menos sensível, mas é capaz de, eventualmente, visualizar tumores não detectados pelo ^{123}I-MIBG.[7,13,50] A fusão das imagens da cintilografia com MIBG (marcado com ^{131}I ou ^{123}I) e da TC por emissão de fóton único (SPECT-CT) pode ter acurácia superior à imagem plana da cintilografia, particularmente na detecção de metástases.[7,13,50]



$$\text{Clareamento absoluto} = \frac{\text{TC com contraste (HU)}^{*} - \text{TC tardia}^{**}\text{ (HU)}}{\text{TC com contraste (HU)}^{*} - \text{TC sem contraste (HU)}} \times 100\% = \frac{88 - 49}{88 - 24} = 62\%$$

$$\text{Clareamento relativo} = \frac{\text{TC com contraste (HU)}^{*} - \text{TC tardia}^{**}\text{ (HU)}}{\text{TC sem contraste (HU)}} \times 100\% = \frac{88 - 49}{88} = 44\%$$

Figura 35.10 Adenoma pobre em lipídios de 2,5 cm, com densidade pré-contraste de 24 HU (*seta*). O clareamento absoluto de 62% e o relativo de 44% confirmaram tratar-se de um adenoma. *Imagem obtida 60 a 90 segundos após a injeção do contraste. **Imagem obtida 15 minutos após a injeção do contraste.

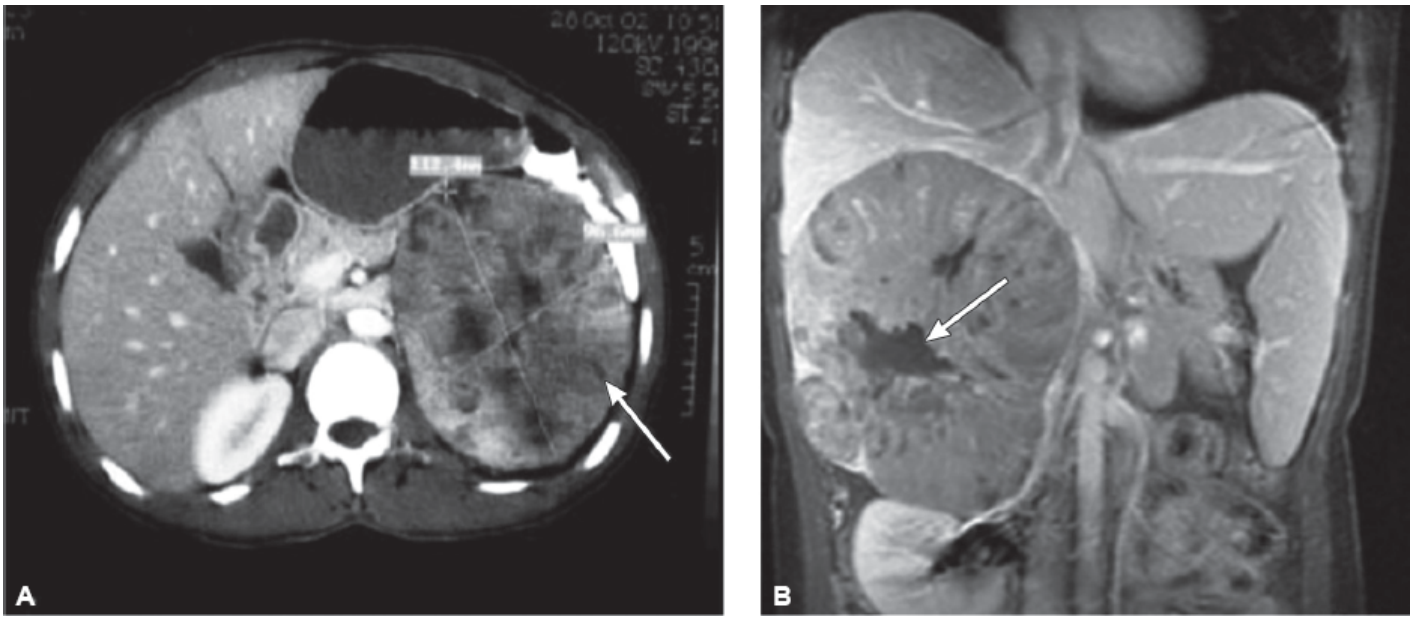


Figura 35.11 Carcinomas adrenais, evidenciados como volumosas lesões heterogêneas (*setas*), com áreas de necrose à tomografia computadorizada (**A**) e à ressonância magnética (**B**).

Tomografia por emissão de pósitrons

O uso da PET com ^{18}F-fluordesoxiglicose (^{18}F-FDG) acoplada à TC (^{18}F-FDG PET/CT) está prioritariamente indicado nos casos em que a distinção entre IA benignos e malignos não for possível com TC e RM.[50,53] Essa diferenciação pode ser particularmente útil entre adenomas pobres em lipídios e pequenas metástases.[49-51] Nesse exame, os tumores malignos metabolicamente ativos retêm ^{18}F-FDG dentro das células, enquanto a maioria das lesões benignas não o faz (Figura 35.16).[50] Em recente metanálise de 29 estudos envolvendo 2.421 pacientes, o PET/CT se mostrou com alta precisão diagnóstica para caracterização de massas adrenais, com sensibilidade e especificidade de 91%.[54] Resultados falso-positivos (taxa de até 5%) podem ocorrer em casos de adenomas funcionantes, cistos endoteliais, FEO não metastáticos e lesões inflamatórias ou infecciosas (p. ex., tuberculose).[2,49,54] Achados falso-negativos são vistos em lesões adrenais com necrose ou hemorragia, tumores pequenos (< 10 mm), nódulos metastáticos ou metástases de carcinomas não ávidos pela ^{18}F-FDG.[48-50,54]

Quando a cintilografia com MIBG for negativa, o ^{18}F-FDG PET/CT pode detectar o tumor, com sensibilidade de 58 a 77% para FEO benignos e 83 a 88% para os malignos.[56] Existem também traçadores específicos para PET/CT, como 18 F-fluorodopamina, 18 F-fluorodi-hidroxifenilalanina (18 F-DOPA) ou ^{11}C-hidroxifedrina que podem ser testados quando disponíveis.[2,50,56] O PET com 18F-DOPA é uma ferramenta promissora na detecção do FEO, particularmente no caso de tumores metastáticos (sensibilidade de até 97%).[96] De modo geral, sua acurácia é similar à da cintilografia com MIBG para os FEO benignos.[56] Ultimamente, o desempenho diagnóstico da imagem do receptor da somatostatina aumentou com o desenvolvimento de análogos somatostatínicos marcados com gálio-68. Assim, sensibilidade de até 100% tem sido relatada com o ^{68}Ga-DOTATOC-PET/CT na detecção dos FEO.56 Adicionalmente, o PET/CT usando como traçador o ^{11}C-metomidato pode ser utilizado na distinção entre lesões adrenocorticais (adenoma, hiperplasia e CAC) e outros tipos de tumores (FEO, mielolipoma, metástases etc.) com sensibilidade de 89% e especificidade de 96%.[56]Alguns autores têm também sugerido sua utilização como alternativa ao cateterismo de veias adrenais na localização do aldosteronoma.[1,2,56]

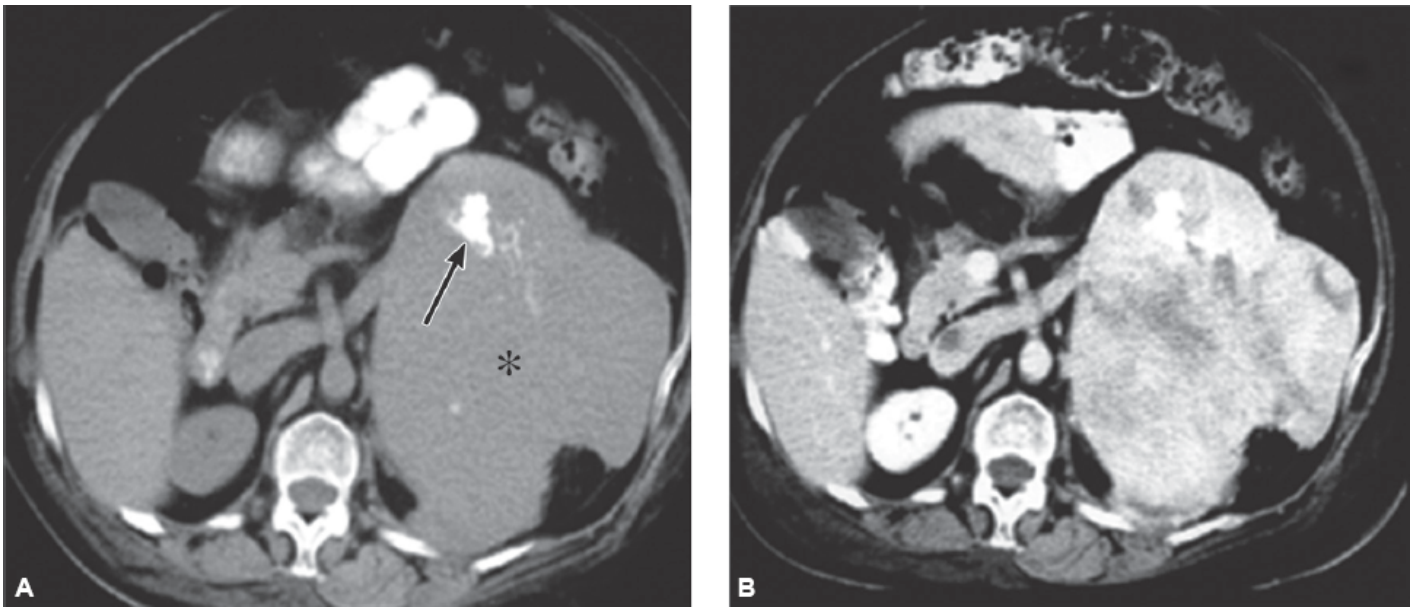


Figura 35.12 Carcinoma adrenal não funcionante à esquerda. **A.** Tomografia computadorizada pré-contraste, apresentando massa heterogênea de 12,2 cm (*asterisco*), com calcificações (*seta*). **B.** Realce moderado da massa após o contraste.

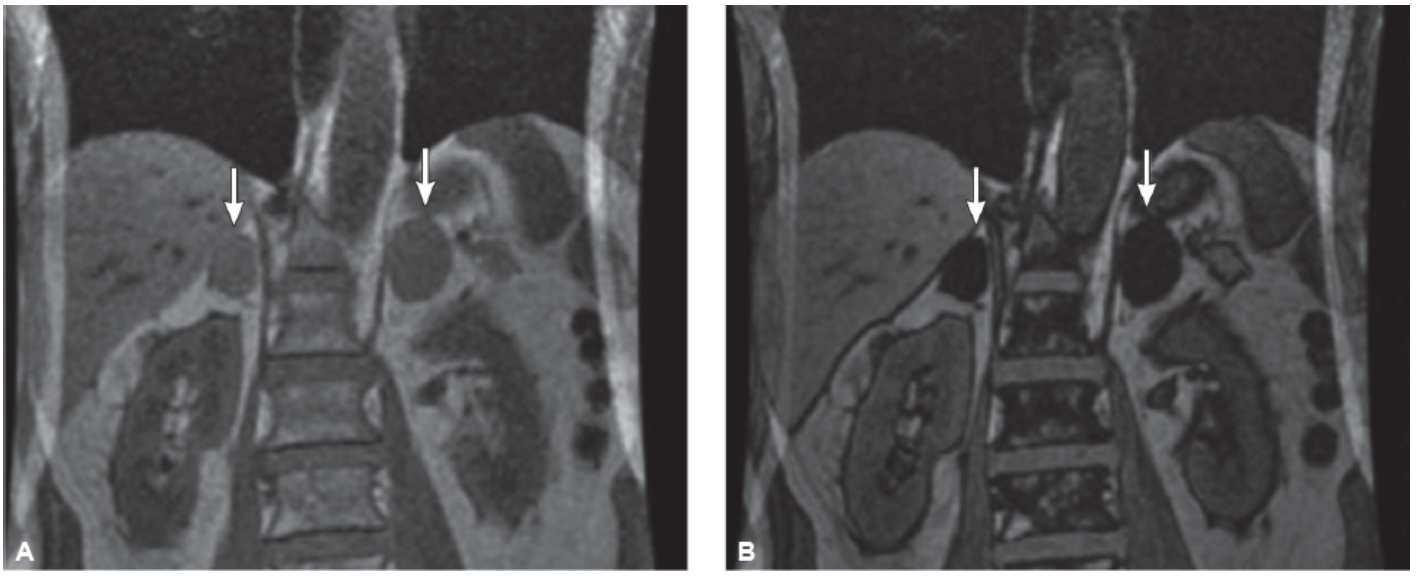


Figura 35.13 Ressonância magnética com imagens coronais T1 GRE em fase (**A**) e fora de fase (**B**) que demonstram lesão adrenal bilateral (*setas*). A queda de sinal na sequência fora de fase possibilita o diagnóstico de adenoma rico em gordura microscópica.

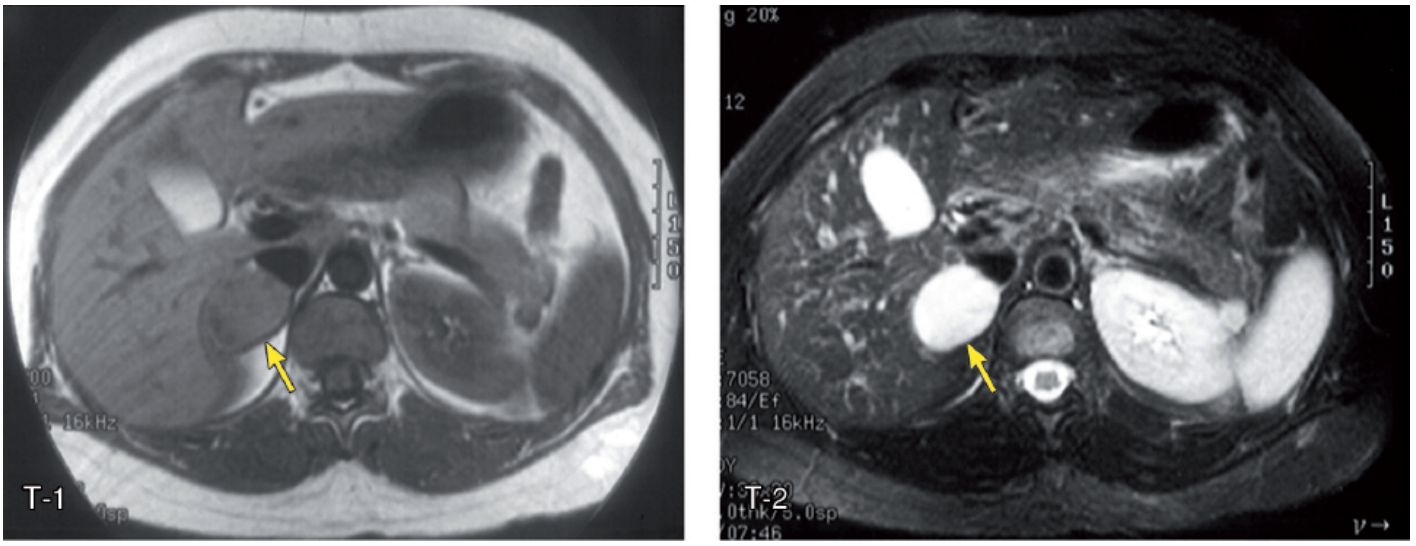


Figura 35.14 Ressonância magnética mostrando feocromocitoma (3 cm) na adrenal direita (*setas*), com o hipersinal característico em T2.

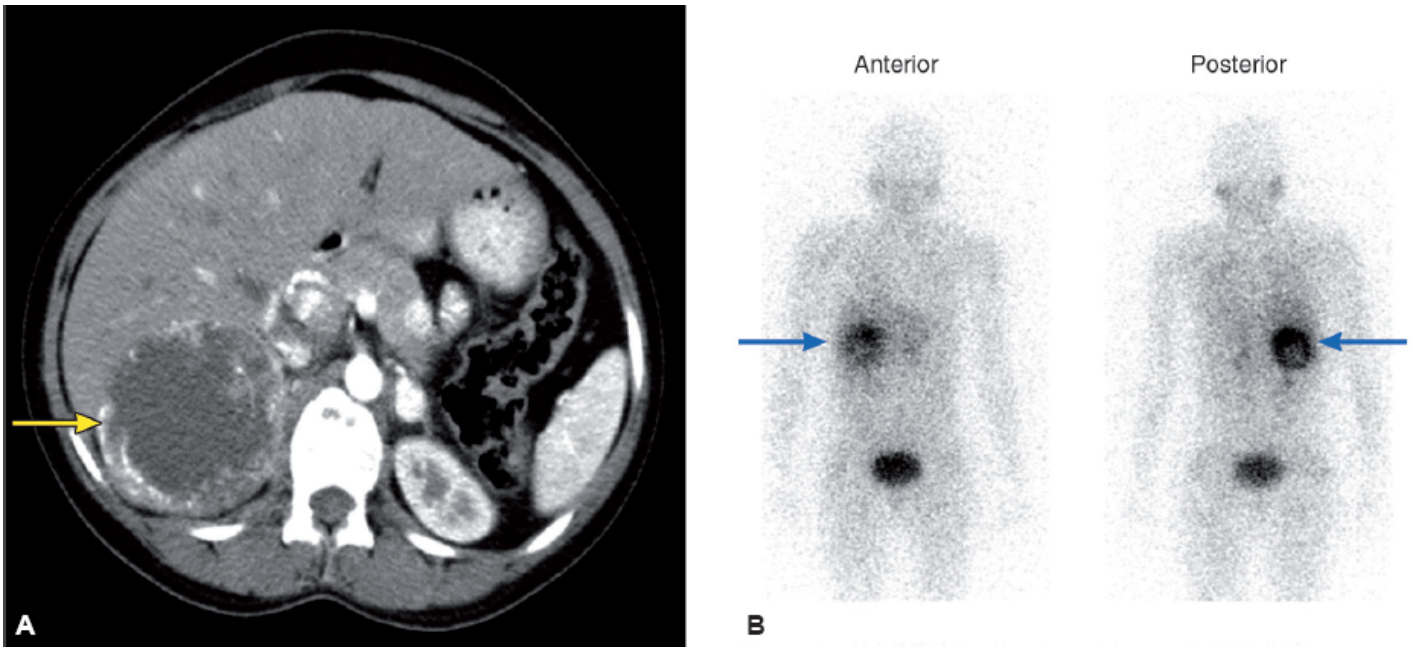


Figura 35.15 Feocromocitoma (7,5 cm) na adrenal direita à ressonância magnética (**A**) e à cintilografia com ^{131}I-MIBG (**B**) (*setas*).

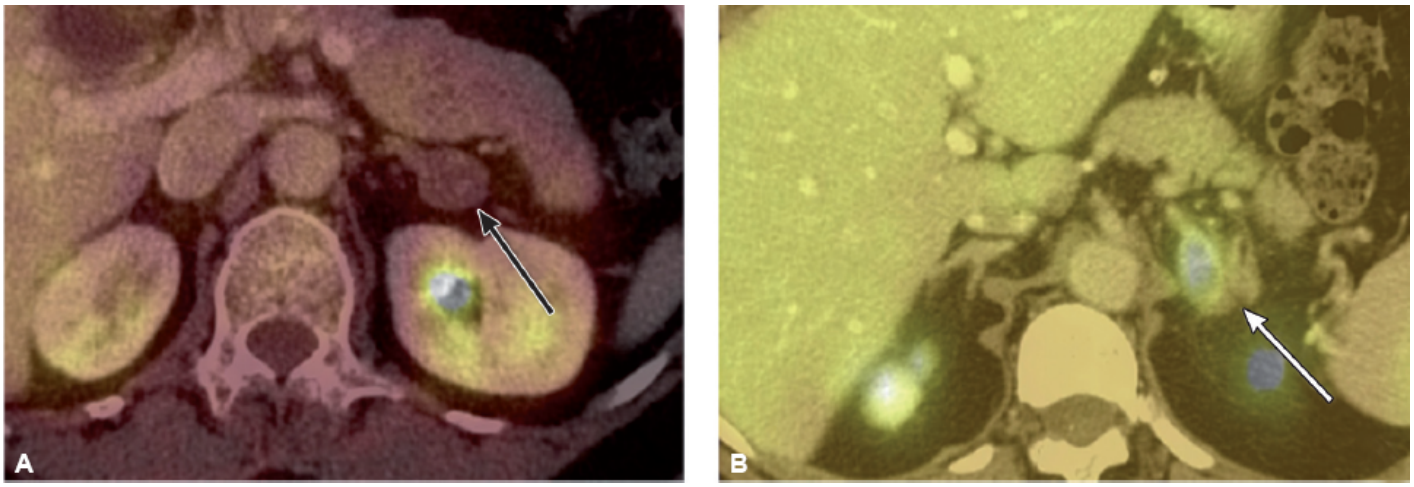


Figura 35.16 ^{18}F-FDG-PET/CT adrenal. **A.** Mulher com carcinoma de cólon e lesão adrenal com densidade < 10 HU na tomografia computadorizada sem contraste e não ávida pelo FDG (adenoma; *seta preta*). **B.** Lesão ávida pelo FDG na adrenal esquerda em mulher de 64 anos, com carcinoma pulmonar, consistente com metástase (*seta branca*).

■ *Achados da biopsia percutânea*

A biopsia de aspiração percutânea com agulha fina (BAAF), guiada por ultrassonografia (US) ou TC, é raramente indicada.[2,15] Tem como indicação maior os casos cujos aspectos fenotípicos de imagem sugiram infecção ou metástase.[57,58] Sua principal limitação é não conseguir diferenciar um adenoma de um carcinoma adrenal primário.[5,7,13] Estudos têm relatado sensibilidade de 81 a 96% e especificidade de 99 a 100% na identificação de massas malignas. Entretanto, 6 a 50% das biopsias foram relatadas como inconclusivas.[13,57,58] A BAAF pode também evidenciar o acometimento das adrenais por linfomas e infecções.[59,60]

As complicações da BAAF guiada por imagem são raras, com frequência de 2,8% em um série de 277 biopsias.[57] No entanto, elas são potencialmente graves e envolvem dor abdominal, pneumotórax (a mais comum), hemotórax, hematoma adrenal, duodenal, hepático ou renal, hematúria, formação de abscesso adrenal, peritonite, pancreatite e disseminação tumoral ao longo do percurso da agulha.[2,4,13] É importante notar que, antes da realização da BAAF, deve-se descartar a existência de um FEO; caso contrário, pode-se induzir uma crise hipertensiva potencialmente letal, em função da liberação de catecolaminas pelo tumor.[4,13,57,58]

■ *Outras considerações*

Outro exame que eventualmente pode ser útil na distinção entre lesões adrenais benignas e malignas é a dosagem do sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S). Níveis elevados desse hormônio são observados em cerca de 30% dos carcinomas e em menos de 5% dos adenomas. Em contrapartida, diminuição da sua concentração sérica ocorre em até 65% dos pacientes com adenomas adrenais e em até 50% daqueles com carcinomas.[7,13,15] Na série de Mantero et al.,[14] a sensibilidade e a especificidade da elevação do DHEA-S como marcador do carcinoma adrenocortical foram de 17 e 93%, respectivamente.

Avaliação endócrina

Há basicamente quatro tipos de massas adrenais secretórias ou funcionantes: adenomas ou carcinomas adrenais secretores de cortisol, FEO, aldosteronomas e lesões secretoras de androgênios.[2,5]

■ *Tumores secretores de cortisol*

Esses tumores secretam pequenas quantidades de cortisol, as quais muitas vezes não são suficientes para elevar a excreção do cortisol livre urinário (UFC), mas são capazes de causar alguma supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário.[3,61] Caracteristicamente, não há manifestações cushingoides; por isso, essa condição tem sido denominada *hipercortisolismo subclínico* (HCSC)[61-63] ou, mais recentemente, *secreção autônoma de cortisol* (SAC).[2]Raramente ela é vista em pacientes com carcinoma adrenal.[1-3]

Em diversas séries, HCSC (SAC) foi relatado em 5 a 30% dos pacientes com IA, utilizando-se distintos critérios diagnósticos.[2,13,16] Em estudo multicêntrico italiano,[15] eles representaram 61,3% das lesões funcionantes e 9,2% do total de casos (Quadro 35.9). Da mesma maneira, metanálise de 13 estudos evidenciou SAC em 5,3% de 2.005 pacientes com IA.[3]

História natural

O percentual de pacientes com SAC que evolui para a síndrome de Cushing clássica é incerto, mas estima-se que seja < 0,5 a 1%.[61-63] Isso fica bem sugerido pela prevalência significativamente maior de SAC (0,028%) em comparação à da síndrome de Cushing por tumor adrenal (1,4 por milhão).[13]

Manifestações clínicas

Dependendo da quantidade de cortisol secretada pelo tumor, o espectro clínico da SAC varia de um ritmo diurno de cortisol discretamente diminuído à completa atrofia da glândula contralateral.[13,15] Embora os pacientes com SAC não tenham os estigmas clássicos do hipercortisolismo, eles apresentam, em comparação à população geral, maior prevalência de complicações metabólicas (principalmente diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial, obesidade central e dislipidemia), anormalidades nos parâmetros de coagulação, doenças cardiovasculares, osteoporose e fraturas vertebrais.[61-64] Foi igualmente relatado aumento no risco de mortalidade em casos de SAC quando comparados a pacientes com IA por adenoma não funcionante.[61] Entre os 45 pacientes com SAC de nossa série, nenhum exibia características cushingoides, mas 55,5% tinham sobrepeso ou obesidade, 37,8% eram hipertensos, enquanto 31,1% apresentavam glicemia de jejum alterada, e 24,4%, diabetes melito tipo 2.[16]

Diagnóstico

Não existe ainda consenso sobre a melhor maneira de investigar a SAC, nem sobre os seus critérios.[1-3,61] O teste de rastreamento mais recomendado é o teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona (1 mg-DST), em que se administra 1 mg de dexametasona às 23 h e se dosa o cortisol sérico (CS) na manhã seguinte às 8h.[61-63] Os critérios para resposta anormal do CS no 1 mg-DST em diversos estudos têm variado de 1,8 a 5,0 μg/dℓ.[61-63] Tem sido proposto que níveis de CS ≤ 1,8 μg/dℓ (50 mmol/ℓ) praticamente excluem secreção autônoma de cortisol, com sensibilidade > 95%, mas especificidade de 62 a 80%.[15,61] No entanto, recentemente foi mostrado que o HSCS pode ser intermitente ou cíclico.[65] Em contrapartida, valores > 5 μg/d ℓ (138 mmol/ ℓ) tornariam o seu diagnóstico altamente provável (especificidade > 95%).[61-63]Segundo a diretriz da European Society of Endocrinology (ESE) de 2016, valores > 5 μg/dℓ são considerados diagnósticos, enquanto casos com níveis entre 1,9 e 5 μg/dℓ são rotulados como possível SAC (Quadro 35.10).[2]

Quadro 35.9 Frequência relativa de lesões funcionantes entre 1.004 casos de incidentalomas adrenais.

Tipo	Nº de casos/nº de incidentalomas funcionantes (IF) (%)	Nº de casos de IF/total de casos (%)
Adenoma secretor de cortisol	92/150 (61,3)	92/1.004 (9,2)
Feocromocitoma	42/150 (28,0)	42/1.004 (4,2)
Aldosteronoma	16/150 (10,7)	16/1.004 (1,6)

Adaptado de Mantero et al., 2000.[14]

Quadro 35.10 Diagnóstico do hipercortisolismo subclínico ou secreção autônoma de cortisol (SAC).

Valor do cortisol sérico (CS) no 1 mg-DST	Diagnóstico
CS ≤ 1,8 µg/dℓ	Excluída SAC
CS entre 1,9 e 5 µg/dℓ	Possível SAC
CS > 5 µg/dℓ	Evidência de SAC

Adaptado de Fassnacht et al., 2016.[2]

Considerando a possibilidade de resultados falso-positivos no 1 mg-DST (p. ex., obesidade, hiperestrogenismo, estados de pseudo-Cushing etc.), diante da suspeita de SAC, exames adicionais para o diagnóstico devem ser solicitados, como as dosagens de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) plasmático (entre 8 e 9 h), do UFC em amostra de 24 horas e do cortisol salivar no final da noite (CSFN), entre 23h e meia-noite.[61-63] O ideal é que haja pelo menos dois testes alterados para se confirmar o diagnóstico. Nesse contexto, alguns estudos utilizaram como critério diagnóstico adicional do HCSC a presença de pelo menos dois dos seguintes achados: CS > 3 µg/dℓ no 1 mg-DST, ACTH < 10 pg/mℓ e UFC elevado.[63,64]

A elevação do UFC e do CSFN costuma ser um achado mais tardio, quando é maior a secreção tumoral de cortisol.[2,15,61] Na maioria dos estudos, níveis elevados de UFC foram relatados em menos de 25% dos casos.[63] Um melhor desempenho pode, contudo, ser obtido quando o UFC é dosado por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS). De fato, na série de Ceccato et al.,[66] o ponto de corte de 170 nmol/24 h (61,5 µg/24 h) propiciou sensibilidade de 98% e especificidade de 91% para SAC. Nesse estudo, o 1 mg-DST teve sensibilidade de 100%, mas especificidade de apenas 62%.[66] Tais achados sugerem ser válida a combinação dos dois testes quando se emprega a LC-MS/MS para dosar o UFC.

Na maioria dos estudos, a elevação de CSFN esteve ausente ou foi detectada em menos de 25% dos casos de HCSC.[1,15,61,67] Melhor desempenho tem sido relatado com a LC-MS/MS. Palmieri et al.[68] relataram sensibilidade de 31,3% e especificidade de 83,3%. Em recente estudo brasileiro, a sensibilidade do CSFN foi de 33%, elevando-se para 66% nos pacientes com CS > 5 µg/dℓ no 1 mg-DST.[69] Nos diversos estudos, supressão do ACTH foi relatada em 41 a 79% casos.[63] Ela também parece ser mais frequente nas situações com CS > 5 µg/dℓ no 1 mg-DST.[61]

■ *Feocromocitoma*

Recomenda-se investigação para FEO em todo paciente com IA, uma vez que pode ser desencadeada crise hipertensiva potencialmente letal pela indução anestésica e/ou pela manipulação tumoral durante a cirurgia.[2-5]

O teste inicial de rastreamento para FEO costuma ser a dosagem das metanefrinas plasmáticas ou urinárias (em amostra de 24 horas), cuja acurácia é maior do que a das catecolaminas e outros metabólitos.[2-5,70] A dosagem das metanefrinas plasmáticas é mais indicada por ser mais simples e ter elevada sensibilidade (95 a 100%).[2,4,70] Em geral, resultados normais nesses testes em pacientes assintomáticos tornam desnecessária outra investigação.[15] Entretanto, é preciso estar atento ao fato de que FEO podem ser, às vezes, bioquimicamente silenciosos, o que não elimina seu potencial de letalidade.[25] Diante de resultados equivocados ou não conclusivos, pode-se realizar cintilografia com ^{123}I-MIBG

(menor radiação para o paciente e imagem de melhor qualidade), bem como dosar as catecolaminas urinárias ou a cromogranina A (ver Capítulo 36, *Paragangliomas e Feocromocitoma | Diagnóstico e Tratamento*).[15,70]

■ *Adenomas produtores de aldosterona*

Também chamados de aldosteronomas, os adenomas produtores de aldosterona (APA) têm como manifestação mais característica hipertensão arterial sistêmica (HAS) associada à hipocalemia.[71-74] Entretanto, o hiperaldosteronismo primário (HAP) normocalêmico é comum (20 a 50% dos casos).[71]

Entre 1.004 IA, foram detectados apenas 16 APA (1,6% dos casos).[15] Todos os pacientes tinham HAS, e 60%, hipocalemia. Em outras séries com menos pacientes, a prevalência de APA em IA foi de até 3,8%.[2,13] Casos excepcionais de HAP hipocalêmico sem HAS já foram relatados.[15] Assim, diante de massa adrenal, APA devem ser pesquisados apenas se houver HAS e/ou hipocalemia.[1-5] A investigação inicial consiste em dosar a aldosterona plasmática (AP) e a atividade plasmática de renina (APR) ou a renina plasmática.[71-74] Caso a relação AP (em ng/dℓ)/APR (em ng/mℓ/h) (RAR) seja < 27, a possibilidade de um APA praticamente fica excluída.[72] Outros autores utilizam pontos de corte entre 20 e 30 para valorizar a RAR como anormal.[71,73] Um valor > 50 é *quase* patognomônico do HAP.[73,74] Em nossa experiência, os menores valores da RAR vistos em casos de APA foram sempre > 40, atingindo valores > 1.000 em alguns casos (variação de 42,4 a 1.180).[16] Resultados similares foram relatados por Kater e Biglieri.[72]

■ *Lesões secretoras de androgênios e hiperplasia adrenal congênita*

Na hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase, é bastante comum o achado de massas adrenais, uni ou bilaterais, presumivelmente por excessiva estimulação crônica das adrenais pelo ACTH.[15,75] Em um estudo, essas massas foram observadas em 82% dos homozigotos e em 45% dos heterozigotos.[76] O tamanho dos nódulos na hiperplasia adrenal congênita geralmente é < 1 cm, mas pode exceder 5 cm.[76]

A forma não clássica da deficiência da 21-hidroxilase pode ser diagnosticada pela detecção de valores plasmáticos da 17-hidroxiprogesterona exageradamente elevados (p. ex., > 1.000 ng/dℓ) 60 minutos após a administração intravenosa de 0,25 mg de ACTH sintético.[77]

Adenomas adrenais secretores de hormônios sexuais são bastante raros. Também infrequentes são carcinomas secretores de androgênios. Entretanto, os pacientes geralmente têm manifestações de virilização, o que torna improvável que esses tumores se apresentem como IA. Assim, a dosagem de rotina de testosterona e estradiol não está recomendada nos pacientes com IA.[2,13]

INDICAÇÃO DE CIRURGIA

Indica-se sempre adrenalectomia aos pacientes com FEO e aldosteronomas, de preferência por via laparoscópica em tumores com até 6 cm em seu maior diâmetro e sem evidência de invasão local. Na demais situações, a via aberta é a mais indicada.[1-3] No que se refere ao HCSC (SAC), ainda não há dados de estudos prospectivos de alta qualidade que possibilitem uma conduta de consenso.[1,13,61] Em algumas pesquisas, mas não em todas, melhora das comorbidades metabólicas (obesidade, hipertensão, diabetes melito e dislipidemia) e aumento da densidade mineral óssea foram relatados em até dois terços dos pacientes.[13,61-63,78] Em outros, muitos se beneficiaram da cirurgia, com piora no grupo não operado.[78] No entanto, melhora foi também relatada em pacientes com IA sem HCSC, o que levanta dúvida sobre uma possível relação de causa e efeito.[2,61]

Na diretriz da ESE, não há consenso sobre o manejo do HCSC.[2] Cirurgia é indicada nos pacientes com "SAC" (cortisol pós-supressão [CPS] > 5 µg/d ℓ) que apresentem pelo menos duas comorbidades relacionadas ao hipercortisolismo e supressão do ACTH matinal. Também é colocado não haver indicação de adrenalectomia em pacientes com "possível SAC" (CPS entre 1,9 e 5 µg/dℓ) sem comorbidades.[2]

Para os casos confirmados de SAC, nossa conduta tem sido priorizar a cirurgia para os pacientes mais jovens (p. ex., com idade < 50 anos) que apresentem doenças potencialmente atribuíveis ao excesso de cortisol (hipertensão, diabetes melito, obesidade abdominal e osteoporose) de início recente, ou que se mostrem resistentes ao tratamento medicamentoso ou que evoluam com rápido agravamento. Para os pacientes acima de 70 anos, optamos pela conduta conservadora. Para a faixa etária intermediária, costumamos avaliar caso a caso, indicando cirurgia quando houver comorbidades graves refratárias ao tratamento clínico.[16]

É importante ter em mente que, como mencionado, uma crise addisoniana pode ocorrer após a cirurgia em pacientes com SAC ou possível SAC, devido à supressão da glândula contralateral. Por isso, tem sido recomendada a administração

de glicocorticoides no pós-operatório desses pacientes.[15,63-65]

Diante de um *IA não funcionante*, cirurgia está potencialmente indicada para os tumores > 4 cm, mesmo se tiverem aspecto benigno na TC ou RM.[1,2] Essa recomendação se baseia nos achados do estudo multicêntrico italiano, em que 90% dos carcinomas mediam mais de 4 cm.[14]A cirurgia deve também ser considerada no caso de lesões menores que cresçam mais de 1 cm durante o seguimento clínico ou naquelas com sinais indicativos de malignidade à TC (p. ex., densidade sem contraste à TC > 10 HU e clareamento absoluto do contraste < 60% 10 a 15 minutos após a administração do mesmo) (Quadro 35.11).[1-3,13,15]

Na diretriz da ESE não há consenso sobre a indicação imediata de cirurgia para tumores com aspecto benigno à TC e tamanho > 4 cm.[2] Nesta situação, poder-se-ia repetir a imagem após 6 a 12 meses, indicando-se adrenalectomia diante de aumento > 20% com aumento absoluto de pelo menos 5 mm no maior diâmetro tumoral.[2] Nossa conduta tem sido a abordagem cirúrgica nas lesões > 4 cm.

Nos pacientes com MLP ou cistos > 4 cm, a cirurgia só será indicada se houver sintomas compressivos. Também costuma-se indicar cirurgia em casos de MLP > 7 cm, devido ao maior risco de hemorragia tumoral.[1,5,13]

Um paciente com suspeita de metástase adrenal deve ser considerado um candidato para adrenalectomia quando:

- O controle da doença extra-adrenal puder ser alcançado
- A metástase estiver confinada à glândula adrenal
- As condições clínicas do paciente justificarem uma abordagem agressiva.[24]

Quadro 35.11 Critérios para indicação cirúrgica em incidentalomas adrenais.

Incidentalomas não funcionantes
• Tumor > 4 cm
• Tumor ≤ 4 cm com características sugestivas de malignidade à TC*
• Crescimento significativo** do tumor durante o seguimento
Incidentalomas funcionantes
• Feocromocitomas
• Aldosteronomas
• Secreção autônoma de cortisol (sobretudo, em pacientes < 50 anos com comorbidades)

*Densidade sem contraste > 10 HU e clareamento do contraste < 60%. **Mais de 1 cm em um período de 3 a 12 meses. TC: tomografia computadorizada. Adaptado de Fassnacht et al., 2016;[2] Mansmann et al., 2004;[13] Terzolo et al., 2011.[15]

Em pacientes devidamente selecionados, a adrenalectomia laparoscópica (ou retroperitonioscópica) é uma opção viável e segura.[24]

HISTÓRIA NATURAL

A história natural dos IA não submetidos à cirurgia ainda não está plenamente estabelecida.[79,80] A típica taxa de crescimento do FEO benigno é de, aproximadamente, 0,5 a 1 cm por ano, enquanto carcinomas adrenocorticais comumente crescem acima de 2 cm por ano.[13] Nos casos de HCSC, normalização espontânea da função adrenal pode ocasionalmente acontecer, ao passo que progressão para a síndrome de Cushing é rara, sendo estimada em menos de 0,5 a 1%.[1-3] É muito raro o surgimento de hipersecreção de catecolaminas ou de hiperaldosteronismo durante o seguimento a longo prazo.[1-5]

Em estudo retrospectivo italiano, foram avaliados 206 pacientes com IA seguidos por 5 anos ou mais.[81] Cinco deles (2,4%) desenvolveram outro adenoma na glândula adrenal contralateral. Aumento do tamanho da massa ≥ 1 cm foi observado em 8,3%, enquanto um aumento > 2,5 cm foi observado em 2,4%.[81] HCSC desenvolveu-se em 3,8% dos pacientes com adenoma < 2,4 cm e em 14,3% daqueles com tumor ≥ 2,4 cm. O risco de eventos cardiovasculares foi maior nos pacientes que apresentaram HCSC.[81]

Recentemente, foram publicados os resultados de metanálise de 32 estudos, incluindo 4.121 pacientes com IA por adenomas não funcionantes e HCSC seguidos por um período médio de até 50,2 meses.[82] Aumento tumoral clinicamente significativo (≥ 10 mm) ocorreu em 2,5% dos pacientes, e nenhum desenvolveu câncer adrenal. Excesso hormonal clinicamente evidente ocorreu em menos de 0,1%, enquanto apenas 4,3% dos pacientes com adenoma não funcionante desenvolveram HCSC, cuja resolução espontânea se mostrou excepcional (< 0,1% dos casos). Hipertensão, obesidade, dislipidemia e diabetes melito tipo 2 foram altamente prevalentes (60, 42, 33,7 e 18,1% dos pacientes, respectivamente) e tiveram maior probabilidade de desenvolver ou piorar no HCSC do que nos casos de adenoma não funcionante. Novos eventos cardiovasculares foram mais prevalentes no HCSC (15,5%) do que no adenoma não funcionante (6,4%). A mortalidade encontrada foi de 11,2%, sendo semelhante nos dois grupos.[82]

SEGUIMENTO DOS PACIENTES NÃO OPERADOS

Não existe consenso sobre a melhor maneira de seguimento dos IA não submetidos à cirurgia, e diversos protocolos têm sido propostos nas últimas duas décadas, estando os principais resumidos no Quadro 35.12.[2,15,83-85] O consenso da Sociedade Francesa de Endocrinologistas Clínicos recomenda repetir a TC após 6 meses, 2 anos e 5 anos, com rastreio de HCSC (após 6 meses, 2 anos e 5 anos) e de FEO (após 6 meses).[84] As diretrizes da American Association of Clinical Endocrinologists e da American Association of Endocrine Surgeons (AACE/AAES) sugerem reavaliação por imagem após 3 a 6 meses e depois anualmente por 1 a 2 anos.[85] A avaliação hormonal deve ser feita ao diagnóstico e, subsequentemente, anualmente por 3 a 5 anos, sobretudo nos tumores > 2,5 a 3 cm.[85] O consenso da Sociedade Italiana de Endocrinologia recomenda repetir a TC após 3 a 6 meses, sem necessidade de imagens adicionais em pacientes com tumores pequenos (< 2 cm).[15] Reavaliação hormonal (dosagem do CS no 1 mg-DST) apenas seria indicada em caso de desenvolvimento de sinais clínicos de excesso hormonal ou piora do estado metabólico e do perfil de risco cardiovascular, apesar do tratamento medicamentoso adequado.[15] Em 2016, foram publicadas as diretrizes da European Society of Endocrinology (ESE), que preconizam não haver necessidade de nova avaliação por imagem em casos de IA < 4 cm com características claramente benignas (p. ex., densidade sem contraste ≤ 10 HU).[2] Alguns *experts* acreditam serem necessários novos estudos prospectivos para confirmar a segurança dessa estratégia, em particular em pacientes mais jovens.[80] As diretrizes da ESE também recomendam não fazer reavaliação hormonal de rotina em pacientes com adenomas não funcionantes, exceto se surgirem novos sinais clínicos de atividade endócrina ou agravamento de comorbidades.[2]

No Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), em Recife, o protocolo atual inclui repetir a TC ou, de preferência, a RM (devido à ausência da radiação ionizante) após 6 e 24 meses em casos de tumores > 2 cm. Nos pacientes com adenoma não funcionante ≤ 2 cm e densidade sem contraste ≤ 10 HU, repete-se TC ou RM uma única vez, após 12 meses. Tal conduta se justifica, como já mencionado, pelo baixíssimo risco de crescimento tumoral e surgimento de hipersecreção hormonal durante o seguimento desses casos.[82] Nas duas situações, indica-se a adrenalectomia caso haja crescimento tumoral > 1 cm. A avaliação hormonal de rotina é reservada para tumores não funcionantes > 2 cm e consiste na dosagem anual do CS no 1 mg-DST durante 3 anos, visto que o risco do surgimento de hipersecreção hormonal é maior nos primeiros 2 anos. No caso de lesões menores, o 1 mg-DST estaria indicado diante do aparecimento de sinais clínicos de hipercortisolismo ou deterioração do perfil metabólico e/ou cardiovascular, em consonância parcial com o recomendado pelas diretrizes da ESE[2] e da AME.[15] A pesquisa para FEO, mediante a dosagem das metanefrinas livres plasmáticas, é realizada uma única vez, após 12 meses, bem como diante do surgimento de sintomas sugestivos da doença.

Nas Figuras 35.18 e 35.19, está resumida a conduta adotada em nosso Serviço para os IA, no que se refere à investigação diagnóstica, à abordagem terapêutica e ao acompanhamento dos IA não ressecados.

Resumo

A aplicação generalizada de procedimentos de imagem abdominais com maiores resolução e sensibilidade tem resultado, nas últimas três décadas, em aumento da frequência de massas adrenais clinicamente silenciosas. Incidentaloma adrenal (IA) é o termo aplicado à massa adrenal descoberta acidentalmente durante exames de imagem para investigação de distúrbios não relacionados com patologias adrenais. Diante da detecção de um IA, o principal dilema é determinar se a lesão é maligna (carcinoma corticoadrenal ou metástase) ou funcionante (adenomas secretores de cortisol ou aldosterona, ou um feocromocitoma [FEO]), situações em que a adrenalectomia se impõe. No entanto, em cerca de 70 a 80% dos casos, os IA são causados por adenomas adrenais não funcionantes. As características da lesão à

tomografia computadorizada ou à ressonância magnética são bastante úteis na diferenciação entre IA benignos e malignos. Diversos protocolos têm sido propostos para a investigação hormonal, mas a avaliação inicial mais indicada consiste na dosagem do cortisol sérico após teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona (para o rastreio do hipercortisolismo subclínico ou secreção autônoma de cortisol) e das metanefrinas plasmáticas (para o FEO). A investigação para aldosteronomas está apenas indicada no caso de hipertensão e/ou hipocalemia, mediante a determinação da aldosterona plasmática e da atividade plasmática de renina.

Quadro 35.12 Protocolos para o acompanhamento de pacientes com incidentalomas não submetidos à adrenalectomia.

Protocolo	Ano de publicação	Origem	Reavaliação por imagem	Reavaliação hormonal
National Institutes of Health (NIH)[83]	2002	EUA	• Repetir TC após 6 a 12 meses • Se não houver aumento de tamanho, o acompanhamento deve ser encerrado	• Repetir o rastreio hormonal anualmente, ou mais precocemente, se clinicamente indicado, por 4 anos (dosagem do cortisol sérico [CS] no 1 mg-DST; dosagem de catecolaminas urinárias ou seus metabólitos)
Sociedade Francesa de Endocrinologia[84]	2008	França	• Repetir TC após 6 meses, 2 anos e 5 anos	• Repetir o rastreio hormonal após 6 meses (dosagem do CS no 1 mg-DST e das metanefrinas plasmáticas ou urinárias) • Posteriormente, dosar o CS no 1 mg-DST após 2 anos e 5 anos
American Association of Clinical Endocrinologists/American Association of Endocrine Surgeons (AACE/AAES)[85]	2009	EUA	• Repetir exame de imagem após 3 a 6 meses e, em seguida, anualmente, por 1 a 2 anos	• Repetir o rastreio hormonal anualmente por 5 anos (dosagem do CS no 1 mg-DST; dosagem de concentração de aldosterona plasmática [CAP] e atividade plasmática de renina [APR]; dosagem de metanefrinas livres plasmáticas ou, em

				amostra urinária de 24 h, de metanefrinas ou catecolaminas)
Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME)[15]	2011	Itália	• Repetir TC após 3 a 6 meses • Sem necessidade de imagens adicionais em pacientes com tumores pequenos (< 2 cm) • Para tumores maiores, a decisão deve ser com base nas características da massa, na idade e no histórico do paciente, bem como nos resultados da avaliação endócrina	• Repetir o rastreio hormonal (dosagem do CS no 1 mg-DST) em caso de desenvolvimento de sinais clínicos de excesso hormonal ou piora do estado metabólico e do perfil de risco cardiovascular, apesar do tratamento medicamentoso adequado
European Society of Endocrinology/European Network for the Study of Adrenal Tumors (ESE/ENSAT)[2]	2016	Europa	• Sem necessidade de imagens adicionais em pacientes com massa adrenal < 4 cm e características claramente benignas nos exames de imagem • Repetir TC ou RM após 6 a 12 meses em pacientes com massa > 4 cm ou com características indeterminadas na primeira imagem • Se houver crescimento da lesão superior a 20% e pelo menos um aumento de 5 mm no diâmetro máximo, o paciente deverá ser avaliado para ressecção cirúrgica	• Rastreio hormonal adicional em pacientes com perfil hormonal inicial normal não está indicado, exceto se surgirem novos sinais clínicos de atividade endócrina ou agravamento de comorbidades (p. ex., hipertensão e diabetes melito tipo 2) • Reavaliação hormonal deve ser realizada em qualquer momento durante o acompanhamento clínico anual de pacientes com secreção autônoma de cortisol (SAC) e em pacientes com possível SAC e comorbidades potencialmente associadas

			• Havendo crescimento < 20%, uma nova avaliação deverá ser realizada após 6 a 12 meses	
Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE	2020	Recife	• Tumor ≤ 2 cm e densidade pré-contraste ≤ 10 HU: repetir TC ou RM após 12 meses • Tumor entre 2,1 e 4 cm: repetir TC ou RM após 6 e 24 meses • Tumor > 4 cm: considerar cirurgia	• Em casos de adenomas não funcionantes > 2 cm, dosa-se o CS no 1 mg-DST anualmente, durante 3 anos • Dosam-se também as metanefrinas plasmáticas ou, na indisponibilidade das mesmas, as metanefrinas urinárias em amostra de 24 h, após 12 meses, bem como diante do surgimento de sintomas sugestivos de feocromocitoma • Em pacientes com IA ≤ 2 cm e densidade pré-contraste ≤ 10 HU, faz-se a avaliação hormonal durante o seguimento apenas na presença de sinais clínicos de excesso hormonal ou agravamento das comorbidades metabólicas ou cardiovasculares

TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; HU: unidades de Hounsfield; 1 mg-DST: teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona; UFPE: Universidade Federal de Pernambuco. Adaptado de Reimondo et al., 2020.[80]

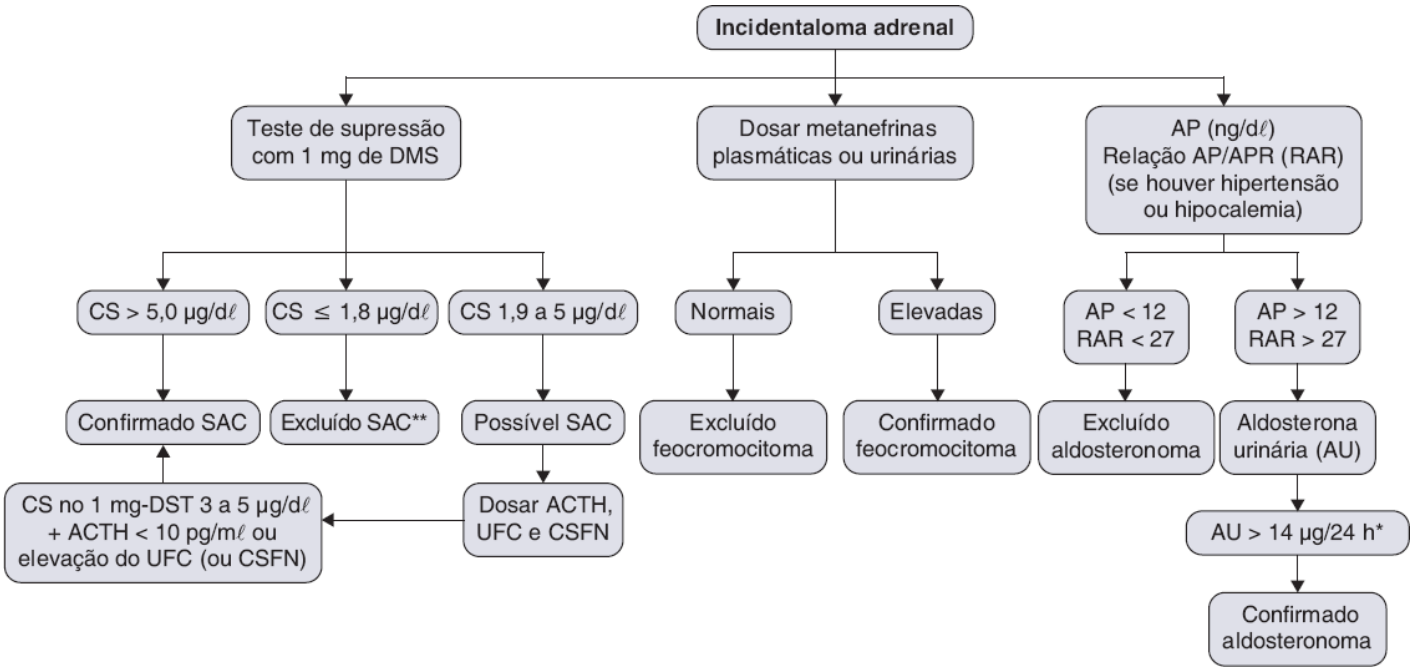


Figura 35.18 Fluxograma para avaliação hormonal de pacientes com um incidentaloma adrenal. *Após 3 dias de dieta sem restrição de sal. **Atentar à possibilidade de SAC cíclica ou intermintente, sobretudo nos pacientes com comorbidades. DMS: dexametasona; AP: aldosterona plasmática;APR: atividade plasmática de renina; RAR: relação AP/APR; CS: cortisol sérico; SAC: secreção autônoma de cortisol; CSFN: cortisol salivar no final da noite; UFC: cortisol livre urinário; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; 1 mg-DST: teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona.

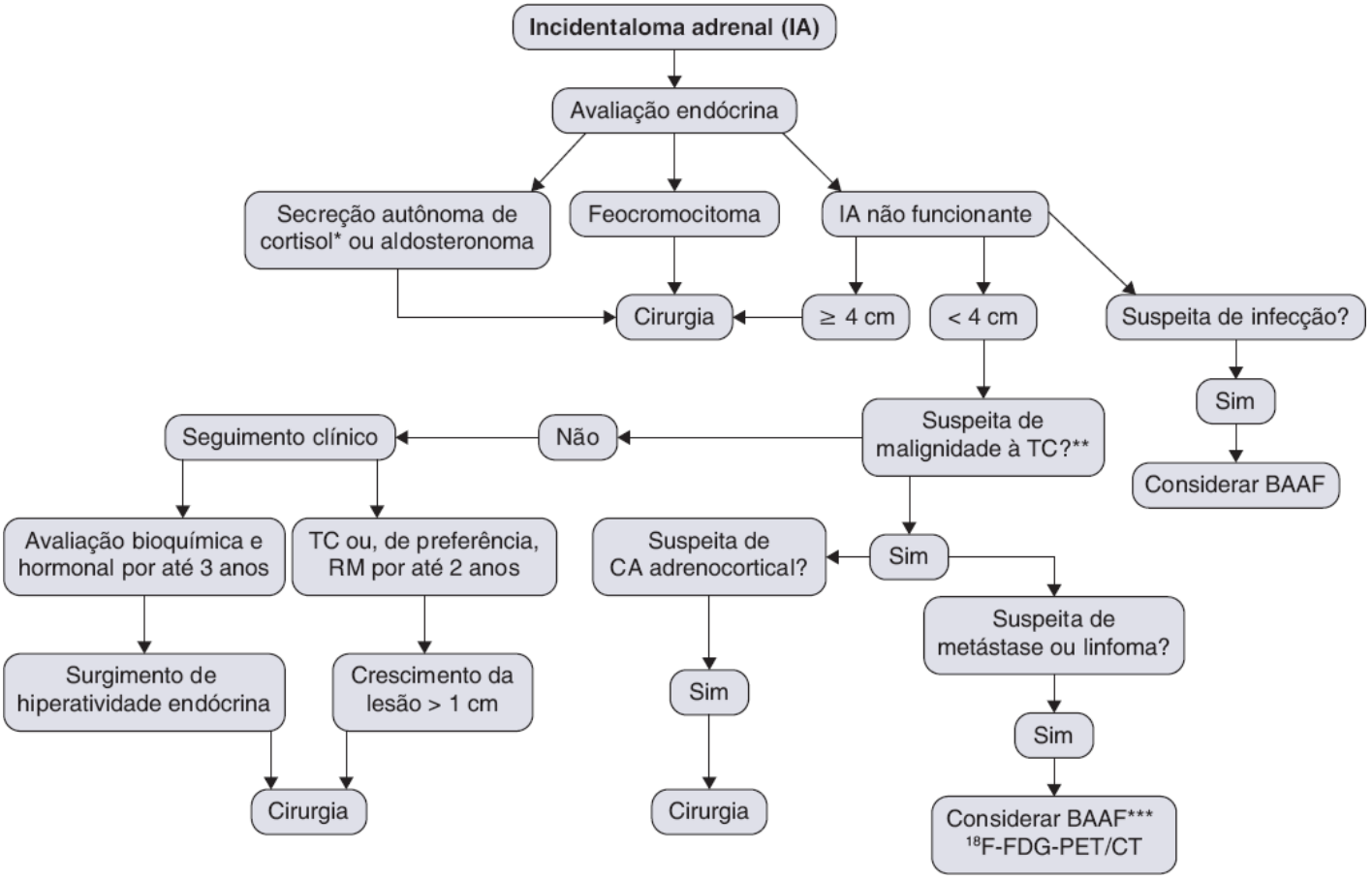


Figura 35.19 Fluxograma para o manejo do incidentaloma adrenal. *Particularmente em indivíduos < 50 anos. **Densidade sem contraste > 10 HU + clareamento absoluto do contraste < 60% após 10 a 15 minutos. ***Diante da suspeita de metástase, apenas considerar BAAF se a eventual confirmação do diagnóstico for modificar a evolução ou o prognóstico da neoplasia primária após a adrenalectomia. TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; CA: carcinoma; BAAF: biopsia de aspiração percutânea com agulha fina; ^{18}F-FDG-PET/CT: tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F-fluordeoxiglicose acoplada à tomografia computadorizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A et al. Adrenal incidentaloma. Endocr Rev. 2020;41:bnaa008.
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175:G1-G34.
3. Vaidya A, Hamrahian A, Bancos I et al. The evaluation of incidentally discovered adrenal masses. Endocr Pract. 2019;25:178-92.
4. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007; 356:601-10.
5. Morelli V, Palmieri S. Adrenal incidentaloma: differential diagnosis and management strategies. Minerva Endocrinol. 2019;44:4-18.
6. Chatzellis E, Kaltsas G, Feingold KR et al. Adrenal incidentalomas. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2019 Nov
7. Kloos RT, Gross MD, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev. 1995;16:460-84.
8. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, 8. Levitt RG, McClennan BL. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. AJR Am J Roentgenol. 1982;139:81-5.
9. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. Surgery. 1991;110:1014-1021.
10. Hammarstedt L, Muth A, Wangberg B et al. Adrenal lesion frequency: a prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. Acta Radiol. 2010;51:1149-56.
11. Grossman A, Koren R, Tirosh A, Michowiz R, Shohat Z, Rahamimov R, et al. Prevalence and clinical characteristics of adrenal incidentalomas in potential kidney donors. Endocr Res. 2016;41:98-102.
12. Reimondo G, Castellano E, Grosso M et al. Adrenal incidentalomas are tied to increased risk of diabetes: findings from a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan 4 [Online ahead of print]
13. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004; 25:309-40.
14. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:637-44.
15. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011; 164:851-70.
16. Vilar L, Vilar CF, Albuquerque LV et al. Adrenal incidentalomas: etiologic and diagnostic features in a cohort of 200 patients. Arch Endocrinol Metab. 2020 [Submitted].
17. Vilar L, Freitas MC, Canadas V et al. Adrenal incidentalomas: diagnostic evaluation and long-term follow-up. Endocr Pract. 2008; 14:269-78.
18. Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:335-54.
19. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2018;179:R57-R67.
20. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol. 2009; 161:513-27.
21. Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. Endocrinol Metab Clin. 2000; 29:15-25.
22. Vilar L, Machado R, Gusmão A et al. Carcinoma adrenal: relato de 8 casos. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2004; 48(Supl. 2):S470.
23. Barzon L, Fallo F, Sonino N et al. Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients. Oncology. 1997; 54:490-6.
24. Sancho JJ, Triponez F, Montet X et al. Surgical management of adrenal metastases. Langenbecks Arch Surg. 2012; 397:179-94.
25. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocr Rev. 2003; 24:539-53.
26. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol. 2009; 161:355-61.
27. Neumann HPH, Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med. 2019;381:552-65
28. Hwang WR, Ma WY, Tso AL et al. Pheochromocytoma and adrenocortical adenoma in the same gland. J Chin Med Assoc. 2007; 70:289-93.
29. Wagnerova H, Lazurova I, Bober J et al. Adrenal myelolipoma. 6 cases and a review of the literature. Neoplasma. 2004; 51:300-5.
30. Kenney PJ, Wagner BJ, Rao P et al. Myelolipoma: CT and pathologic features. Radiology. 1998; 208:87-95.
31. Akamatsu H, Koseki M, Nakaba H et al. Giant adrenal myelolipoma: report of a case. Surg Today. 2004; 34:283-5.
32. Hisamatsu H, Sakai H, Tsuda S et al. Combined adrenal adenoma and myelolipoma in a patient with Cushing's syndrome: case report and review of the literature. Int J Urol. 2004; 11:416-8.
33. Bellantone R, Ferrante A, Raffaelli M et al. Adrenal cystic lesions: report of 12 surgically treated cases and review of the literature. J Endocrinol Invest. 1998; 21:109-14.
34. Wenig BM, Abbondanzo SL, Heffess CS. Epithelioid angiosarcoma of the adrenal glands. A clinicopathologic study of nine cases with a discussion of the implications of finding "epithelial-specific" markers. Am J Surg Pathol. 1994; 18:62-73.
35. Singh D, Kumar L, Sharma A et al. Adrenal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: four cases and review of literature. Leuk Lymphoma. 2004; 45:789-94.
36. Calhoun SK, Murphy RC, Shariati N et al. Extramedullary hematopoiesis in a child with hereditary spherocytosis: an uncommon cause of an adrenal mass. Pediatr Radiol. 2001; 31:879-81.
37. Yilmaz T, Sever A, Gur S et al. CT findings of abdominal tuberculosis in 12 patients. Comput Med Imaging Graph. 2002; 26:321-5.
38. Sarf I, el Mejjad A, Badre L et al. A rare form of adrenal tuberculosis presenting as an asymptomatic adrenal mass. Prog Urol. 2003; 13:128-30.
39. Serter R, Koc G, Demirbas B et al. Acute adrenal crisis together with unilateral adrenal mass caused by isolated tuberculosis of adrenal gland. Endocr Pract. 2003; 9:157-61.

40. Alshahrani MA, Bin Saeedan M, Alkhunaizan T et al. Bilateral adrenal abnormalities: imaging review of different entities. Abdom Radiol (NY). 2019;44:154-79.
41. Bouknani N, Bentaleb D, Belgadir H. Tuberculose surrénalienne bilatérale: à propos d'un cas. Pan Afr Med J. 2018; 29:212.
42. Rosa Júnior M, Baldon IV, Amorim AFC et al. Imaging paracoccidioidomycosis: A pictorial review from head to toe. Eur J Radiol. 2018 Jun;103:147-162.
43. Silva RC, Castro M, Kater CE et al. Insuficiência adrenal primária no adulto: 150 anos depois de Addison. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2004; 48:724-38.
44. Zhang Y, Li H, Xiao J et al. Bilateral adrenal tumors from different histology: case report and literature review. Cell Biochem Biophys. 2015; 71:425-9.
45. Hirose A, Okada Y, Fukushima A et al. A rare case of primary aldosteronism caused by bilateral functioning adrenocortical adenomas with renal cell carcinoma. J UOEH. 2005; 27:315-23.
46. Kasperlik-Załuska AA, Słowińska-Srzednicka J, Rosłonowska E et al. Bilateral, incidentally found adrenal tumours – results of observation of 1790 patients registered at a single endocrinological centre. Endokrynol Pol. 2010; 61:69-73.
47. Hedayati N, Cai DX, McHenry CR. Subdiaphragmatic bronchogenic cyst masquerading as an "adrenal incidentaloma". J Gastrointest Surg. 2003; 7:802-4.
48. Feng YE, Zhang Z. Gastric diverticulum simulating a left adrenal mass: a case report and review of the literature. Oncol Lett. 2015; 10:2477-80.
49. McCarthy CJ, McDermott S, Blake MA. Adrenal imaging: magnetic resonance imaging and computed tomography. Front Horm Res. 2016; 45:55-69.
50. Albano D, Agnello F, Midiri F et al. Imaging features of adrenal masses. Insights Imag. 2019;10:1.
51. Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P et al. Adrenal imaging: a comprehensive review. Radiol Clin North Am. 2012; 50:219-43.
52. McDermott S, O'Connor OJ, Cronin CG et al. Radiological evaluation of adrenal incidentalomas: current methods and future prospects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26:21-33.
53. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB et al. State-of-the-art adrenal imaging. Radiographics. 2001; 21:995-1012.
54. McDermott S, McCarthy CJ, Blake MA. Images of pheochromocytoma in adrenal glands. Gland Surg. 2015; 4:350-8.
55. Kim SJ, Lee SW, Pak K et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2018; 91:20170520.
56. Sundin A. Adrenal molecular imaging. Front Horm Res. 2016;45:70-9.
57. Welch TJ, Sheedy PF II, Stephens DH et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. Radiology. 1994; 193:341-4.
58. Saeger W, Fassnacht M, Chita R et al. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. Hum Pathol. 2003; 34:180-6.
59. Faiçal S, Hauache OM, Silva RC et al. Demonstration of paracoccidiodomycosis by needle aspiration biopsy of the adrenal gland in a case of Addison's disease. Am J Roentgenol. 1996; 34:40-1.
60. Fernandes FS, Albuquerque JC, Bueno SSS et al. Relato de caso de linfoma adrenal primário. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2004; 48(Suppl 1):S582.
61. Debono M, Newell-Price J. Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015; 22:185-92.
62. Chiodini I, Morelli V. Subclinical hypercortisolism: how to deal with it? Front Horm Res. 2016; 46:28-38.
63. Chiodini I. Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96;1223.
64. Chiodini I, Morelli V, Masserini B et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3207-14.
65. Giorgi RG, Correa MV, Costa-Barbosa FA, Kater CE. Cyclic subclinical hypercortisolism: a previously unidentified hypersecretory form of adrenal incidentalomas. J Endocr Soc. 2019;3:678-86.
66. Ceccato F, Antonelli G, Frigo AC et al. First-line screening tests for Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: the role of urinary free cortisol measured by LC-MS/MS. J Endocrinol Invest. 2017;40:753-60.
67. Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2009 Jan;160(1):87-92
68. Palmieri S, Morelli V, Polledri E et al. The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism. Eur J Endocrinol. 2013; 168:289-96.
69. Vieira-Correa M, Giorgi RB, Oliveira KC et al. Saliva versus serum cortisol to identify subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas: simplicity versus accuracy. J Endocrinol Invest. 2019;42:1435-42.
70. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1915-42.
71. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1889-916.
72. Kater CE, Biglieri EG. The syndromes of low-renin hypertension: "Separating the wheat from the chaft". Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48:674-81.
73. Bernini G, Moretti A, Argenio G et al. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2002; 146:523-9.
74. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1-10.
75. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000; 21:245-91.
76. Jaresh S, Kornely E, Kley H et al. Adrenal incidentaloma in patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74:685-9.

77. Costa-Barbosa FA, Telles-Silveira M, Kater CE. Congenital adrenal hyperplasia in the adult women: management of old and new challenges. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:124-31.
78. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2736-45.
79. Barzon L, Sonino N, Fallo F et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2003; 149:273-85.
80. Reimondo G, Muller A, Ingargiola E et al. Is follow-up of adrenal incidentalomas always mandatory? Endocrinol Metab (Seoul). 2020;35: 26-35.
81. Morelli V, Reimondo G, Giordano R et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:827-34.
82. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2019;171:107-16.
83. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002;19:1-25.
84. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. Ann Endocrinol (Paris). 2008;69:487-500.
85. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009;15 Suppl 1:1-20.

36

Paragangliomas e Feocromocitoma | Diagnóstico e Tratamento

Maria João Bugalho

INTRODUÇÃO

Segundo a última classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2017, paraganglioma (PGL) é um tumor neuroendócrino raro com origem no sistema nervoso autônomo simpático ou parassimpático. Feocromocitoma (FEO) é um subtipo de PGL simpático com origem nas células cromafins da medula adrenal, que corresponde a 80 a 85% dos casos.[1] Histologicamente, são indistintos. Até 90% de PGL do simpático, independentemente da topografia, partilham a capacidade de sintetizar catecolaminas.[2-5] Em contraste, somente cerca de 5% dos PGL do parassimpático secretam catecolaminas.[2,5]

Alguns autores usam o termo FEO para se referir a paragangliomas produtores de catecolaminas, independentemente de serem adrenais ou extra-adrenais.[6,7] No presente capítulo, utilizaremos a classificação da OMS. Também será utilizada a sigla PGL/FEO para se referir conjuntamente a esses tumores.

PGL familiares ocorrem de modo isolado ou como parte de distúrbios genéticos, como a síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, a doença de von Hippel-Lindau, a neurofibromatose tipo 1 e as síndromes familiares de PGL.[3-6] Além disso, cerca de 40% dos casos esporádicos de PGL/FEO albergam uma mutação genética conhecida.[3-6]

A primeira descrição do quadro clínico do FEO, escrita em alemão e mais tarde traduzida para inglês,[7] foi feita por Felix Fraenkel, em 1886, ao relatar o caso de uma paciente que, aos 18 anos, teve morte súbita no contexto de um quadro grave de hipertensão arterial. A necropsia revelaria tumores bilaterais das adrenais, cujo diagnóstico histológico foi de sarcoma em uma adrenal e angiossarcoma na outra. No entanto, a descrição histológica, que se deve a Max Schottelius, caracterizava tais tumores como cromafins, com base na coloração com a solução de Müller. Essa foi a primeira descrição histológica, que surgiu na literatura, do tumor que viria a ser designado por feocromocitoma,[7] cuja designação foi cunhada por Pick em 1912.[8,9]No início do século XXI, Hartmut Neumann localizou familiares dessa mesma paciente e, na sequência de estudos moleculares, documentou presença de mutação germinal no gene *RET* nos afetados.[10] Desse modo, retrospectivamente, percebeu-se que a paciente de Felix Fraenkel foi também o primeiro caso conhecido de neoplasia endócrina múltipla tipo 2.[10]

EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, a prevalência de PGL/FEO foi estimada situar-se entre 1:6.500 e 1:2.500, com incidência de 500 a 1.600 casos novos por ano.[10-12] No entanto, em séries de necropsia, essa prevalência é maior, sugerindo que muitos desses tumores não sejam diagnosticados em vida.[13]

A incidência de PGL do simpático extra-adrenal e de FEO foi estimada, em um estudo holandês, em 0,6 caso por 100.000 pessoas/ano.[14] No mesmo estudo, documentou-se um aumento quando comparados os períodos de 1995 a 1999 e 2011 a 2015. Os PGL/FEO respondem por 0,2 a 0,6% dos casos de hipertensão arterial em adultos e 1,7% em crianças.[15,16]

Os PGL/FEO podem surgir em qualquer faixa etária, embora a maior ocorrência seja entre 40 e 50 anos (Figura 36.1), com acometimento semelhante em ambos os sexos em adultos.[10,11]Cerca de 10% dos casos ocorrem no grupo pediátrico (< 18 anos), no qual há predomínio do sexo masculino (2:1).[17] Em 177 casos, a idade ao diagnóstico variou de 4 a 17 anos (média de 13), 24% dos FEO eram bilaterais e 30% dos tumores eram extra-adrenais.[17]

Os PGL são considerados os tumores em que a predisposição familiar tem maior expressão, com mutações germinativas em pelo menos 20 genes de suscetibilidade sendo descritas em cerca de 40% dos adultos acometidos,[18-20] elevando-se esse valor para 80% no grupo pediátrico.[17]

LOCALIZAÇÃO

Em adultos, cerca de 80 a 85% dos paragangliomas localizam-se nas adrenais (70% em crianças), ao passo que em torno de 15 a 20% encontram-se em tecidos cromafins extra-adrenais.[21-23] Entre adultos e crianças, aproximadamente 90% e 70% dos tumores adrenais são unilaterais, respectivamente, com predominância na adrenal direita (65% dos casos). Tumores adrenais múltiplos e extra-adrenais são mais comuns em crianças do que em adultos. Lesões bilaterais são também mais frequentes nos FEO familiares de que nos esporádicos.[21,24] Em pacientes com síndromes familiares, é rara a concomitância de tumores adrenais e extra-adrenais. Quanto mais jovem o paciente, maior a probabilidade de haver síndrome familiar, presença de tumores múltiplos e extra-adrenais, bem como hipertensão persistente.[24,25]

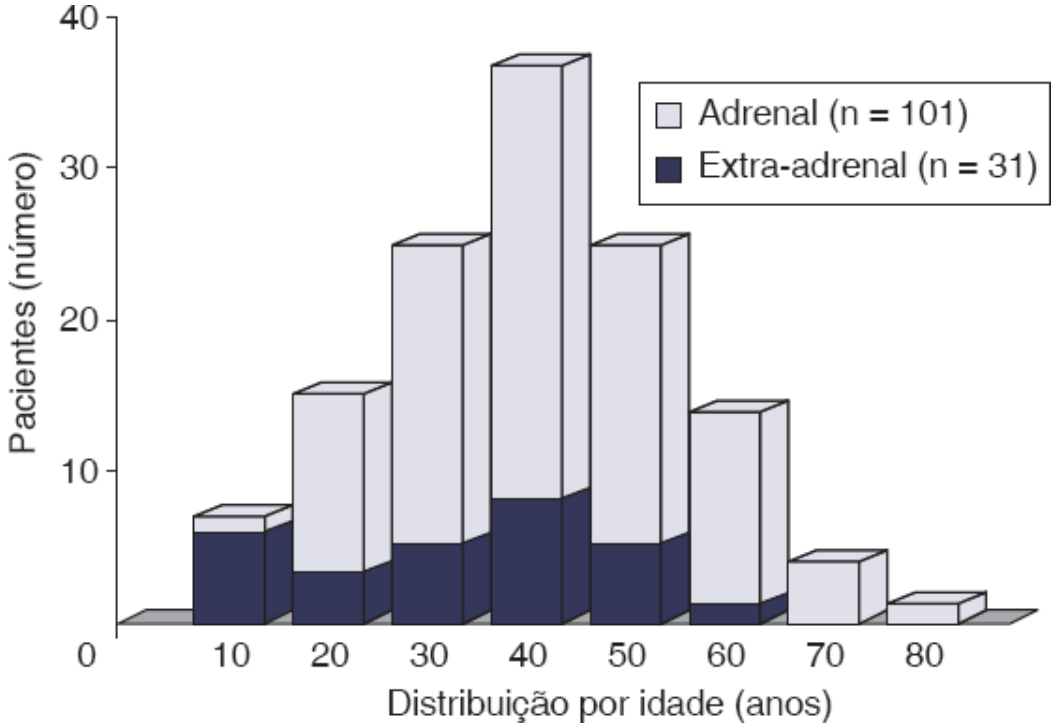


Figura 36.1 Prevalência dos feocromocitomas adrenais e extra-adrenais (paragangliomas) de acordo com a faixa etária. (Adaptada de Bravo e Tagle, 2003.)[22]

Cerca de 75% dos PGL do simpático extra-adrenais são intra-abdominais, geralmente funcionantes.[21,26] Eles têm localização preferencial no retroperitônio, ao longo das cadeias simpáticas paravertebrais ou órgão de Zuckerkandl (próximo à bifurcação da aorta). Outras localizações mais raras incluem duodeno, bexiga, útero, fígado, rim e ureter.[21,26] Em cerca de 25% dos casos, têm localização intratorácica, surgindo no mediastino anterior ou posterior, ou, mais raramente, no coração.[5,7,21,26] Em contraste, os PGL do parassimpático estão quase exclusivamente confinados à cabeça e ao pescoço, na proximidade dos grandes vasos e nervos (Figura 36.2).[5,7,26] PGL podem também ser localmente invasivos e destruir vértebras adjacentes, além de causarem compressão medular.[2,21,26,27] Raramente surgem dentro da sela túrcica, mimetizando os aspectos radiológicos e neurológicos de adenomas hipofisários.[28]Outros locais no sistema nervoso central (SNC) são o cume petroso, a região pineal e a cauda equina.[23,26]

SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS PELOS FEOCROMOCITOMAS

Os pequenos tumores intra-adrenais secretam predominantemente epinefrina (também denominada adrenalina), que provoca sintomas de hipermetabolismo e intolerância à glicose. Os tumores maiores, ao contrário, produzem mais norepinefrina (noradrenalina).[5] Tumores produtores apenas de dopamina são muito raros e podem cursar com manifestações atípicas, como hipotensão, taquicardia e poliúria. Esporadicamente, tumores malignos podem secretar, de preferência, dopamina, devido a alterações na síntese de catecolaminas em células malignas do PGL/FEO. A maioria dos PGL extra-adrenais secreta apenas norepinefrina.[5,14,24]Isso ocorre porque os gânglios simpáticos não contêm feniletanolamina-N-metiltransferase, enzima que converte norepinefrina em epinefrina.[21,24] O mesmo padrão secretório é observado em casos de FEO associados à doença de von-Hippel-Lindau.[2] Convém lembrar que, apesar de muitos dos PGL extra-adrenais não serem funcionantes, eles com frequência podem captar a metaiodobenzilguanidina (MIBG) ou secretar cromogranina A (CgA).[26]

Além de catecolaminas, os FEO podem secretar uma grande variedade de peptídeos ativos, o que leva a manifestações atípicas, como síndrome de Cushing (por secreção de hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] ou, mais raramente, hormônio liberador de corticotrofina [CRH]), diarreia aquosa, hipertermia, hipercalcemia, hipoglicemia etc. (Quadro 36.1).[5,11,14,29]Em 2003, foram relatados os dois primeiros casos de PGL da região selar, secretores de prolactina; os níveis desse hormônio eram > 2.000 ng/mℓ.[28] Cerca de 60% dos FEO secretam quantidades significativas de neuropeptídeo Y, que é um vasoconstritor não adrenérgico potente e um fator de crescimento vascular. Assim, o neuropeptídeo Y parece contribuir para a hipertensão na maioria dos casos de

FEO; no entanto, poucos PGL extra-adrenais o secretam.[5]Enolase neurônio-específica é uma enzima glicolítica neuroendócrina cujos níveis se encontram elevados em cerca de 50% dos casos de FEO malignos, mas estão normais nos pacientes com tumores benignos. Cromograninas são glicoproteínas acídicas encontradas nos gânglios neurossecretórios. Os níveis de CgA estão elevados na maioria dos casos de PGL/FEO, com intensidade maior quando os tumores são malignos.[2,5,15]

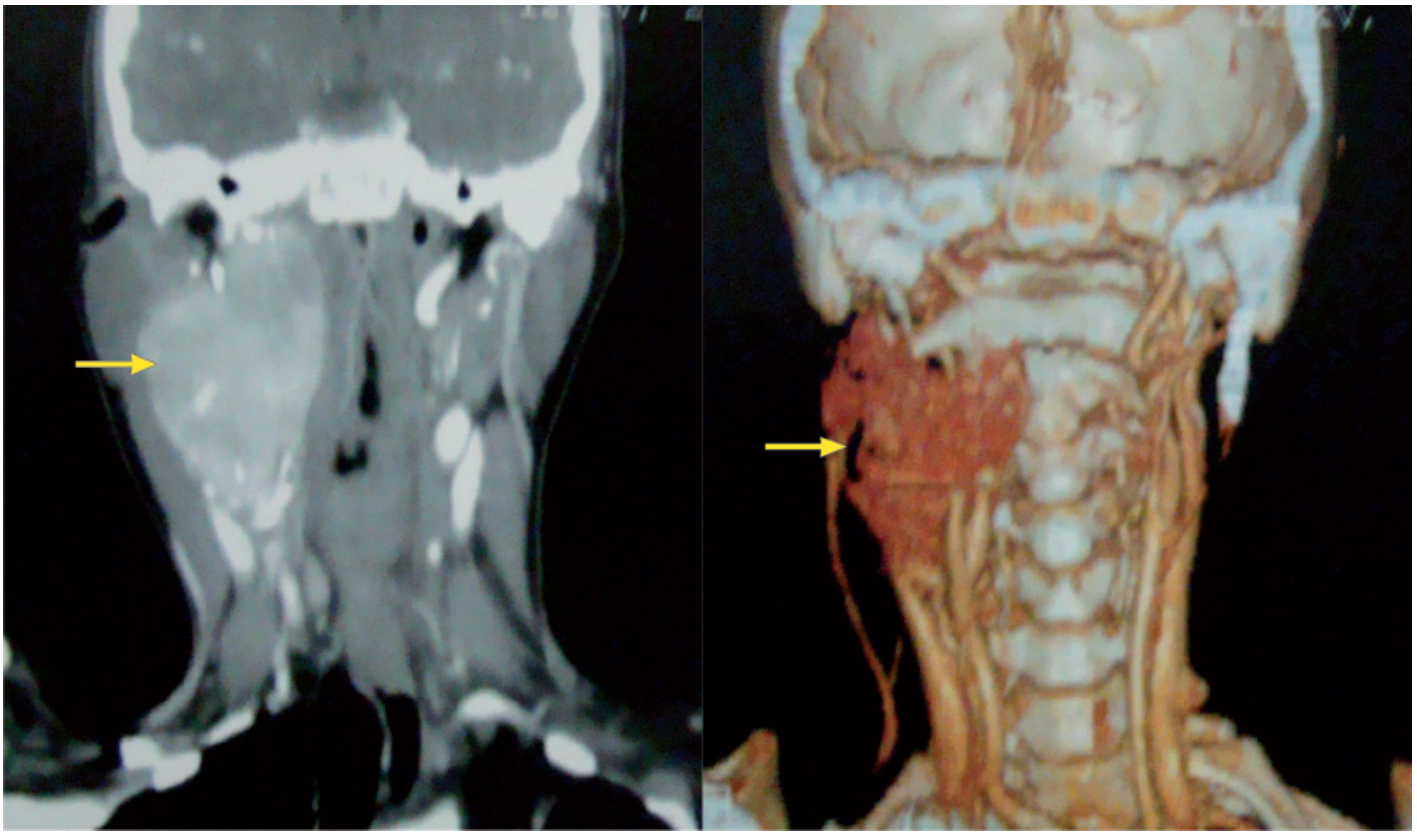


Figura 36.2 Volumoso paraganglioma cervical (6,5 cm) (*setas*).

Quadro 36.1 Substâncias não catecolamínicas secretadas pelos paragangliomas/feocromocitomas.

Substância	Ação biológica
Cromogranina A	–
Peptídeo vasoativo intestinal	Rubor facial, diarreia aquosa
Substância P e taquicininas	Sudorese
Opioides	Hipotensão
Somatostatina	Constipação intestinal
Neuropeptídeo Y	Palidez, vasoconstrição, hipertensão
Endotelina	Vasoconstrição
Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina	Rubor facial, hipotensão
Fator atrial natriurético	Hiponatremia
Interleucina-6	Febre, trombocitopenia
Prolactina	Hiperprolactinemia
Histamina	Hipotensão
ACTH, CRH	Síndrome de Cushing, hipertensão
Renina	Hipertensão

Insulina	Hipoglicemia
Enzima conversora da angiotensina	Hipertensão
Vasopressina	Hipertensão
GHRH, GH	Acromegalia
PTH-rp	Hipercalcemia
Leucotrienos	Febre
TRH	Hipertensão
Outros peptídeos: calcitonina, gastrina, eritropoetina, serotonina, neurotensina, motilina, betaendorfina, melatonina, gonadotrofina coriônica etc.	–

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; GH: hormônio do crescimento; GHRH: hormônio liberador de GH; PTH-rp: proteína relacionada ao paratormônio; TRH: hormônio tireoestimulante.

QUADRO CLÍNICO

A sintomatologia dos pacientes com PGL/FEO é muito variável (Quadro 36.2),[5,10] sendo a hipertensão arterial (HA) a manifestação clínica mais frequente da doença, presente em até 90% dos casos.[21] No entanto, os paroxismos ("crises" ou "ataques") são o achado mais característico, consequente à liberação de catecolaminas pelo tumor e subsequente estimulação dos receptores adrenérgicos.[2,21,24]

A constelação de sintomas do PGL/FEO varia consideravelmente entre os pacientes. Uma das razões para as diferenças é a produção hormonal variável de epinefrina e norepinefrina por esses tumores. FEO que produzem epinefrina tendem a causar manifestações adrenérgicas paroxísticas, particularmente ansiedade, tremor, diaforese, taquicardia, palpitações e hiperglicemia.[8,31] A secreção predominante ou exclusiva de norepinefrina tende a causar hipertensão mantida, em vez de paroxística. PGL extra-adrenais não secretam epinefrina por não disporem da enzima feniletanolamina N-metiltransferase, que converte norepinefrina em epinefrina.[8,21,31]

Quadro 36.2 Sinais e sintomas relatados em pacientes com paraganglioma/feocromocitoma (PGL/FEO) e suas frequências aproximadas.

Sinais e sintomas	Frequência (%)
Taquicardia/palpitações	50 a 70
Sudorese	40 a 60
Ansiedade	20 a 40
Hipertensão mantida	50 a 60
Hipertensão paroxística	40 a 60
Palidez	35 a 45
Intolerância à glicose/diabetes	40 a 50
Náuseas	20 a 25
Perda de peso	20 a 40
Hipotensão ortostática	10 a 20
Flushing	10 a 20
Dispneia	10 a 20

Tonturas	10 a 20

Adaptado de Manelli et al., 2012.[30]

As manifestações e sua incidência aproximada incluem hipertensão (90%), dores de cabeça (80%), diaforese (70%) e palpitações ou taquicardia (60%). Outros sintomas comuns incluem ansiedade episódica (60%), tremor (40%), dor abdominal ou no peito (35%), palidez (30%) e náuseas ou vômitos (30%). Hiperglicemia ocorre em cerca de 30% dos casos, mas geralmente é assintomática. Cetoacidose diabética já foi relatada, mas é muito rara. Os pacientes também podem apresentar febre (28%), fadiga (25%), *flushing* (18%) e dispneia (15%). Mudança nos hábitos intestinais ocorre frequentemente, com qualquer constipação intestinal (13%) ou diarreia (6%). Mudanças visuais ocorrem em 1,2%, com desfoque transitório ou perda de campo visual durante os ataques.[31]

É importante lembrar que cerca de 10% dos pacientes com FEO podem ser completamente assintomáticos, sobretudo aqueles com doença familiar ou tumores císticos grandes (> 50 g).[23,24] Nesta última situação, as catecolaminas produzidas são metabolizadas dentro do tumor, e pouca ou nenhuma catecolamina livre é liberada para a circulação.[21] Pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN-2B) ou doença de von Hippel-Lindau (VHL) são particularmente propensos a serem assintomáticos.[31] Por fim, FEO respondem por cerca de 7% dos incidentalomas adrenais, com frequência variando entre 1,5 e 14% em diferentes séries.[32]

Paroxismos

Os paroxismos têm como *tríade clássica* cefaleia intensa (em 80%), palpitações (em 64%) e sudorese (em 57%), de aparecimento súbito. Com frequência, eles são acompanhados de elevação da pressão arterial, tremor, palidez, dor torácica ou abdominal e, menos comumente, rubor facial.[21,26,29,31]

Os paroxismos não ocorrem em todos os pacientes, sendo observados em cerca de 50% dos adultos e 80% das crianças. Sua *frequência* é bastante variável e pode chegar a 30 vezes/dia ou apenas a um único episódio a cada 2 a 3 meses; cerca de 75% dos pacientes apresentam um ou mais ataques semanais. A *duração* dos paroxismos varia de poucos minutos a dias (em geral, 15 a 60 minutos).[26,29,31]

Os paroxismos podem surgir espontaneamente ou ser precipitados por fatores ou condições que comprimam o tumor ou determinem aumento da secreção de catecolaminas pelo mesmo (Quadro 36.3).[8,31] Entre tais fatores/condições, incluem-se atividade física, o ato de curvar-se para frente, palpação abdominal, defecação, micção (PGL intravesical), cateterismo vesical, anestesia, parto ou cirurgia, vários fármacos (p. ex., antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos, descongestionantes, opiáceos, glicocorticoides etc.), meios de radiocontraste (especialmente do tipo iônico), cocaína etc. Ataques agudos também podem ser desencadeados pela ingestão de alimentos que contenham tiramina: queijos envelhecidos, carnes, peixes, cerveja, vinho, chocolate ou bananas.[8,25,26,31,33]

Hipertensão arterial

A HA pode manifestar-se de modo paroxístico ou, o que é mais comum, ser persistente (em 60% dos casos). Tende a ser grave e/ou refratária aos medicamentos anti-hipertensivos e a apresentar grandes oscilações, podendo evoluir com episódios de crises hipertensivas. De fato, pelo menos 50% dos indivíduos com HA mantida têm picos hipertensivos intermitentes. Súbita elevação da pressão arterial (associada ou não a outros sintomas) pode ocorrer durante manipulação abdominal, trabalho de parto, intubação, indução anestésica, cirurgias ou outros procedimentos invasivos.[31,33] Tal achado obriga sempre a investigar a presença de um PGL/FEO. O mesmo se aplica ao aumento paradoxal da pressão arterial após o uso de betabloqueador (Quadro 36.4).[29] A produção tumoral de neuropeptídeo Y, um potente vasoconstritor, também contribui para a HA.[31]

Tumores secretores de norepinefrina são, em geral, associados à HA mantida, ao passo que aqueles que secretam quantidades relativamente grandes de norepinefrina e epinefrina são acompanhados de HA episódica. Em contrapartida, FEO produtores apenas de epinefrina podem cursar com hipotensão e, até mesmo, choque cardiogênico, refletindo o excesso de estimulação dos receptores beta-2-adrenérgicos pela epinefrina, com consequente vasodilatação.[31,34] Hipotensão também é observada nos tumores apenas secretores de dopamina.[33] Convém lembrar que 10 a 13% dos pacientes com FEO são normotensos.[21,29] Além disso, FEO podem manifestar-se como episódios cíclicos de hipertensão, alternando com hipotensão.[35]

Quadro 36.3 Fatores que podem precipitar a liberação de catecolaminas e o surgimento dos paroxismos.

- Secreção espontânea
- Exercícios
- O ato de curvar-se para a frente

- Pressão sobre o abdome
- Palpação do tumor
- Micção,* defecação
- Esforço físico
- O ato de fumar
- Fármacos (betabloqueadores; agentes anestésicos; contrastes radiológicos; metoclopramida; glucagon; antidepressivos tricíclicos; fenotiazinas; histamina; tiramina; guanetidina; naloxona; droperidol; ACTH; fármacos citotóxicos; saralasina; glicocorticoides)

*No caso de tumores localizados na bexiga. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

Quadro 36.4 Pacientes a serem rastreados para o diagnóstico de paraganglioma/feocromocitoma (PGL/FEO).

- Hipertensos jovens
- Hipertensos refratários ao tratamento
- Hipertensos com:
  - Paroxismos
  - Convulsões
  - Choque inexplicável
  - Neuromas mucosos
  - História familiar de FEO ou carcinoma medular de tireoide
  - História familiar de doença de von Hippel-Lindau
  - Perda de peso
  - Hipotensão ortostática
  - Neurofibromatose tipo 1
  - Hiperglicemia
- Marcante labilidade da pressão arterial
- História familiar de FEO
- Choque ou graves respostas pressóricas com:
  - Indução anestésica
  - Cirurgia
  - Procedimentos invasivos
  - Trabalho de parto
  - Fármacos anti-hipertensivos
- Evidência radiológica de massa adrenal

Os PGL do parassimpático, com localização majoritária na cabeça e no pescoço, têm um crescimento lento e muitas vezes manifestam-se só como tumor cervical indolor. Sua localização próxima a estruturas vasculares e nervosas pode condicionar, por compressão ou infiltração dessas estruturas, diminuição da acuidade auditiva, tinido, disfagia e/ou paralisia de pares cranianos. Só

uma minoria desses PGL produz catecolaminas e, quando assim é, predominantemente metoxitiramina.[36] Podem coexistir com PGL simpáticos/FEO, pelo que é importante excluir essa possibilidade.

Alterações cardíacas

PGL localizados no coração são muito raros.[5] Entretanto, hipertrofia ventricular esquerda, em geral, ocorre nos pacientes com HA.[11,33] Palpitações e arritmias são achados comuns; tais arritmias podem ser graves e fatais, bem como a manifestação inicial da doença. Miocardite aguda ou miocardiopatia dilatada pode resultar do excesso circulante de catecolaminas, alterações potencialmente resolvidas pela retirada do tumor. Em alguns pacientes, contudo, a fibrose miocárdica leva a miocardiopatia e insuficiência cardíaca irreversíveis.[11,26,27,33]

Manifestações em crianças

Crianças com FEO ou PGL costumam apresentar sintomatologia diferente da dos adultos, e muitas vezes estão ausentes os paroxismos ou as "crises". Elas são mais propensas a ter sudorese, alterações visuais, perda de peso, polidipsia, poliúria e convulsões, além de paroxismos de náuseas, vômitos e cefaleia. A HA, em geral, é mantida, com poucas oscilações. Raros são os casos em que ocorre mosqueamento da pele.[37,38]

Em crianças, alguns achados são mais comuns do que em adultos, como FEO bilaterais (até 39% dos casos), PGL múltiplos ou a associação de FEO com PGL. Edema e eritema das mãos também são frequentes e praticamente apenas ocorrem nesse grupo etário.[37,38]

Manifestações atípicas

Com frequência, o quadro clínico dos FEO pode exteriorizar-se de modo atípico, e algumas manifestações atípicas decorrem da cossecreção de outros hormônios pelo tumor. De fato, síndrome de Cushing pode surgir pela secreção tumoral de ACTH ou, mais raramente, CRH.[31,39] Da mesma maneira, a produção do peptídeo intestinal vasoativo leva à síndrome de Verner-Morrison ou WHDA (diarreia aquosa, acloridria e hipocalemia).[29,31,33]

Intolerância aos carboidratos e diabetes melito são observados em cerca de 50 e 20% dos casos, respectivamente. São secundários à supressão da secreção de insulina e ao aumento do débito hepático de glicose, induzidos pelo excesso de catecolaminas. Hipercalcemia pode resultar de secreção da proteína relacionada ao paratormônio (PTH-rp) ou da concomitância de hiperparatireoidismo primário na MEN-2A.[5,21,29,31]

Ocasionalmente, a síndrome manifesta-se por distúrbios cardiovasculares (choque, miocardite, arritmias cardíacas, miocardiopatia dilatada, edema agudo de pulmão, insuficiência cardíaca) ou neurológicos (cefaleia, alteração do *status* mental, convulsões, acidente vascular cerebral e manifestações neurológicas focais).[5,24,29]

Perda de peso, febre de origem indeterminada, diarreia aquosa ou constipação intestinal que simula pseudo-obstrução ou íleo paralítico podem também ocorrer.[21,24,29] Febre, atribuída à secreção de interleucina-6, é bastante comum e pode ser leve ou intensa, alcançando até 41°C.[24,26] A maioria dos pacientes perde peso, mas perda > 10% do peso basal acontece em cerca de 15% dos casos e em 41% daqueles com HA prolongada e mantida.[33] PGL localizados na bexiga podem cursar com hematúria (cerca de 50%) e paroxismos desencadeados pela micção.[40] Além disso, pode ocorrer sangramento vaginal disfuncional quando os tumores se localizam na vagina. Um PGL de cauda equina pode manifestar-se com hipertensão intracraniana.[41]

DIAGNÓSTICO

Laboratorial

Perante a suspeita clínica de PGL simpático ou FEO, é preciso demonstrar a hipersecreção de catecolaminas (epinefrina, norepinefrina, dopamina) ou dos seus metabólitos (metanefrina, normetanefrina, metoxitiramina) (Figura 36.3).[24] Isso pode ser feito a partir da dosagem desses hormônios no plasma ou na urina. Atualmente, é considerado como método de escolha a cromatografia líquida seguida da espectrometria de massas em *tandem* (LC-MS/MS), devido às suas melhores acurácia e reprodutibilidade.[8]

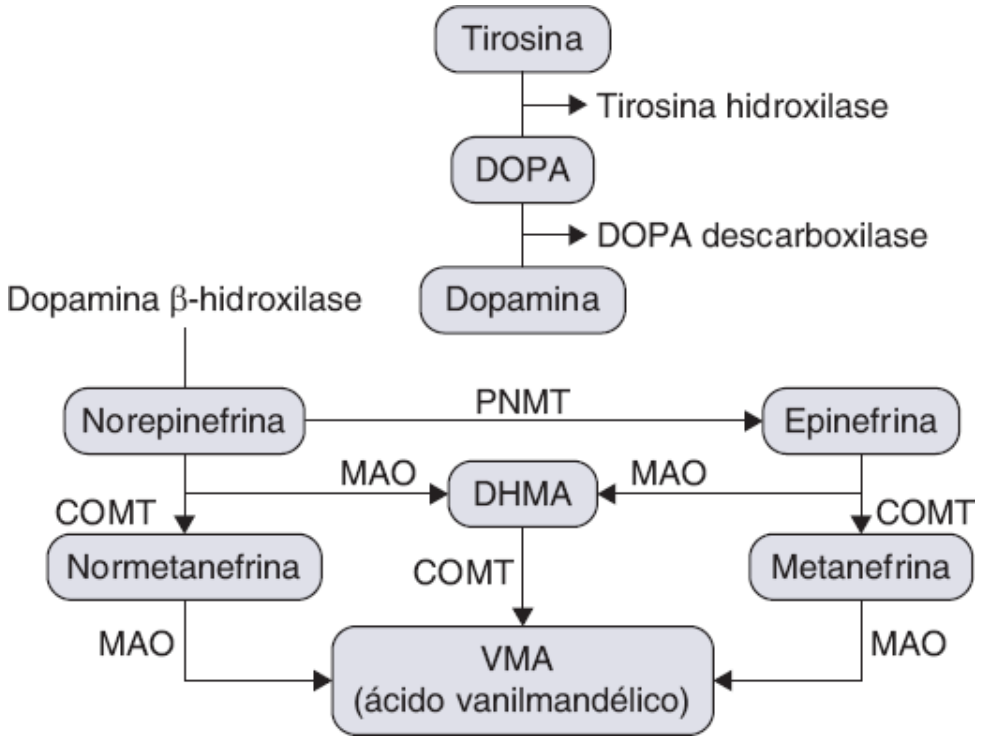


Figura 36.3 Metabolismo das catecolaminas. PNMT: feniletanolamina N-metiltransferase; DHMA: ácido 3,4-di-hidroximandélico; COMT: catecol-O-metiltransferase.

Como as catecolaminas são secretadas intermitentemente e os seus metabólitos (globalmente designados por metanefrinas) são produzidos continuamente e têm meia-vida maior, a dosagem das metanefrinas livres plasmáticas (MLP) e/ou das metanefrinas fracionadas urinárias (MFU) é considerada o teste de eleição para o rastreio, com sensibilidade > 96%.[42] Essa sensibilidade diagnóstica supera a das catecolaminas urinárias e plasmáticas.[42,43]

■ *Metanefrinas livres plasmáticas*

A dosagem das MLP vem sendo recomendada nos últimos anos como o método de rastreamento ideal para o diagnóstico bioquímico do FEO, devido a sua maior sensibilidade em comparação com os outros exames e maior simplicidade no procedimento quando comparadas às MFU (Quadro 36.5).[42,43] Em função do elevado valor preditivo negativo das MLP (até 100%), vários autores advogam que um resultado normal seria suficiente para excluir a possibilidade de FEO.[8,42-44]

Nas avaliações iniciais, a determinação das MLP alcançou sensibilidade de 96 a 100% e especificidade de 82 a 97%.[10,42-45] Entre 354 casos de FEO e 1.343 indivíduos sem o tumor, as MLP tiveram sensibilidade de 98% e especificidade de 87%.[45] Um valor acima de 4 vezes o limite superior da normalidade confirma o diagnóstico, uma vez que, raramente, podem ocorrer falso-positivos nesses níveis (exceto no caso de pacientes em uso de antidepressivos ou paracetamol).[8,10,23] Diante de elevações mais brandas, recomenda-se a realização de outros exames, como a determinação de MFU, catecolaminas livres urinárias e CgA.[8,23]

Com o objetivo de minimizar interferências, o paciente deve ser orientado a restringir cafeína, nicotina e alimentos ricos em aminas (Quadro 36.6). A restrição de alimentos ricos em aminas é importante, sobretudo, quando se pretende dosar a metoxitiramina. A interferência de vários fármacos é conhecida (Quadro 36.7) e é aconselhada a sua suspensão cerca de 2 semanas antes dos testes. Quando houver dificuldade em suspender os anti-hipertensivos, é aceitável uma primeira dosagem com a terapêutica em curso, alterando-a caso se observem valores elevados que necessitem confirmação. Nesse caso, a doxazosina (alfabloqueador) é uma opção.[8,10,23] É preciso lembrar que doenças agudas ou condições de estresse podem, fisiologicamente, promover hiperatividade adrenérgica, com elevação de catecolaminas e seus metabólitos (Quadros 36.8 e 36.9). Esse aspecto assume particular importância em ambiente hospitalar.[8,21]

Quadro 36.5 Sensibilidade e especificidade dos exames plasmáticos e urinários para o diagnóstico do feocromocitoma.

Exame	Sensibilidade (%)		Especificidade (%)	
	Lenders et al., 2002*	Boyle et al., 2007**	Lenders et al., 2002*	Boyle et al., 2007**
Metanefrinas livres plasmáticas	99	–	89	–

Metanefrinas fracionadas urinárias	97	100	69	94
Catecolaminas urinárias	86	84	88	99
Catecolaminas plasmáticas	84	76	81	88
Metanefrinas totais urinárias	77	–	93	–
VMA	64	72	95	96

*A análise incluiu 214 pacientes com o diagnóstico confirmado de feocromocitoma e 644 sem o tumor. **A análise incluiu 159 pacientes, dos quais 25 tiveram o diagnóstico confirmado de feocromocitoma. VMA: ácido vanilmandélico. Adaptado de Lenders et al., 2002;[43] Boyle et al., 2007.[44]

Quadro 36.6 Alimentos ricos em aminas.

- Queijos
- Tofu
- Iogurte
- Abacate
- Passas e nozes
- Feijões
- Cebolas
- Conservas de sopas
- Figos secos
- Manteiga de amendoim
- Frutas (banana, mamão, abacaxi, ameixas)
- Espinafres
- Tomates
- Extratos de levedura e leveduras

Quadro 36.7 Medicamentos e substâncias que podem condicionar resultados falso-positivos quando se dosam as metanefrinas.

- Antidepressivos tricíclicos
- Antipsicóticos
- Levodopa
- Descongestionantes nasais, antitússicos e broncodilatadores (que contenham agonistas dos receptores adrenérgicos)
- Anfetaminas
- Cocaína
- Buspirona
- Reserpina
- Etanol
- Paracetamol

- Labetalol
- Sulfassalazina
- Suspensão abrupta do tratamento com clonidina

A coleta das MLP deve ser feita em jejum, sendo desejável que o paciente permaneça em posição supina durante 20 a 30 minutos antes da coleta, para minimizar a ativação simpática.[42,43]

■ *Metanefrinas fracionadas urinárias*

As metanefrinas urinárias totais incluem a metanefrina e a normetanefrina, metabólitos, respectivamente, da epinefrina e da norepinefrina. Sua dosagem em amostra de urina de 24 horas representa um teste de rastreamento bastante confiável, com sensibilidade e especificidade diagnósticas de 77 a 100% e 69 a 98%, respectivamente.[24,42-44] Deve-se proceder também à dosagem da creatinina na amostra urinária, para verificar se ela foi adequadamente coletada. As MFU podem ainda ser dosadas em amostra isolada de urina, coletada logo após um paroxismo.[24] Valores de metanefrinas totais > 1.300 µg/24 h são indicativos de FEO, e níveis > 1.800 µg/24 h são altamente sugestivos (valor de referência [VR]: 90 a 690 em homens e 95 a 475 em mulheres).[21] Entre 159 pacientes investigados para FEO (25 com diagnóstico confirmado), a sensibilidade das MFU foi de 100%, superando a do VMA (72%), das catecolaminas urinárias (84%) e das catecolaminas plasmáticas (76%). As especificidades desses testes foram de 94, 96, 99 e 88%, respectivamente.[43]

Resultados falso-positivos (valores falsamente elevados) são pouco comuns, mas podem ser vistos em pacientes que fazem uso de clorpromazina, inibidores da monoamina oxidase (MAO), buspirona, simpaticomiméticos, antidepressivos tricíclicos, levodopa ou betabloqueadores. Se possível, esses fármacos devem ser descontinuados 7 dias antes da coleta do exame. Interrupção abrupta de substâncias como álcool, benzodiazepínicos e clonidina pode também resultar em aumento das metanefrinas.[21,24,26]

Quadro 36.8 Condições que podem ocasionar resultados falso-positivos quando se dosam as catecolaminas e seus metabólitos.

- Cirurgia
- Situações que originam estresse
- Infarto agudo do miocárdio
- Acidente vascular cerebral
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Cetoacidose diabética
- Apneia obstrutiva do sono

Quadro 36.9 Fatores que podem interferir na dosagem das catecolaminas e de seus metabólitos quando se utiliza a HPLC-ECD.

Substâncias
• Anfetaminas (↑)
• Broncodilatadores (↑)
• Cocaína (↑)
• Descongestionantes (↑)
• Efedrina (↑)
• Isoprenalina (↑)
• Labetalol (↑)(*)
• Nitroglicerina (↑)
• Fenfluramina (↓)
• Paracetamol (*)(‡)

- Buspirona (*)
- Captopril (*)
- Cimetidina (*)
- Codeína (*)
- Metildopa (*)
- Levodopa (*)
- Mandelamina (*)
- Viloxazina (*)
- Meios de contraste (acetrizoato e diatrizoato de meglumina) (§)

Alimentos

- Banana (↑)
- Cafeína (↑)
- Café (*)
- Pimenta (*)

Condições

- Dor intensa (↑)
- Eclâmpsia (↑)
- Emoção intensa (↑)
- Esclerose lateral amiotrófica (↑)
- Exercício vigoroso (↑)
- Hipoglicemia (↑)
- Infarto agudo do miocárdio (↑)
- Insuficiência cardíaca (↑)
- AVC (↑)
- Cetoacidose diabética (↑)
- Porfiria aguda (↑)
- Psicose aguda (↑)
- Tetraplegia (↑)
- Síndrome de Guillain-Barré (↑)
- Tumores carcinoides (↑)
- Insuficiência renal (↓/↑)
- Apneia obstrutiva do sono (↑)
- Cirurgias (↑)
- Envenenamento por chumbo (↑)

HPLC-ECD: cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica; (↑): aumento da excreção de catecolaminas; (↓): diminuição da excreção de catecolaminas; (*): pode causar pseudoelevação de catecolaminas e metabólitos; (‡): pode causar pseudoelevação das metanefrinas plasmáticas; (§): pode diminuir excreção urinária de metanefrinas. Adaptado de Fitzgerald, 2011.[27]

■ *Catecolaminas livres urinárias (norepinefrina, epinefrina e dopamina)*

A dosagem das catecolaminas livres urinárias tem sensibilidade de 84 a 93% e especificidade de 88 a 99,5%. Na série da Mayo Clinic, a combinação delas com MFU alcançou sensibilidade de 90% e especificidade de 98%.[46]

Resultados falso-positivos podem ser provocados por compostos altamente fluorescentes (tetraciclinas, quinidina), levodopa, metildopa, etanol e alimentos ou fármacos contendo catecolaminas.[24]

■ *Catecolaminas plasmáticas*

Valores normais de catecolaminas plasmáticas (CP), em geral, descartam o diagnóstico de PGL/FEO em pacientes hipertensos, ou quando o sangue é coletado durante um paroxismo. No entanto, as catecolaminas plasmáticas podem estar normais em casos de FEO com hipertensão esporádica ou secreção hormonal episódica. Da mesma maneira, a elevação das CP pode ocorrer em situações de estresse e outras doenças, bem como ser induzida por fármacos e substâncias que estimulem a secreção de catecolaminas (ver Quadro 36.8).[8,21,24,26] Diminuição dos seus níveis pode resultar do uso de fármacos (clonidina, reserpina e alfametil-paratirosina), bem como da presença de neuropatia autonômica ou deficiência congênita da atividade da dopamina-β-hidroxilase.[8,21,24,26]

Devido à baixa acurácia da dosagem das CP, costuma-se reservá-la para pacientes com forte suspeita clínica, mas sem confirmação pela medida de MLP, MFU, catecolaminas livres urinárias e CgA. É fundamental que o paciente esteja em jejum antes da coleta e que permaneça durante pelo menos 15 a 30 minutos em repouso e posição confortável, deitado e com uma veia puncionada. Nessas condições, níveis de CP > 2.000 pg/mℓ (soma de norepinefrina e epinefrina) confirmam o diagnóstico de PGL/FEO, e níveis < 500 pg/mℓ excluem essa possibilidade.[21,24]

■ *Cromogranina A sérica*

A CgA é considerada o marcador mais acurado dos tumores neuroendócrinos, mas pode estar elevada em diversas outras situações (Quadro 36.10).[47-49] Nos casos de PGL/FEO, ela tem sensibilidade de 83 a 91%. A dosagem de CgA mostra-se particularmente útil no diagnóstico de pacientes com elevação de MLP abaixo de 4 vezes o limite superior da normalidade (LSN).[47,48] Na prática clínica diária, as causas mais comuns de elevação da CgA são o uso de inibidores da bomba de prótons, gastrite atrófica e insuficiência renal.[49] Em um estudo, os níveis de CgA estão elevados em 100% dos casos de gastrinomas, 89% dos FEO, 80% dos tumores neuroendócrinos intestinais, 69% dos tumores neuroendócrinos pancreáticos não funcionantes, 50% dos carcinomas medulares de tireoide e 7% dos controles.[49]

Alimentação e atividade física extenuante também elevam a CgA. Por isso, a coleta deve ser realizada com o paciente em jejum e após 10 a15 minutos na posição supina.[49]

Quadro 36.10 Condições associadas à elevação da cromogranina A.

Condição	Discriminação
Doenças cardiovasculares	Hipertensão, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda
Doenças renais	Insuficiência renal
Doenças do trato alimentar	Gastrite atrófica crônica, doenças inflamatórias intestinais, síndrome do cólon irritável, pancreatite, hepatite crônica, cirrose hepática
Tumores neuroendócrinos (NET)	Paraganglioma/feocromocitoma, carcinoma medular de tireoide, adenomas de paratireoide, NET pulmonares, NET gastrenteropancreáticos
Tumores não neuroendócrinos	Câncer de próstata, câncer de mama, câncer de ovário, câncer colorretal, câncer de pâncreas, carcinoma hepatocelular, neoplasias hematológicas
Distúrbios endócrinos	Paraganglioma/feocromocitoma, carcinoma medular de tireoide, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, adenomas hipofisários

	(exceto prolactinomas), hipercortisolemia
Medicações	Inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor H2
Outros	Ingestão de alimentos ou atividade física extenuante antes da coleta do exame

■ *Testes farmacológicos*

A realização de testes farmacológicos pode ser necessária nos casos suspeitos de PGL/FEO, quando os exames bioquímicos antes comentados não possibilitarem uma definição diagnóstica.[21,33]

Testes provocativos. Antes utilizados, os testes provocativos não são mais recomendados em virtude do grande risco de desenvolverem crise adrenérgica.

Testes de supressão. O teste mais utilizado é o da *clonidina*. Está indicado quando as MLP basais estiverem discreta a moderadamente elevadas (< 3 a 4 vezes além do LSN). Os medicamentos simpaticolíticos, como betabloqueadores, devem ser suspensos por pelo menos 48 horas antes do exame, pelo risco de hipotensão. O teste é realizado em posição supina e deve ser evitado com pressão arterial inferior a 110 × 60 mmHg ou em situações de hipovolemia. Em caso de PGL/FEO, observa-se uma redução < 40% do valor basal das MLP 3 horas após a clonidina, enquanto uma resposta normal é uma diminuição > 40% ou a normalização das MPL.[42,43] No passado, utilizavam-se as catecolaminas plasmáticas em vez das MLP.[24]

■ *Feocromocitomas com exames laboratoriais normais*

Pacientes com secreção episódica de catecolaminas pelos tumores podem ocasionalmente apresentar-se com exames normais. Nesses casos, uma dosagem de MLP ou MFU (e mesmo catecolaminas plasmáticas) logo após um paroxismo pode ser diagnóstica. Além disso, conforme já mencionado, alguns tumores, sobretudo os císticos de grande tamanho (> 50 g), podem cursar com valores de catecolaminas normais ou discretamente elevados (devido à metabolização intratumoral) e apenas elevação dos metabólitos urinários (em alguns casos, apenas minimamente alterados) (Figura 36.4).[5,11]

■ *Perfis secretórios*

Após a confirmação diagnóstica e pela análise do metabólito aumentado, é possível identificar pelo menos quatro perfis secretórios do PGL/FEO: adrenérgico, noradrenérgico, dopaminérgico e silencioso.[2,3,23]

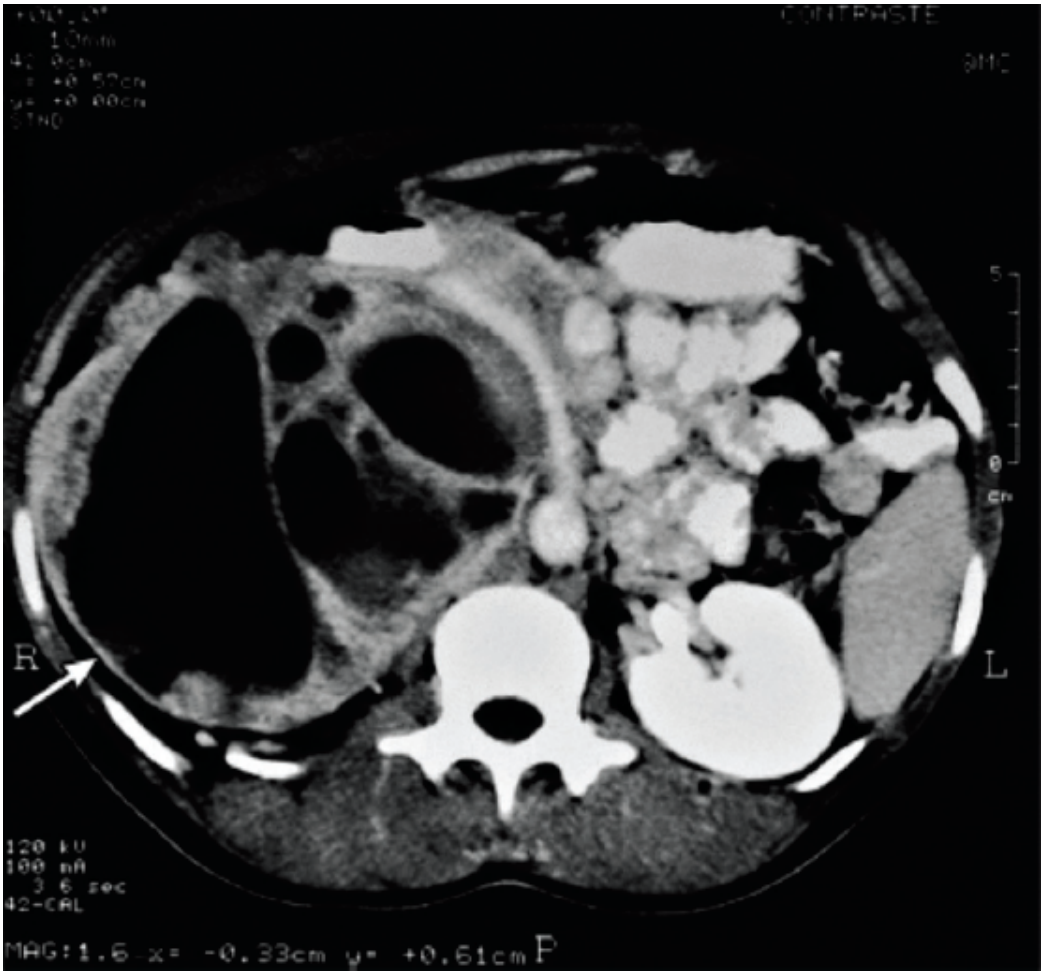


Figura 36.4 Feocromocitoma volumoso, com grande componente cístico (*seta*). Na investigação laboratorial, apenas foi detectada uma discreta elevação de normetanefrina urinária (< 2 vezes o limite superior da normalidade).

Fenótipo adrenérgico. Caracteriza-se pela elevação isolada de epinefrina/metanefrina ou de ambos: epinefrina/metanefrina e norepinefrina/normetanefrina. Em geral, indica um tumor bem diferenciado que costuma estar localizado na adrenal. Pode ser comum a presença de paroxismos, e tem sido descrita associação frequente com hiperglicemia.[2,3]

Fenótipo noradrenérgico. Caracteriza-se por elevação isolada de norepinefrina/normetanefrina. Os tumores, em geral, localizam-se fora da adrenal, e é comum a presença de hipertensão sustentada e taquicardia.[2,3,16]

Fenótipo dopaminérgico. Caracteriza-se pela elevação isolada de dopamina/metoxitiramina. Os tumores são caracteristicamente extra-adrenais e tipicamente localizados na cabeça e no pescoço. A apresentação clínica pode ser assintomática ou envolver a presença de sintomas atípicos (diarreia, vômitos, hipotensão).[2,3,10,23]

Exames de imagem

Os PGL torácicos podem localizar-se no mediastino anterior (com origem geralmente no parassimpático) ou posterior (com origem geralmente no simpático). A localização intracardíaca é rara.[50]

Os PGL com localização no abdome, em geral funcionantes, têm localização preferencial no retroperitônio, ao longo das cadeias simpáticas paravertebrais, ou órgão de Zuckerkandl. Outras localizações mais raras incluem duodeno, bexiga, tireoide, parênquima hepático ou renal ou parede uterina.[10,17,51]

Exames anatômicos

Quando a clínica e o laboratório são sugestivos do diagnóstico de PGL simpático/FEO, o diagnóstico topográfico faz-se mediante estudos anatômicos de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) com contraste ou a ressonância magnética (RM) com ponderação em T2 (Esses exames têm grande sensibilidade (77 a 98 e 90 a 100%, respectivamente), mas baixa especificidade (29 a 92% e 50 a 100%, respectivamente).[11,21,24,52] A TC tem muito boa resolução espacial para tórax, abdome e pelve. A utilização de contraste não iônico não impõe a realização de bloqueio adrenérgico.[52,53]

A RM é preferível para os PGL do pescoço e base do crânio, bem como nas situações em que se impõe a limitação da exposição à radiação ionizante. O procedimento-padrão inclui todo o retroperitônio, uma vez que a maioria dos PGL produtores de catecolaminas extra-adrenais têm essa localização e só uma minoria localiza-se na pelve ou no tórax.[2,11,24]Hipersinal em comparação ao fígado é uma das características do FEO na RM ponderada em T2, sendo observado em pelo menos 75% dos casos (Figura 36.5).[54]

Como comentado, o FEO pode ser silencioso ou subclínico, bem como cursar sem hipertensão.[55] Assim, diante de um incidentaloma adrenal, é obrigatória a exclusão do diagnóstico de FEO. A TC, em cortes pré-contraste, possibilita a avaliação das unidades de Hounsfield (HU) e, desse modo, o cálculo do valor de atenuação pré-constraste (VAP), que é útil no diagnóstico diferencial da natureza dos tumores adrenais. Ele é baixo (≤ 10 HU) nos adenomas ricos em lipídios e alto (> 10 HU) no carcinoma adrenocortical, nas metástases e no FEO. Contudo, adenomas pobres em lipídios, que representam até 30% dos casos, podem ter VAP > 10 HU. De acordo com recente metanálise, a possibilidade de FEO pode ser excluída com segurança nos tumores com VAP ≤ 10 HU.[52] Outro estudo recente, que visou aos parâmetros morfológicos, sugere que uma configuração elíptica reduz a probabilidade de ser um FEO, comparativamente à configuração esférica; a necrose central, quando presente no FEO, tende a ser bem circunscrita.[53] Os mesmos autores defendem, ainda, ser muito comum no FEO a presença do "sinal do anel", representado por um halo com realce pós-contraste que contorna toda a superfície do tumor.[53]

Exames funcionais

Paciente com tumor adrenal uni ou bilateral em exame anatômico e aumento preferencial da metanefrina pode dispensar exame funcional com intuito diagnóstico. Isso ocorre porque a metanefrina é um metabólito da epinefrina, a qual, em 99% das vezes, tem origem na adrenal. Quando há um predomínio da normetanefrina, uma vez que se trata de metabólito da norepinefrina sintetizada não só pela adrenal como por terminações simpáticas extra-adrenais, o paciente pode beneficiar-se de estudo funcional do corpo inteiro para diagnóstico topográfico.[8,23]

Os estudos funcionais podem ser complementares aos anatômicos. A cintilografia corporal com MIBG marcada com ^{131}I (Figura 36.6) ou, sempre que possível, com o ^{123}I, o qual propicia menor radiação para o paciente e imagem de melhor qualidade, é o mais amplamente usado.

A sua principal indicação, segundo a Endocrine Society,[23] são indivíduos com doença metastática detectada por outros exames de imagem nos quais a terapêutica radiometabólica com ^{131}I-MIBG pode ser uma alternativa, ou quando o risco de doença metastática é grande com base nas dimensões do tumor primitivo, ou no caso de PGL múltiplos extra-adrenais (excluídos os cervicais ou da base do crânio). No entanto, a sensibilidade para portadores de mutações *SDHB* (gene associado a maior risco de malignidade) é de apenas cerca de 50%.[2,8]

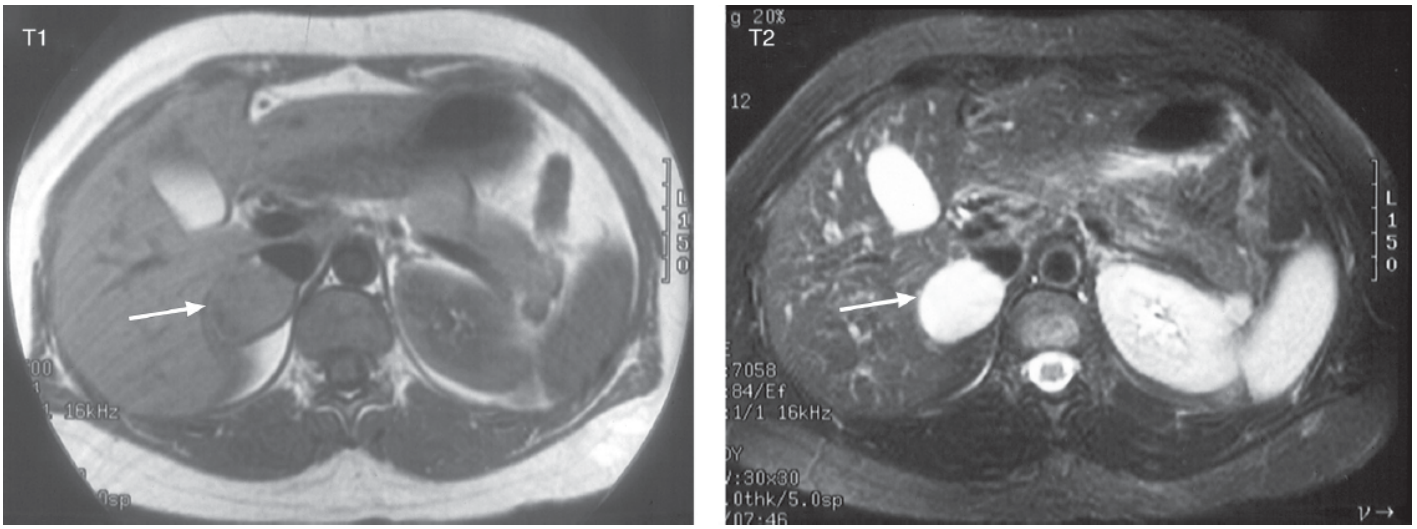


Figura 36.5 Feocromocitoma na adrenal direita, visualizado pela ressonância magnética (*setas*). Note o característico hipersinal em T2, presente em, pelo menos, 75% dos casos.

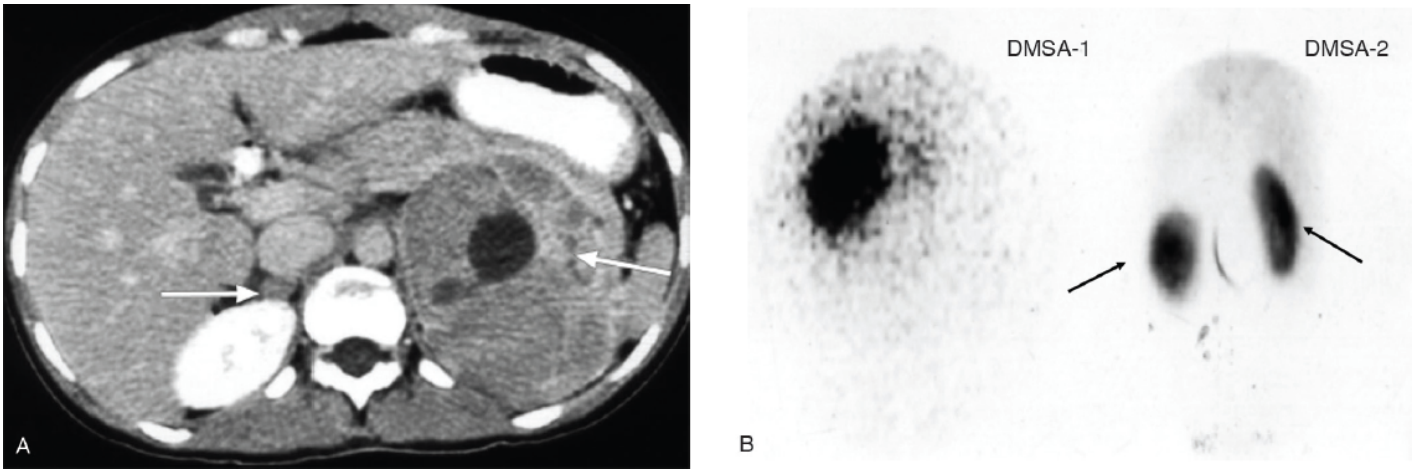


Figura 36.6 Feocromocitoma bilateral (*setas*), visualizado à tomografia computadorizada (**A**) e à cintilografia com ^{131}I-MIBG (**B**).

Há vários fármacos que interferem com a captação e retenção da MIBG, destacando-se opioides, antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos e alfa e betabloqueadores.[8,10,23] Por isso, está indicada a suspensão dessas medicações 1 a 3 dias antes da realização do exame. As exceções são o labetalol, que deve ser descontinuado 10 dias antes, e os antipsicóticos, que requerem suspensão de 3 a 4 semanas. No entanto, na prática, a suspensão pode não ser viável por colocar o paciente em risco.[2]

Para os PGL de cabeça e pescoço, a tomografia por emissão de pósitron (PET)/CT com ^{18}F-FDOPA (^{18}F-fluorodopa) tem-se revelado útil.[30,56] Se não disponível, a cintilografia com ^{111}In-pentetreotide pode ser uma opção como exame complementar ao anatômico.[57] O PET/CT ^{18}F-FDG (18F-fluordesoxiglicose) tem grande acuidade diagnóstica para os PGL/FEO, sobretudo com elevado potencial metastático, particularmente os associados a mutações no *SDHB*.[57]

Os excelentes resultados que ultimamente têm sido divulgados com a utilização de análogos da somatostatina marcados com ^{68}Ga simplificaram a avaliação imagiológica desses pacientes.[56] No Quadro 36.11, está transcrita a proposta da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear,[57] sendo certo que o conhecimento da assinatura molecular facilita a escolha.

FORMAS FAMILIARES

Os PGL/FEO podem ser esporádicos ou familiares. Antes de 2000, as formas familiares de FEO eram as formas sindrômicas que se manifestavam no contexto da MEN-2, da neurofibromatose tipo 1 e da doença de von Hippel-Lindau (VHL), resultantes, respectivamente, de mutações germinais no proto-oncogene *RET* e nos genes supressores de tumor *NF-1* e *VHL*.[2,8,21] Nos últimos 20 anos, vários estudos conduziram à evidência de que pelo menos 40% dos pacientes com PGL/FEO têm subjacente uma mutação germinativa.[18,19]

Quadro 36.11 Exames de medicina nuclear/exames funcionais.

	1ª escolha	2ª escolha

FEO (esporádico)	^{18}F-FDOPA ou ^{123}I-MIBG	^{68}Ga-SSA
FEO familiar (exceto *SDHx*): *NF-1/RET/VHL/MAX*	^{18}F-FDOPA	^{123}I-MIBG ou ^{68}Ga-SSA
PGL cabeça e pescoço (esporádicos)	^{68}Ga-SSA	^{18}F-FDOPA
PGL simpático extra-adrenal e/ou multifocal e/ou metastático e/ou mutação *SDHx*	^{68}Ga-SSA	^{18}F-FDG ou ^{18}F-FDOPA

SSA: análogos da somatostatina. Adaptado de Taïeb et al., 2019.[58]

Formas sindrômicas

A *MEN-2* é de transmissão autossômica dominante e comporta dois subtipos: MEN-2A e MEN-2B. A MEN-2A corresponde à associação entre carcinoma medular da tireoide, FEO e, com menos frequência, hiperparatireoidismo.[58] Na MEN-2B, o subtipo carcinoma medular da tireoide e o FEO associam-se a marcas fenotípicas, como ganglioneuromatose difusa mucocutânea e gastrintestinal, hábito marfanoide e alterações esqueléticas.[59]

Os pacientes com MEN-2B têm pior prognóstico do que aqueles com MEN-2A, com sobrevida aos 10 anos de 75,5 e 97,4%, respectivamente.[59,60] Em cerca de 84% dos pacientes com MEN-2B, não há história familiar, e as mutações são *de novo*.[59] Em qualquer dos subtipos, o FEO está presente em mais de 50% dos casos e é também bilateral em mais de 50% dos indivíduos afetados, sendo raramente maligno.[58-60]

Nos casos de MEN-2A, as mutações no éxon 11 (códon 634) do gene *RET* são as que mais predispõem para FEO.[58] Estudo multicêntrico incluindo pacientes do sul da Europa, da Europa Central, do Leste Europeu e da América do Sul mostrou que a mutação no *RET* não é o único determinante da história natural de FEO em contexto da MEN-2. A penetrância clínica é significativamente maior em pacientes da Europa Central, quando comparados com aqueles da América do Sul, o que sugere o envolvimento de outras variantes, no *RET* ou em outros genes, capazes de modular o fenótipo.[61] A presença de PGL cervicais é também rara nessa síndrome.[61]

A *doença de von Hippel-Lindau* tem transmissão autossômica dominante, também com dois subtipos, cuja distinção se faz pela presença/ausência de FEO. O tipo 1 (mais comum) caracteriza-se pela presença de hemangioblastomas da retina e do SNC, tumores neuroendócrinos do pâncreas, tumores do saco endolinfático, cistadenomas do epidídimo (no homem) ou ligamento largo do útero (mulher), e carcinoma de células renais.[62] No tipo 2, PGL/FEO estão presentes. Ele pode ser subestratificado em 2a, 2b e 2c. No subtipo 2a, o risco de carcinoma renal é baixo; no subtipo 2b, esse risco é alto; e no subtipo 2c, o único componente com expressão clínica pode ser o FEO.[62] Embora o FEO seja mais frequente, os PGL extra-adrenais podem estar presentes em 10 a 20% das situações. A idade média de aparecimento das manifestações é a segunda década, e o PGL/FEO é a primeira delas em 30 a 50% dos casos. O percentual de registros *de novo* é em torno dos 20%. Mutações do tipo *missense* aumentam o risco de PGL/FEO. A expectativa de vida nos portadores de mutação do gene *VHL* está encurtada, mas a causa de morte só é atribuível ao PGL/FEO em 2% dos casos.[2,9,10,62]

A *neurofibromatose tipo 1*, também conhecida por *doença de von Recklinghausen*, tem transmissão autossômica dominante, na dependência de mutações no gene *NF-1*. O diagnóstico é fundamentalmente clínico e assenta-se no reconhecimento da presença de manchas "café com leite", neurofibromas, nódulos de Lisch, alterações neurocognitivas, diferentes tumores e displasia óssea. PGL/FEO ocorrem em 0,1 a 5,7% dos casos.[2,9,10]

A *tríade de Carney* é a associação de PGL com tumores do estroma gastrintestinal e condromas pulmonares, podendo ainda estar presentes outros componentes, como FEO, leiomiomas esofágicos e adenomas adrenais, que afetam preferencialmente o gênero feminino. O defeito genético ainda não é conhecido.[2,9,18]

A ausência de clínica sugestiva de uma forma sindrômica não exclui completamente essa possibilidade. Em uma série de 271 pacientes com FEO, aparentemente esporádico, entre os 66 que tinham mutação germinativa, em 45% a mutação era no gene *VHL* e em 20%, no gene *RET*.[63]

Formas não sindrômicas

Mutações germinativas têm sido observadas em pelo menos 40% dos pacientes com PGL/FEO.[18] Já foram reconhecidos, no mínimo, 18 a 20 genes de suscetibilidade[17-19] e vários outros com potencial para modular a expressão da doença. As formas esporádicas associam-se, em 10 a 24% dos casos, a mutações somáticas nos mesmos genes.[18,19]

Mutações em qualquer dos quatro genes (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, genericamente designados como *SDHx*) que codificam as subunidades do complexo SDH, também chamado complexo mitocondrial II, podem condicionar o aparecimento de PGL/FEO familiar.[64] O mesmo se aplica a mutações no gene *SDHAF2*, que codifica a proteína necessária para a flavinação da

subunidade *SDHA*.[9,18] Na dependência do gene afetado, consideram-se cinco subtipos clínicos,[56] cujas características estão resumidas no Quadro 36.12.[64]

O modo de transmissão é autossômico dominante, com exceção das mutações nos genes *SDHD*, *SDHAF2* e *MAX*, em que se observa *imprinting* materno. A penetrância clínica é variável.[17-19]

Na ausência de história familiar, há dados que aumentam a probabilidade de se tratar de forma familiar, tais como manifestação de doença antes dos 25 anos e PGL múltiplos.[2,23]

Quadro 36.12 Formas familiares de paragangliomas/feocromocitomas (SDHx).

Tipo	Frequência	Gene	FEO	PGL TAP	PGL CP	Multifocais
1	35%	*SDHD*	10 a 25%	20 a 25%	85%	55 a 60%
2	1%	*SDHAF2*	0	0	100%	0
3	10%	*SDHC*	0	Raro	Frequente	15 a 25%
4	52%	*SDHB*	20 a 25%	50%	20 a 30%	20 a 25%
5	2%	*SDHA*	Raro	Raro	Raro	Raro

FEO: feocromocitoma; PGL TAP: paragangliomas tóraco-abdominopélvicos; PGL CP: paragangliomas de cabeça e pescoço.

Já estavam descritos casos de mosaicismo em pacientes com mutações nos genes *VHL* e *NF-1*,[65] e, mais recentemente, foram descritos casos no gene *SDHB*[66] que podem condicionar testes genéticos negativos quando a metodologia usada é o sequenciamento de Sanger.[18-20]Quando a suspeição clínica for grande, um teste genético negativo deve fazer pensar nessa possibilidade.

Em associação com mutações no *SDHx*, foram reconhecidas síndromes raras.

A *díade PGL e GIST*, também conhecida por *síndrome de Carney-Stratakis*, depende de mutações nos genes *SDHB*, *SDHC* e *SDHD*.[67] A coexistência de carcinoma de células renais em pacientes com mutação do *SDHx também* é possível.

A combinação rara de adenoma hipofisário com FEO e/ou PGL pode ser fortuita, mas há evidência crescente de que genes do complexo *SDHx* que predispõem a PGL/FEO também possam predispor a tumores da hipófise.[68,69] A associação a carcinoma diferenciado da tireoide também está descrita.[70] Deleções somáticas no gene *SDHx* parecem ser o segundo *hit* nos carcinomas renais e alguns adenomas hipofisários relacionados com mutação do *SDHx*.[71]

Outros genes

TMEM127. Causa rara de PGL/FEO. A apresentação é em torno dos 40 anos. Os FEO podem ser uni ou bilaterais, mas geralmente benignos. Secretam, em geral, tanto normetanefrina como metanefrina. Já foi descrita a associação com carcinoma da mama e carcinoma papilar da tireoide, embora não seja ainda clara a relação desses tumores com o gene *TMEM 127*.[72]

MAX. Mutações neste gene foram descritas em 1,12% dos casos de FEO, mas raramente está presente em pacientes com PGL. Os FEO bilaterais são comuns, e se considera que haja um potencial de malignidade grande. A associação a tumores hipofisários também já foi descrita.[73,74] Como acontece com as mutações *SDHD* e *SDHAF2*, admite-se transmissão paterna.[75]

FH. É um gene supressor de tumor responsável pela síndrome de Reed, conhecida pela presença de leiomiomatose uterina e cutânea. Nela, os afetados têm maior risco de desenvolver carcinoma renal papilar e, em alguns casos ainda mais raros, PGL/FEO.[76,77] O potencial de malignidade é semelhante ao conferido pelas mutações *SDHB*.[77]

RASTREIO GENÉTICO E MONITORAMENTO DOS PORTADORES

A Sociedade Americana de Endocrinologia (Endocrine Society) recomenda que todos os pacientes com PGL/FEO sejam envolvidos em uma decisão partilhada relativamente ao rastreio genético.[23] A identificação de mutação germinal em um doente possibilita:

- A otimização da vigilância do próprio, adequando-a ao nível de risco da mutação, e rastreio orientado de outros tumores
- O rastreio, nos familiares, da mesma mutação, o que é recomendável que se faça para assegurar o devido enquadramento em termos de aconselhamento genético e apoio psicológico, sobretudo considerando a penetrância clínica variável e a necessidade de acompanhamento futuro.[2,23]

As variantes patogênicas de *SDHB* revelaram uma penetrância clínica claramente superior à das variantes *SDHA* e *SDHC*.[78]

A detecção precoce de uma forma familiar possibilita diagnóstico e tratamento prévios com menores complicações, sobretudo nos portadores de mutações nos genes *SDHB*, *MAX* e *FH*, mais associados a doença metastática. Por isso, muitos laboratórios já adotaram as novas técnicas de sequenciamento e usam Next Generation Sequencing dirigida para detecção de mutações em painéis selecionados de genes, para o estudo dos pacientes com PGL/FEO. A fim de maximizar a utilização dessa tecnologia, atenuando também limitações e erros, é importante atender às recomendações apresentadas em um consenso elaborado por um grupo de peritos.[79] Os custos associados limitam a sua utilização generalizada, já que o rastreio genético ainda é, majoritariamente, orientado pela clínica e pelo laboratório.

Diferentes algoritmos têm sido propostos.[80] Um que integra critérios clínicos e laboratoriais, adaptado de Martucci e Pacak,[11] é apresentado na Figura 36.7. Outro aspecto de relevância prática é o reconhecimento de mutações fundadoras, que devem ser levadas em conta quando se pensa no rastreio genético. Já foram reconhecidas várias delas em contexto de PGL/FEO em diferentes países.[81-83] Em Portugal, isso também já aconteceu, e se forem atendidos aspectos de ancestralidade, será esperado que a mesma mutação possa estar presente no Brasil, em descendentes de portugueses.[84]

Apesar de a maioria das mutações nos genes *SDHx* ser do tipo *missense* ou *nonsense*, há que considerar a possibilidade de estarem presentes grandes deleções que escapam à detecção pelas técnicas de sequenciamento. Em função disso, defende-se que, nos doentes sem mutações pontuais, utilizem-se técnicas de *multiple ligation probe amplification*.[85]

Preconiza-se uma vigilância regular para os portadores assintomáticos de mutação, exceto para os filhos das mulheres com mutação nos genes *SDHD*, *SDHF2* e *MAX* atendendo ao *imprinting* materno, o que significa transmissão só paterna. Na prática, recomenda-se avaliação laboratorial anual de MPL ou MFU, com exames anatômicos de imagem a cada 2 a 3 anos, na dependência da mutação em causa e exames funcionais de imagem em casos selecionados. A idade de início da vigilância dos portadores assintomáticos é definida para cada família (idade, ao diagnóstico, do afetado mais jovem subtraída de 5).[86]

Em contexto da doença de von Hippel-Lindau, a orientação é começar aos 5 anos.[87] Há casos descritos antes dos 5 anos, pelo que Fagundes et al.[88] preconizam o início do rastreio bioquímico antes dessa idade nos portadores de mutações *missense*, que são as que mais predispõem a FEO.

TRATAMENTO

O planejamento individualizado da terapêutica deve ser feito com a participação de endocrinologista, cirurgião e, eventualmente, cardiologista e anestesista, e as decisões, partilhadas com o paciente. Reforça-se a necessidade de multidisciplinaridade.

PGL não funcionantes de cabeça e pescoço. A decisão cirúrgica deve ser ponderada considerando a velocidade de crescimento do tumor, a idade do doente, a condição médica, a localização do tumor e a morbidade associada ao tratamento.

No caso de pequenos tumores e lenta progressão, sobretudo em idosos, a atitude de vigilância é aceitável. Por outro lado, pequenos tumores em jovens permitem a remoção sem recorrência.

Na eventualidade de evidência de progressão e inexequibilidade cirúrgica, a radioterapia externa e radiocirurgia são alternativas. Antes da cirurgia ou radioterapia, deve haver o cuidado de dosar metanefrinas. Em caso de evidência de elevação de metanefrinas, a exclusão de PGL funcionante coexistente é obrigatória. Nesses casos, o tratamento médico deve anteceder qualquer intervenção. A exceção é a elevação isolada de metoxitiramina, situação em que não está documentado benefício do tratamento médico pré-operatório.

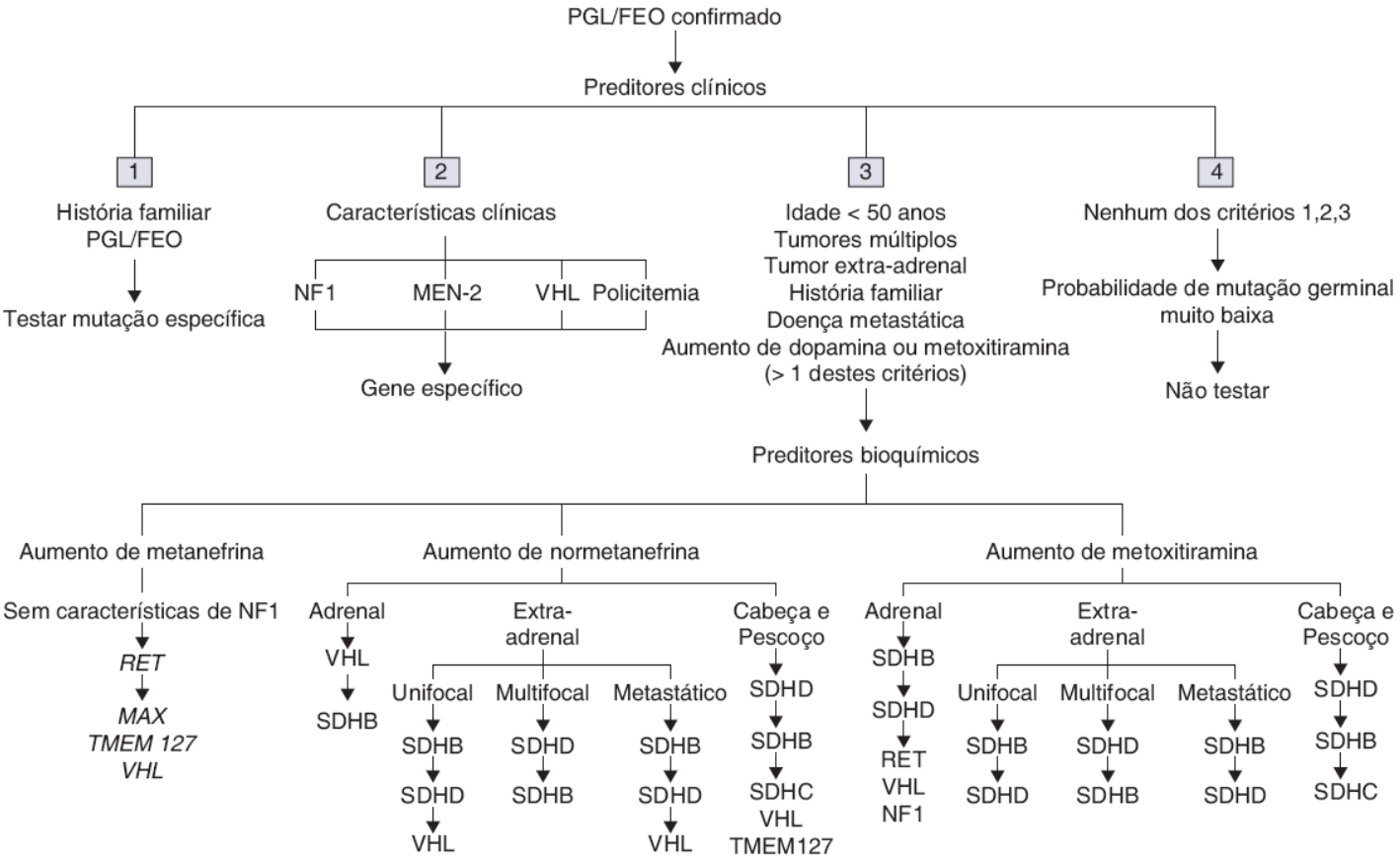


Figura 36.7 Proposta de fluxograma para rastreio genético de pacientes com paraganglioma/feocromocitoma. Adaptado de Martucci e Pacak, 2014.[11]

PGL funcionantes, independentemente da localização. A cirurgia é o tratamento de eleição, sendo recomendada a adrenalectomia por via laparoscópica na maioria dos FEO e a cirurgia aberta para aqueles > 6 cm e/ou invasivos. As diretrizes recomendam a cirurgia aberta para os PGL extra-adrenais, mas a cirurgia minimamente invasiva também pode ser usada para tumores pequenos e com localização favorável.[8,89,90] As técnicas de cirurgia minimamente invasiva incluem a abordagem laparoscópica e a cirurgia robótica. A escolha depende dos recursos e da experiência do cirurgião. A escolha entre uma cirurgia aberta e uma minimamente invasiva deve, também, atender ao potencial de malignidade do PGL.

Cada vez mais, em contexto de FEO familiar, defende-se a cirurgia poupadora do córtex, uma vez que a bilateralidade é frequente, para tentar diminuir a necessidade de glicocorticoides para a vida. Em um estudo multicêntrico, demonstrou-se que 57% dos doentes submetidos a adrenalectomia bilateral poupadora do córtex não precisaram de terapêutica com glicocorticoides.[90]

Preparação pré-operatória

Visa controlar a pressão arterial, reverter a depleção crônica de volume, controlar a frequência cardíaca, otimizar a função do miocárdio e corrigir a hiperglicemia e/ou alterações hidreletrolíticas.[21,23,29,91]

O eletrocardiograma (ECG) pode documentar hipertrofia ventricular, taquiarritmia ou isquemia. A disfunção diastólica está presente na maioria dos pacientes, enquanto a disfunção sistólica é observada em aproximadamente 10% dos casos. A cardiomiopatia hipertrófica é a cardiomiopatia mais comum, mas há casos de cardiomiopatia invertida (atípica) de Takotsubo.[92]

■ *Controle da pressão arterial*

O bloqueio alfa é o procedimento-padrão pré-operatório com o objetivo de corrigir a pressão arterial e, subsequentemente, o volume. Uma dieta rica em sal (> 5.000 mg/dia) e com reforço de líquidos, com início 3 dias após o bloqueio alfa, é também recomendada, desde que não haja insuficiência cardíaca ou renal.[8,91,92]

A administração contínua de solução fisiológica a 0,9% (1 a 2 ℓ)é iniciada na véspera da cirurgia, ao final do dia. O hematócrito é um parâmetro laboratorial que possibilita monitorar a correção da volemia. A resposta esperada é a redução do hematócrito.[8,91] Os alfabloqueadores mais usados são a fenoxibenzamina e a doxazosina.

Fenoxibenzamina. É um bloqueador alfa não seletivo (alfa 1 e alfa 2), não competitivo, de ação prolongada. Pode ser implicado na hipotensão pós-operatória refratária ao tratamento. A dose inicial é de 10 mg, 2 vezes/dia, com aumentos progressivos, podendo chegar aos 30 mg, 3 vezes/dia. Raramente há necessidade de doses superiores. O monitoramento da pressão arterial deve ser regular.[8,91]

Efeitos colaterais incluem hipotensão postural, taquicardia, cansaço, sonolência, cefaleias, diarreia, congestão nasal e ejaculação retrógrada.

A substância tem meia-vida de cerca de 24 horas; porém, como a ligação aos receptores α é não competitiva e resistente às catecolaminas endógenas, os seus efeitos vão para além desse período. Deve ser suspensa 24 a 48 horas antes da cirurgia.[8,91]

Doxazosina. É um bloqueador alfa 1 seletivo e não causa taquicardia nem sedação. Admite-se que reduza a incidência de hipotensão pós-operatória. Inicia-se com doses pequenas, de 1 a 2 mg, ao deitar, e aumenta-se progressivamente, para minimizar a hipotensão postural. Não se deve ultrapassar a dose de 32 mg/dia. A substância é bem absorvida e tem picos em torno das 2 horas. A última tomada deve ser a primeira da manhã (comumente às 6 h da manhã) em que a cirurgia será realizada.[91,93]

Outros fármacos. A α-metil-paratirosina (metirosina) é um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase, inibindo, assim, a síntese de catecolaminas. É um recurso quando as opções anteriores forem ineficazes; entretanto, é caro e não está disponível em todos os países. Inicia-se com 250 mg, 4 vezes/dia. A dose habitual de manutenção é de 2 a 3 g/dia, e a dose máxima é de 4 g. Pode cursar com efeitos extrapiramidais, de modo que não se deve associar ao haloperidol.[8,91]

O bloqueio alfa-adrenérgico inicia-se 7 a 14 dias antes da data prevista para a cirurgia. Em situações mais graves, pode ser necessário um período mais longo de tratamento.[2,8] A titulação dos alfabloqueadores poderá ser facilitada em casos selecionados, com apoio da telemedicina.[94]

Os resultados do ensaio PRESCRIPT (NCT01379898), que foi desenhado para comparar a eficácia pré-operatória da fenoxibenzamina e a da doxazosina, demonstraram efetividade sobreponível em termos de controle hemodinâmico intraoperatório, embora os doentes tratados com fenoxibenzamina precisassem mais de betabloqueadores para corrigir eventual taquicardia reflexa, mas menos agentes vasodilatadores durante a cirurgia.[95,96]

Os bloqueadores dos canais de cálcio também podem ser usados, pois inibem o influxo de cálcio induzido pela norepinefrina. A principal indicação é como adjuvantes da terapêutica com alfabloqueadores. Em monoterapia, são opção para formas de hipertensão arterial sistêmica (HAS) leve/moderada ou em caso de hipotensão ortostática grave com os alfabloqueadores.[8,91]

Tanto o nifedipino de liberação prolongada (da classe dos bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos) como o diltiazem (da classe dos benzodiazepínicos) podem ser usados. O nifedipino é administrado na dose de 30 a 60 mg/dia, 1 vez/dia. O nifedipino de liberação rápida não tem indicação e está associado a acidentes cardíacos fatais. O diltiazem está contraindicado no caso de falência ventricular com congestão pulmonar, em pacientes com infarto agudo do miocárdio e fração de ejeção < 40%, bem como nas grávidas.[2,8,91]

■ *Controle da frequência cardíaca*

A taquiarritmia pode resultar da secreção tumoral de epinefrina/dopamina ou ser reflexo do bloqueio alfa.[97] O bloqueio beta, quando necessário, só deve ser feito depois de um bloqueio alfa completo, para evitar crise hipertensiva. Além disso, devem ser rastreadas patologias do tipo da doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma. Os bloqueadores cardiosseletivos beta 1 (atenolol, bisoprolol, metoprolol) são preferíveis. A dose do atenolol varia entre 25 e 50 mg; a do bisoprolol, entre 5 e 10 mg/dia; e a do metoprolol, entre 50 e 100 mg, todos em uma única tomada diária.[2,5,91]

O labetalol, com atividades alfa e betabloqueadora, é difícil de manejar e está associado a crises hipertensivas, em virtude da razão fixa alfa/betabloqueadora de 1:5 (o ideal é 4:1). Logo, não deve ser uma opção, uma vez que pode induzir HAS paradoxal ou mesmo crise hipertensiva. Além disso, o labetalol reduz a captação do ^{123}I/^{131}I-MIBG.[2,5,91]

As evidências para a abordagem clássica pré-operatória têm sido questionadas.[96] Segundo alguns autores, a preparação de pacientes com complicações resultantes de HAS grave e mantida como insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária ou arritmias ou, ainda, nas grávidas, deve ser feita.[96,97] Já a preparação sistemática em todos os pacientes seria discutível. Eles argumentam que as crises hipertensivas intraoperatórias são, sobretudo, resultado da manipulação do tumor pelo cirurgião. Assim, manipulação cirúrgica cuidadosa, profundidade anestésica e relaxamento muscular adequados, e recurso a agentes vasoativos de ação rápida são os meios suficientes e comprovadamente eficazes para controle das crises intraoperatórias.[96,97]

■ *Avaliação da preparação pré-operatória*

A preparação habitual de 7 a 14 dias pode ser insuficiente em pacientes com cardiomiopatia ou hipertensão refratária. Os objetivos são o controle tensional e a normalização da volemia.

Classicamente, usavam-se os critérios de Roizen para avaliar a resposta terapêutica, que são:

- Registros pressóricos < 160/90 mmHg
- Hipotensão ortostática com redução da pressão sistólica de pelo menos 15%, mas sem alcançar valores < 80 mmHg
- ECG sem alterações no segmento ST ou onda T durante 2 semanas.

Esses critérios, porém, vêm sendo questionados. Embora não haja consenso, os valores mais preconizados atualmente são:

- Valores pressóricos na posição sentada < 130/80 mmHg
- Frequência cardíaca de 60 a 70 bpm, na posição sentada, e 70 a 80 bpm em ortostatismo
- A hipotensão ortostática não é necessária.

Controle da crise hipertensiva

A crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina. Em caso de taquicardia grave, o esmolol, como β1 seletivo e tendo curta duração, é uma boa opção. Tanto nicardipino como sulfato de magnésio são alternativas (Quadro 36.13).[91,98]

Pós-operatório

O monitoramento no pós-operatório é essencial. Casos particulares requerem monitoramento invasivo da pressão arterial em uma Unidade de Cuidados Intensivos, pelo menos, nas primeiras 24 horas. Ele visa à reposição adequada e segura de volume para prevenir hipotensão arterial (< 90/60 mmHg), que é a principal complicação do pós-operatório.

Quadro 36.13 Terapêutica para crise hipertensiva.

Medicação anti-hipertensiva	Mecanismo de ação	Via	Dose
Fentolamina	Bloqueadores α1 e α2 não seletivos	IV	• Dose inicial: *bolus* 5 mg • Doses adicionais, se necessário
Esmolol	Antagonista β1	IV	• Dose inicial: 0,5 a 1 mg/kg durante 1 min • Dose de manutenção: 50 a 150 µg/kg/min
Nicardipino	Bloqueador dos canais de cálcio	IV	• Dose inicial: 5 mg/h, aumento 2,5 mg/h a cada 5 min até o máximo de 15 mg/h
Sulfato de magnésio	Inibição da liberação de catecolaminas; inibição direta de receptores de catecolaminas; antagonismo do cálcio	IV	• Dose inicial: 2 a 4 g durante 5 min • Dose de manutenção: 1 a 2 g/h, dose ajustada segundo níveis de magnésio

IV: via intravenosa.

A HAS no pós-operatório pode resultar de dor, HAS essencial coexistente, retenção urinária ou sobrecarga de volume. A laqueação inadvertida da artéria renal pode ser causa de hiper-reninemia e de HAS de aparecimento *a posteriori*. Persistência de HAS pode também significar ressecção incompleta do tumor ou doença metastática.[99]

Hipoglicemia pode surgir por hiperinsulinemia de rebote após a retirada do tumor. A sintomatologia pode estar mascarada, pelo que o monitoramento regular da glicemia é aconselhado.[99]

DOENÇA METASTÁTICA

Aproximadamente 10% dos FEO e dos 15 a 35% dos PGL extra-adrenais são malignos.[5-7]Contudo, não há marcadores histológicos, genéticos ou moleculares que permitam distinguir entre doença benigna ou maligna. O diagnóstico de doença maligna depende da presença de metástases que envolvam gânglios (80%), esqueleto (71%), fígado (50%) e pulmões (50%).[100,101]

As metástases podem aparecer muitos anos após o diagnóstico do tumor primitivo.

Tem sido sugerido que a presença de alguns fatores aumenta o risco de doença metastática, a saber:

- Presença de mutação no gene *SDHB* (até 72% dos tumores associados a essas mutações são malignos)[5,101]
- PGL localizado no mediastino ou órgão de Zuckerkandl

- Tumor primitivo > 5 cm
- Idade ao diagnóstico abaixo dos 50 anos
- Níveis aumentados de metoxitiramina.

Estima-se que 30 a 40% dos pacientes com doença metastática tenham mutação germinativa no gene *SDHB*, que compromete a oxidação do succinato em fumarato. Isso provoca o acúmulo de succinato, que se comporta como oncometabólito, levando, subsequentemente, ao aumento dos fatores induzidos por hipoxia (HIF), em particular o HIFα2, e ao aumento da expressão dos seus genes-alvo, tais como *VEGF* e *PDGF*-β. Além disso, há aumento da expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose (hexoquinase 2) e genes da lactato desidrogenase (Figura 36.8).

As Figuras 36.9 e 36.10 ilustram o caso de um paciente com PGL vagal incompletamente ressecado, em que o exame histológico da peça operatória documentou um gânglio metastático e a PET/CT com ^{68}Ga-DOTA-NOC revelaria envolvimento ósseo.

Não obstante os avanços no conhecimento da entidade PGL/FEO, ainda não se dispõe de terapêutica eficaz para esses casos. Quando há evidência de doença metastática, mas não há progressão, a atitude de vigilância é uma opção. A cirurgia de redução tumoral pode ter lugar quando o controle da produção hormonal não é satisfatório com a terapêutica medicamentosa.

Para além do tratamento crônico, com um bloqueador α1-seletivo, nos tumores funcionantes, as opções têm estado limitadas ao ^{131}I-MIBG e à quimioterapia, que geralmente são ineficazes em conseguir remissão prolongada e têm toxicidade que não se pode ignorar.

O tratamento com ^{131}I-MIBG tem indicação quando a cintilografia corporal com ^{123}I-MIBG revela captação significativa. É essencial suspender fármacos como labetalol e antidepressivos tricíclicos, que podem interferir na captação da MIBG. A toxicidade é, sobretudo, hematológica.[23,99]

A quimioterapia fica reservada para doentes sem captação de ^{123}I-MIBG ou sem resposta ao ^{131}I-MIBG. O protocolo de quimioterapia que se tem revelado mais eficaz é ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina (CVD), que será, eventualmente, a primeira linha terapêutica no caso de índice proliferativo alto.[100]

A radioterapia externa pode ser utilizada para paliação de dor em contexto de metástases ósseas.[100] A terapêutica dirigida às metástases hepáticas, como crioablação, radiofrequência ou embolização, pode ser ponderada.[101]

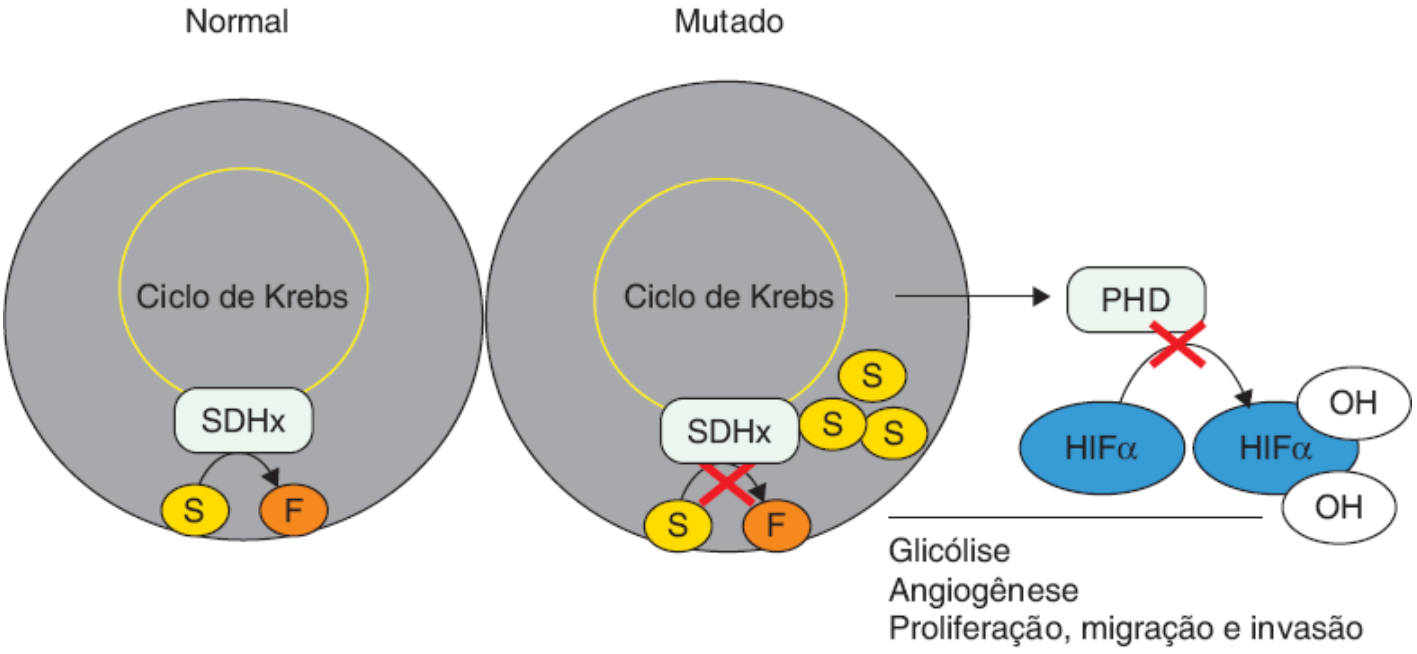


Figura 36.8 Representação esquemática. A presença de mutações *SDHx* prejudica a normal conversão de succinato em fumarato. O acúmulo de succinato (oncometabólito) desencadeia outras alterações, tais como inibição competitiva da prolil hidroxilase (PHD), levando à estabilização da HIFα. Esta, por sua vez, promove a expressão de genes que levam ao desenvolvimento do fenótipo maligno.

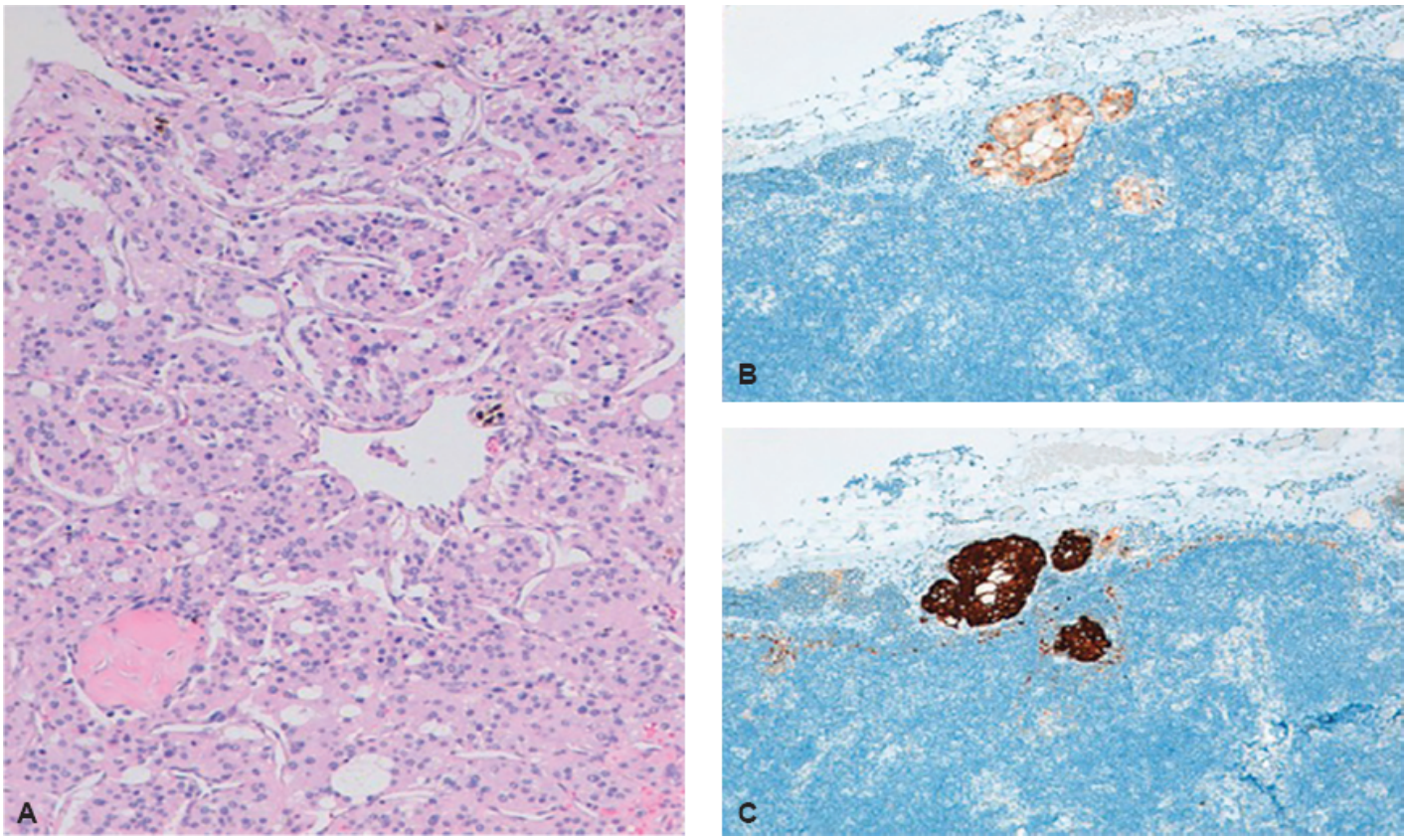


Figura 36.9 A. Paraganglioma vagal (H&E, ×200). **B.** Gânglio metastático (imuno-histoquímica positiva para cromogranina, ×100). **C.** Gânglio metastático (imuno-histoquímica positiva para sinaptofisina, ×100).

Diferentes ensaios clínicos com inibidores de tirosinoquinases, incluindo axitinibe, cabozantinibe, lenvatinibe, pazopanibe e sunitinibe, estão em curso.[102] Resultados preliminares têm documentado redução tumoral, mas também têm sido descritos eventos cardiovasculares associados. Há casos já relatados de resposta parcial por critérios RECIST e melhora da pressão arterial por redução de catecolaminas com a utilização de sunitinibe.[103]Outras opções incluem a temozolamida, que se revelou eficaz em pessoas com doença metastática e mutação do *SDHB*;[104] a associação da talidomida (tirando partido da sua ação como inibidor do *VEGF*) com a temozolamida;[105] e o recurso aos análogos da somatostatina ligados a radionuclídeo (177-Lu).[105,106]

GRUPOS PARTICULARES

Paraganglioma/feocromocitoma na gravidez

A ocorrência de PGL/FEO em gestantes é muito rara. Os sinais e sintomas são semelhantes aos observados na pré-eclâmpsia; por isso, o diagnóstico nem sempre é fácil. A hipótese deve ser colocada quando há paroxismos, labilidade ou resistência à terapêutica. A dosagem das metanefrinas fracionadas urinárias (MFU) ou, de preferência, das metanefrinas livres plasmáticas (MLP) é o teste de eleição, atendendo ao valor preditivo negativo; um valor normal praticamente exclui o diagnóstico. Deve-se atentar para o fato de que o labetalol e a α-metildopa, usados na grávida hipertensa, podem responder por resultados falso-positivos desse teste. A RM é o método de imagem indicado para confirmar o diagnóstico.[107]

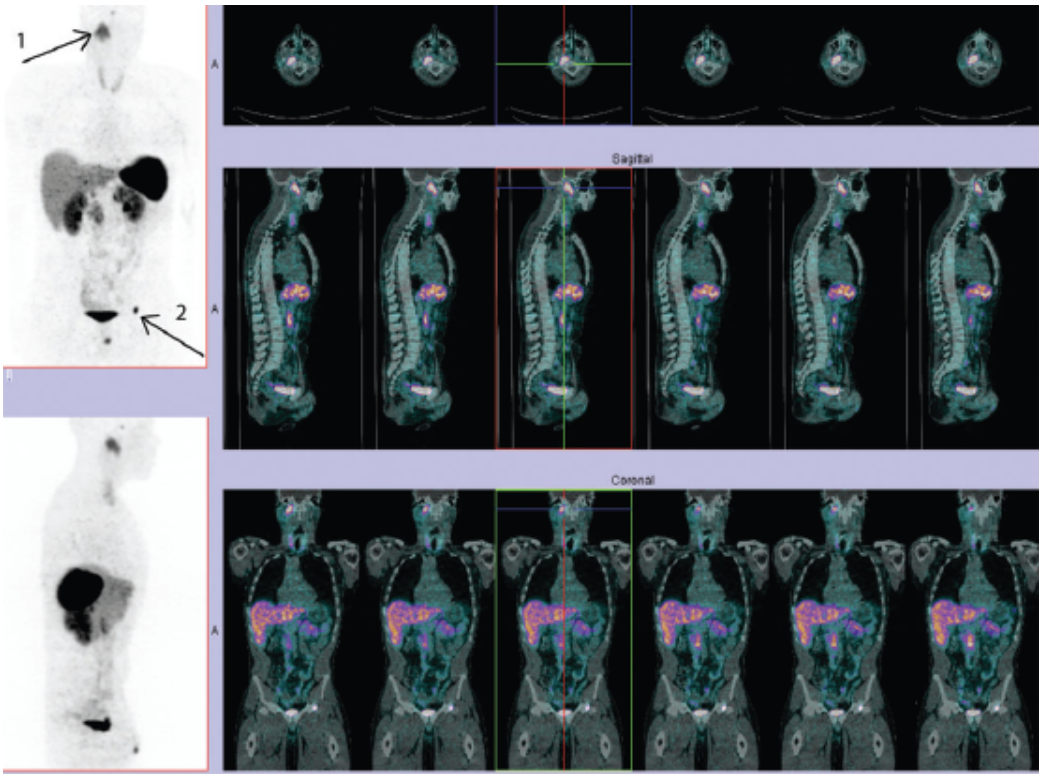


Figura 36.10 ^{68}Ga-DOTA-NOC-PET/CT de estadiamento: fixação no paraganglioma vagal e na região acetabular esquerda.

Uma questão importante é a definição da melhor época para a cirurgia. É geralmente aceito que, quando o diagnóstico é feito nas primeiras 24 semanas, se proceda à remoção cirúrgica por via laparoscópica. O segundo trimestre é o período mais seguro pelo menor risco de aborto. A preparação pré-operatória pode ser feita como fora da gravidez, incluindo uma dieta rica em sal e reforço de ingestão de líquidos 1 semana após o início do tratamento.[107]

Quando o diagnóstico é no terceiro trimestre, a remoção do tumor é retardada até a maturidade fetal, mantendo-se o tratamento medicamentoso. O mais consensual é a cesariana depois de alcançada a maturidade, seguida da exérese tumoral em um segundo tempo; no entanto, há quem defenda as duas intervenções ao mesmo tempo.[107]

A fenoxibenzamina tem-se revelado segura para o feto. No entanto, ela atravessa a barreira placentária e pode causar hipotensão e depressão respiratória nas primeiras 48 horas pós-parto, de modo que o monitoramento nesse período é mandatório. A amamentação nas mulheres que recebem fenoxibenzamina não esta recomendada.

O sulfato de magnésio é considerado um fármaco de primeira linha para o controle da HAS intraoperatória na grávida. A dose preconizada é de 4 g em 250 mℓ de dextrose a 5%, administrados a um ritmo que não ultrapasse 3 mℓ/min.[101]

Paraganglioma/feocromocitoma na criança

Cerca de 20% dos PGL/FEO são diagnosticados em crianças e majoritariamente sintomáticos.[20] Estão descritos casos de cardiomiopatia grave nessa faixa etária.

Os princípios gerais do tratamento são os mesmos que no adulto, com ajuste de doses em função do peso. No Quadro 36.14, apresenta-se um resumo.

Paraganglioma/feocromocitoma no idoso

Admite-se que, no idoso, o FEO possa ser mais frequentemente silencioso. A modificação do metabolismo das catecolaminas com a idade e a alteração de receptores nos órgãos-alvo também depende da idade, podendo contribuir para formas mais sutis. Por outro lado, a presença de comorbidades cardíacas, renais e neurológicas pode ser um desafio ao diagnóstico e deve ser considerada quando se faz a correção da volemia, para não introduzir iatrogenia. A recuperação pós-operatória pode ser mais lenta e complicada.[108]

MONITORAMENTO DOS PACIENTES OPERADOS

O objetivo do monitoramento é a detecção de recorrência local e/ou metastática e do aparecimento de outros tumores.

Os FEO esporádicos, sem fatores de risco, têm baixo nível de recorrência, e a vigilância pode não ser tão apertada, preconizando-se que seja de, pelo menos, 10 anos.[109] Todos os outros casos se beneficiam de monitoramento ao longo da vida. O rigor dessa vigilância deve considerar critérios genéticos e clínicos.[23,110] Em geral, os pacientes devem ser avaliados 2 a 6 semanas

depois da cirurgia e manter vigilância clínica e laboratorial regular e imagiológica adaptada ao nível de risco. A RM poupa o doente da exposição à radiação.[23,110]

Quadro 36.14 Preparação pré-operatória na criança.

Fármaco	Dose inicial	Dose de manutenção
Fenoxibenzamina	0,2 mg/kg/dia (máx. 10 mg/dose)	Aumentar 0,2 mg/kg/dia a cada 4 dias até 0,4 a 1,2 mg/kg/dia de 6/6 h ou 8/8 h (máx. 2 a 4 mg/kg/dia)
Doxazosina	1 a 2 mg/dia	Aumentar até 4 a 16 mg/dia (1 ou 2 tomadas)
Atenolol	0,5 a 1 mg/kg/dia (1 ou 2 tomadas)	2 mg/kg/dia até 100 mg/dia (1 ou 2 tomadas)
Metirosina	20 mg/kg/dia (em 4 tomadas)	Aumentar, conforme a necessidade, até 60 mg/kg/dia (em 4 tomadas)

O monitoramento bioquímico é feito anualmente por meio da dosagem plasmática ou urinária das metanefrinas e, em casos selecionados, metoxitiramina. É aconselhada a dosagem da CgA no caso dos doentes com perfil pré-operatório negativo para metanefrinas e metoxitiramina.

NOVAS PERSPECTIVAS E DESAFIOS

Os grandes avanços que se têm feito em nível de conhecimento das bases moleculares dos PGL/FEO e a expectativa do desenvolvimento de fármacos dirigidos a defeitos específicos levam à admissão da possibilidade de que, em um futuro próximo, seja possível um tratamento personalizado e mais eficaz, sobretudo para a doença metastática.

A identificação de marcadores que facilitem o monitoramento dos portadores assintomáticos de mutação do *SDHx* é também um desafio. Estudo recente sugere que o perfil metabólico da urina dos portadores de mutação com tumores é diferente do perfil dos portadores assintomáticos.[111] Admite-se que as diferenças sejam o reflexo das alterações do metabolismo energético mitocondrial. Portanto, são necessários mais estudos e maiores séries para definir a aplicabilidade desses achados na prática clínica.

Resumo

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros que surgem no sistema nervoso simpático ou parassimpático. Os paragangliomas simpáticos são encontrados principalmente na medula adrenal (designados feocromocitomas), mas também podem ter uma localização torácica, abdominal ou pélvica. Os paragangliomas parassimpáticos geralmente estão localizados na cabeça ou no pescoço. O conhecimento sobre as formas familiares dos paragangliomas melhorou muito nos últimos anos. Além dos genes envolvidos nas formas sindrômicas clássicas: gene *VHL* (von Hippel-Lindau), gene *RET* (Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2) e gene *NF1* (Neurofibromatose tipo 1), 10 novos genes foram até agora implicados na ocorrência de paragangliomas/feocromocitomas: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHDS*, *DHAF2*, *TMEM127*, *MAX*, *EGLN1*, *HIF2A* e *KIF1B*. Atualmente, é aceito que cerca de 35% dos casos de paragangliomas em adultos são devidos a mutações germinativas em um desses genes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weltgesundheitsorganisation, Lloyd RV, Osamura RY et al. (eds.). WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Alrezk R, Suarez A, Tena I et al. Update of pheochromocytoma syndromes: genetics, biochemical evaluation, and imaging. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:515.
3. Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: genetics, diagnosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2016; 30:135-50.
4. Vicha V, Zdenek Musil Z, Pacak K. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: new advances and future treatment options. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013; 20:186-219.
5. Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. Int J Endocrinol. 2014; 2014:794187.

6. Karasek D, Shad U, Frysak Z et al. An update on the genetics of pheochromocytoma. J Hum Hypertens. 2013; 27:141-7.
7. Classics in oncology. A case of bilateral completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis: Felix Fränkel, 1886. CA Cancer J Clin. 1984; 34:93-106.
8. Bausch B, Tischler AS, Schmid KW et al. Max Schottelius: pioneer in pheochromocytoma. J Endocr Soc. 2017; 1:957-64.
9. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med. 2019; 381:552-65.
10. Neumann HPH, Vortmeyer A, Schmidt D et al. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2007; 357:1311-5.
11. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. Curr Probl Cancer. 2014; 38:7-41.
12. Chen H, Sippel RS, Pacak K. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma & medullary thyroid cancer. Pancreas. 2010; 39:775-83.
13. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD et al. Phaeochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. Austr New Zeal J Med. 2000; 30:648-52.
14. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin Proc. 1981; 56:354-60.
15. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review. European Journal of Internal Medicine. 2018; 51:68-73.
16. Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. Hypertens Res. 2004; 27:193-202.
17. Neumann HP, Young WF, Krauss T et al. 65 years of the double helix: genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. Endocr Relat Cancer. 2018; 25:T201-19.
18. Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. Endocr Pract. 2000; 6:249-52.
19. Svenja Nölting S, Martin Ullrich M, Jens Pietzsch J et at. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: a guide for the practicing clinician in the era of precision medicine. Cancers (Basel). 2019; 1:1505.
20. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. Endocr Rev. 2017; 38:489-515.
21. Bausch B, Wellner U, Bausch D et al. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. Endocr Relat Cancer. 2014; 21:17-25.
22. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocr Rev. 2003; 24:539-53.
23. Grossman A, Pacak K, Sawka A et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? Ann N Y Acad Sci. 2006; 1073:332-47.
24. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1915-42.
25. Bouloux PMG, Fakeeh M. Investigation of pheocromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43:657-64.
26. Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Manelli M et al.; on behalf of the European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Phaeochromocytoma, new genes and screening strategies. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65:699-705.
27. Fitzgerald PA. Adrenal medulla and paraganglia. In: Gardner DG, Shoback D (ed.). Greenspan's basic & clinical endocrinology. 9. ed. New York: McGraw Hill Co; 2011. p. 345-93.
28. O'Riordan DS, Young WF Jr, Grant CS et al. Clinical spectrum and outcome of functional extra-adrenal paraganglioma. World J Surg. 1996; 20:916-21.
29. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004; 25:309-40.
30. Manelli M, Lenders JWM, Pacak K et al. Subclinical phaeochromocytoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26:507-15.
31. Bravo EL, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993; 22:329-41.
32. Fitzgerald PA. Medulla and paraganglia. In: Gardner DG e Shoback D, editors. Greenspan´s Basic & Clinical Endocrinology, 10th edition, 2019, p.359-412.
33. Sambaziotis D, Kontogeorgos G, Kovacs K et al. Intrasellar paraganglioma presenting as nonfunctioning pituitary adenoma. Arch Pathol Lab Med. 1999; 123:429-32.
34. Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. Curr Hypertens Rep. 2014; 16:442.
35. Olson SW, Deal LE, Piesman M. Epinephrine-secreting pheochromocytoma presenting with cardiogenic shock and profound hypocalcemia. Ann Intern Med. 2004; 140:849-51.
36. Kobal SL, Paran E, Jamali A et al. Pheochromocytoma: cyclic attacks of hypertension alternating with hypotension. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008; 5:53-7.
37. van Duinen N, Steenvoorden D, Kema IP et al. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:209-14.
38. Bissada NK, Safwat AS, Seyam RM et al. Pheochromocytoma in children and adolescents: a clinical spectrum. J Pediatr Surg. 2008; 43:540-3.
39. Ludwig AD, Feig DI, Brandt ML et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. Am J Surg. 2007; 194:792-6; discussion 796-7.
40. Brenner N, Kopetschke R, Ventz M et al. Cushing's syndrome due to ACTH-secreting pheochromocytoma. Can J Urol. 2008; 15:3924-7.
41. Beilan JA, Lawton A, Hajdenberg J et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature. BMC Urol. 2013; 13:22.
42. Sankhla S, Khan GM. Cauda equina paraganglioma presenting with intracranial hypertension: case report and review of the literature. Neurol India. 2004; 52:24.
43. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA. 2002; 287:1427-34.
44. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG et al. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4602-8.
45. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2656-66.

46. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:553-8.
47. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma – the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:4533-9.
48. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F et al. The role of chromogranin A in the management of patients with phaeochromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65:287-93.
49. Bílek R, Vlček P, Šafařík L et al. Chromogranin A in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. Cancers (Basel). 2019; 11:586.
50. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. Arch Med Sci. 2016; 12:1-9.
51. Khan MF, Datta S, Chisti MM et al. Cardiac paraganglioma: clinical presentation, diagnostic approach and factors affecting short and long-term outcomes. Int J Cardiol 2013; 166:315-20.
52. Corssmit EP, Romijn JA. Clinical management of paragangliomas. Eur J Endocrinol. 2014; 171:R231-243.
53. Buitenwerf E, Berends AMA, van Asselt ADI et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to exclude pheochromocytoma: a systematic review, meta-analysis, and cost analysis. Mayo Clin Proc. 2019; 94:2040-52.
54. Ctvrtlik F, Tudos Z, Szasz P et al. Characteristic CT features of pheochromocytomas – probability model calculation tool based on a multicentric study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2019; 163:212-9.
55. Ilias I, Sahdev A, Reznek RH et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocr Relat Cancer. 2007; 14:587-99.
56. Hoegerle S, Nitzsche E, Altehoefer C et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET – initial results. Radiology. 2002; 222:507-12.
57. Bugalho MJ, Montalvão P, Domingues R et al. Clinical usefulness of 68 Ga-DOTA-NOC PET/CT in staging a vagal paraganglioma associated with a novel SDHB mutation. BMJ Case Rep. 2016; 2016.
58. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 46:2112-37.
59. Tsang VH, Tacon LJ, Learoyd DL et al. Pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2. Recent Results Cancer Res. 2015; 204:157-78.
60. Moodley S, Weber F, Mulligan LM. The evolving clinical, genetic and therapeutic landscape of multiple endocrine neoplasia type 2. Endocr Relat Cancer. 2018; 25:E1-4.
61. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:213-20.
62. Castinetti F, Maia AL, Peczkowska M et al. The penetrance of MEN-2 pheochromocytoma is not only determined by RET mutations. Endocr Relat Cancer. 2017; 24:L63-7.
63. Binderup MLM, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E et al. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. J Med Genet. 2017; 54:11-8.
64. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002; 346:1459-66.
65. Benn DE, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. 15 years of paraganglioma: clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. Endocr Relat Cancer. 2015; 22:T91-103.
66. García-Romero MT, Parkin P, Lara-Corrales I. Mosaic neurofibromatosis type 1: a systematic review. Pediatr Dermatol. 2016; 33:9-17.
67. Cardot-Bauters C, Carnaille B, Aubert S et al. A full phenotype of paraganglioma linked to a germline SDHB mosaic mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:3362-6.
68. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. J Intern Med. 2009; 266:43-52.
69. O'Toole SM, Dénes J, Robledo M et al. 15 years of paraganglioma: the association of pituitary adenomas and phaeochromocytomas or paragangliomas. Endocr Relat Cancer. 2015; 22:T105-122.
70. Xekouki P, Szarek E, Bullova P et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3 PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E710-9.
71. Bugalho MJ, Silva AL, Domingues R. Coexistence of paraganglioma/pheochromocytoma and papillary thyroid carcinoma: a four-case series analysis. Fam Cancer. 2015; 14:603-7.
72. Papathomas TG, Gaal J, Corssmit EPM et al. Non-pheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) tumors in patients with succinate dehydrogenase-related PCC-PGL syndromes: a clinicopathological and molecular analysis. Eur J Endocrinol. 2014; 170:1-12.
73. Jiang S, Dahia PLM. Minireview: the busy road to pheochromocytomas and paragangliomas has a new member, TMEM127. Endocrinology. 2011; 152:2133-40.
74. Daly AF, Castermans E, Oudijk L et al. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. Endocr Relat Cancer. 2018; 25:L37-42.
75. Roszko KL, Blouch E, Blake M et al. Case report of a prolactinoma in a patient with a novel MAX mutation and bilateral pheochromocytomas. J Endocr Soc. 2017; 1:1401-7.
76. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Cancer Res. 2012; 18:2828-37.
77. Clark GR, Sciacovelli M, Gaude E et al. Germline FH mutations presenting with pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:E2046-50.
78. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. Hum Mol Genet. 2014; 23:2440-6.
79. Benn DE, Zhu Y, Andrews KA et al. Bayesian approach to determining penetrance of pathogenic SDH variants. J Med Genet. 2018; 55:729-34.
80. NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N et al. Consensus statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13:233-47.
81. Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. Int J Endocrinol. 2014; 2014:794187.
82. Hensen EF, van Duinen N, Jansen JC et al. High prevalence of founder mutations of the succinate dehydrogenase genes in the Netherlands. Clin Genet. 2012; 81:284-8.

83. Janecke AR, Willett-Brozick JE, Karas C et al. Identification of a 4.9-kilo base-pair Alu-mediated founder SDHD deletion in two extended paraganglioma families from Austria. J Hum Genet. 2010; 55:182-5.
84. Cascón A, Pita G, Burnichon N et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1701-5.
85. Martins RG, Nunes JB, Máximo V et al. A founder SDHB mutation in Portuguese paraganglioma patients. Endocr Relat Cancer. 2013; 20:L23-26.
86. Bayley J-P, Weiss MM, Grimbergen A et al. Molecular characterization of novel germline deletions affecting SDHD and SDHC in pheochromocytoma and paraganglioma patients. Endocr Relat Cancer. 2009; 16:929-37.
87. Muth A, Crona J, Gimm O et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. J Intern Med. 2019; 285:187-204.
88. Fagundes GFC, Petenuci J, Lourenco DM et al. New insights into pheochromocytoma surveillance of young patients with VHL missense mutations. J Endocr Soc. 2019; 3:1682-92.
89. Aufforth RD, Ramakant P, Sadowski SM et al. Pheochromocytoma screening initiation and frequency in von Hippel-Lindau syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:4498-504.
90. Wiseman D, Lakis ME, Nilubol N. Precision surgery for pheochromocytomas and paragangliomas. Horm Metab Res. 2019; 51:470-82.
91. Castinetti F, Qi XP, Walz MK et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. Lancet Oncol. 2014; 15:648-55.
92. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4069-79.
93. Takekoshi K, Satoh F, Tanabe A et al. Correlation between urinary fractionated metanephrines in 24-hour and spot urine samples for evaluating the therapeutic effect of metyrosine: a subanalysis of a multicenter, open-label phase I/II study. Endocr J. 2019; 66:1063-72.
94. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers HJLM et al. Efficacy of α-blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection – a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:2381-91.
95. Heslin MJ, Liles JS, Moctezuma-Velázquez P. The use of telemedicine in the preoperative management of pheochromocytoma saves resources. Mhealth. 2019; 5:27.
96. Buitenwerf E, Osinga T, Timmers H et al. Randomized trial comparing phenoxybenzamine and doxazosine for preoperative treatment of patients with a pheochromocytoma (PRESCRIPT). EJEA. 2018;56:OC7.5.
97. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A et al. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal – time for a reappraisal? Eur J Endocrinol. 2011; 165:365-73.
98. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF et al. Perioperative α-receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: an observational case series. Br J Anaesth. 2017; 118:182-9.
99. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG et al. Phaeochromocytoma [corrected] crisis. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80:13-22.
100. Mamilla D, Araque KA, Brofferio A et al. Postoperative management in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. Cancers (Basel). 2019; 11.
101. Baudin E, Habra MA, Deschamps F et al. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2014; 171:R111-22.
102. Harari A, Inabnet WB., III Malignant pheochromocytoma: a review. Am J Surg. 2011;201:700-8.
103. Toledo R, Jimenez C. Recent advances in the management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma: focus on tyrosine kinase and hypoxia-inducible factor inhibitors. F1000Res. 2018; 7.
104. Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:4040-50.
105. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. Int J Cancer. 2014; 135:2711-20.
106. Adjallé R, Plouin PF, Pacak K et al. Treatment of malignant pheochromocytoma. Horm Metab Res. 2009; 41:687-96.
107. Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using 177 Lu-DOTATATE. Eur J Endocrinol. 2019; 181:45-53.
108. Lenders JWM. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. Eur J Endocrinol. 2012; 166:143-50.
109. Srougi V, Chambo JL, Tanno FY et al. Presentation and surgery outcomes in elderly with pheocromocytoma: a comparative analysis with young patients. Int Braz J Urol. 2016; 42:671-7.
110. Därr R, Lenders JWM, Hofbauer LC et al. Pheochromocytoma – update on disease management. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012; 3:11-26.
111. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2016; 174:G1-10.
112. Martins RG, Gonçalves LG, Cunha N et al. Metabolomic urine profile: searching for new biomarkers of SDHx-associated pheochromocytomas and paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:5467-77.

37

Manejo do Carcinoma do Córtex Adrenal

Amanda Meneses Ferreira Lacombe • Maria Candida Barisson Villares Fragoso

INTRODUÇÃO

O carcinoma do córtex adrenal (CCA) é uma neoplasia maligna rara e extremamente agressiva, com uma incidência de 0,5 a 2 casos por milhão de adultos por ano.[1,2] Nos EUA, cerca de 25 novos casos de CCA ocorrem por ano no grupo pediátrico e constituem cerca de 0,2% de todos os tumores malignos nas crianças.[3] As regiões Sul e Sudeste do Brasil destacam-se por uma incidência elevada de tumor adrenal pediátrico, 10 a 15 vezes maior que a de outras regiões ao redor do mundo. Isto ocorre devido à alta prevalência de uma variante alélica patogênica germinativa específica no gene *TP53*, a pR337H.[1,4] O CCA pode ocorrer em qualquer idade, no entanto, dois picos de incidência são bem definidos na literatura: na primeira década de vida, acometendo crianças, e na quarta e quinta décadas de vida.[5,6] Em diversas séries publicadas, observa-se uma discreta predominância do sexo feminino em ambos os grupos, pediátrico e adulto.[2]

A síndrome virilizante é a apresentação clínica mais comum entre as crianças com tumor adrenocortical. Sinais e sintomas isolados de síndrome de Cushing são infrequentes, podendo estes ocorrerem, eventualmente, em associação com manifestações decorrentes do excesso de andrógenos, caracterizando um quadro clínico de puberdade precoce periférica neste grupo de pacientes.[7] Nos adultos, as manifestações clínicas mais comuns originam-se da secreção abundante de cortisol. Alguns pacientes apresentam cortisol e andrógenos em grande quantidade, desenvolvendo uma síndrome mista (síndrome de Cushing e síndrome virilizante). O excesso isolado de andrógenos é pouco comum nos adultos e o de estrógenos e/ou aldosterona é infrequente.[8,9] Em alguns casos, não há níveis hormonais elevados identificados pelas avaliações clínica e hormonal habituais; entretanto, com a utilização de métodos mais sensíveis, como a espectrometria de massas, é possível identificar altas concentrações de precursores da esteroidogênese adrenal.[10]

Os pacientes com tumores aparentemente não funcionantes podem apresentar-se com sintomas decorrentes do efeito de massa do tumor, como dor abdominal, náuseas, vômitos, sensação de saciedade precoce e dorsalgia ou dor lombar. Mais raramente, o CCA pode ser diagnosticado como achado incidental aos exames de imagem realizados com outro objetivo que não a avaliação da glândula adrenal.[11,12] No entanto, é importante reforçar que a probabilidade de um incidentaloma adrenal tratar-se de um CCA é pequena; o CCA representa apenas 8% de todos os incidentalomas adrenais.[13]

A maioria dos CCA ocorre de forma esporádica, mas uma parcela dos casos ocorre no contexto de síndromes genéticas, as quais conferem uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento do CCA.[14] As síndromes hereditárias mais comumente relacionadas ao CCA são: síndrome de Li-Fraumeni (LFS), síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW), síndrome de Lynch e neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1) (Quadro 37.1).

PATOGÊNESE MOLECULAR E TUMORIGÊNESE ADRENOCORTICAL

Um dos mecanismos moleculares mais estudados na tumorigênese dos tumores do córtex adrenal é a hiperexpressão do fator de crescimento semelhante à insulina-2 (IGF-2). O IGF-2 é um potente estimulador do crescimento *in vitro* de linhagens celulares de carcinoma do córtex adrenal.[15] O gene *IGF2* está localizado no cromossomo 11p15 e codifica um fator de crescimento que se expressa unicamente através do alelo paterno herdado, enquanto o alelo materno sofre silenciamento. Alterações genéticas ou epigenéticas na região 11p15 podem alterar a expressão dos genes *CDKN1C*, *IGF2* e *H19* (estruturalmente organizados em um *cluster*), aumentando a do *IGF2* e inativando os

genes *CDKN1C* e *H19* (regulador negativo do ciclo celular e repressor transcricional do *IGF2*, respectivamente), como acontece nos pacientes com a BWS.[16] Estudos envolvendo o perfil de expressão gênica (*microarray*) dos tumores do córtex adrenal demonstraram que o *IGF2* representa o transcrito mais hiperexpresso em carcinomas diagnosticados em adultos quando comparados aos adenomas.[17] Esses achados foram confirmados na nossa casuística, com maior expressão do *IGF2* nos carcinomas do córtex adrenal de adultos em relação aos adenomas. No grupo pediátrico, a hiperexpressão do *IGF2* foi identificada em ambos os tumores, clinicamente benignos e malignos.[18]

Quadro 37.1 Síndromes hereditárias associadas ao carcinoma do córtex adrenal (CCA).[14]

Síndrome	Prevalência em pacientes com CCA	Prevalência na população geral	Gene	Outros fenótipos
Li-Fraumeni	Comum (3 a 7% dos adultos; 50 a 80% das crianças)	1:2.000 a 1:5000 (Europa e EUA) Prevalência de 0,3% para a mutação germinativa p.R337H do *TP53* nas regiões Sul e Sudeste do Brasil	*TP53*	Sarcoma, tumor de plexo coroide, câncer de mama precoce, leucemia, linfoma
MEN-1	Rara (1 a 2% dos adultos)	1:30.000	*MEN1*	Tumores neuroendócrinos do intestino delgado, tumores hipofisários, hiperplasia das paratireoides, colagenomas, angiofibromas, adenoma/hiperplasia adrenal
Lynch	3% dos adultos	1:440	*MSH2, MSH6, MLH1, PMS2*	Câncer colorretal, câncer endometrial, câncer de ovário, câncer pancreático, tumor cerebral
Beckwith-Wiedemann	Muito rara (apenas em crianças)	1:13.000	*IGF2, CDKN1C*	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, macrossomia, adenoma de adrenal, cisto de adrenal, hemi-hipertrofia, macroglossia, onfalocele
Polipose adenomatosa familiar	Muito rara (< 1%)	1:30.000	*APC*	Pólipos intestinais, câncer de cólon, carcinoma duodenal, câncer de tireoide,

				tumores desmoides, adenoma de adrenal, dentes supranumerários, hipertrofia congênita da retina, osteoma, cistos epidermoides
Neurofibromatose tipo 1	Muito rara (< 1%)	1:3.000	*NF1*	Feocromocitoma, manchas café com leite, neurofibromas, glioma óptico, nódulos de Lisch, anormalidades esqueléticas
Complexo de Carney	Muito rara (relatos de casos)	Cerca de 700 pacientes relatados na literatura	*PRKAR1A*	Doença nodular pigmentosa primária das glândulas adrenais, tumores de células de Sertoli, adenoma de tireoide, mixoma, adenoma hipofisário secretor de GH

MEN-1: neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

O CCA representa a manifestação menos comum (3 a 10%) dos pacientes com LFS, caracterizada pelo desenvolvimento precoce de vários tipos de tumores, como os cerebrais e hematológicos, as neoplasias de mama e os sarcomas (de partes moles, ósseo).[19] Em 70% dos casos dessa síndrome, é possível identificar uma mutação germinativa no gene *TP53* herdada de forma autossômica dominante. A mutação germinativa p.R337H, de elevada prevalência nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (0,3%), foi encontrada em 78% das crianças e 13% dos adultos com carcinoma cortical esporádico na nossa casuística.[20] Estima-se que cerca de 300 mil pessoas tenham a síndrome no Brasil.[20] Variantes alélicas patogênicas somáticas do *TP53* foram observadas em 20 a 27% dos CCA esporádicos, mas representam um evento tardio do processo da perda da diferenciação celular e associam-se a tumores maiores e doença mais avançada.[14,21]

DIAGNÓSTICO

Exames laboratoriais

Em 2005, a Rede Europeia para o Estudo dos Tumores Adrenais (ENS@T) sugeriu uma avaliação laboratorial pré-operatória a ser realizada em todos os pacientes com suspeita de CCA (www.ensat.org), a qual foi reforçada recentemente.[2,22] Os exames a serem solicitados encontram-se no Quadro 37.2. É importante reforçar que a avaliação das catecolaminas deve sempre ser realizada a fim de excluir o diagnóstico de feocromocitoma, uma vez que as características radiológicas não diferenciam esta condição do CCA com segurança.

A avaliação hormonal detalhada desses pacientes é importante, visto que o diagnóstico de excesso de esteroides estabelece a origem adrenocortical do tumor e qualquer evidência de cossecreção de esteroides diferentes aumenta a probabilidade de se estar diante de um CCA.[2]Ainda, se não diagnosticada, a secreção autônoma de cortisol pode levar à insuficiência adrenal secundária após a ressecção completa da lesão, e o padrão hormonal pré-operatório pode ser útil como um marcador tumoral no acompanhamento pós-operatório, facilitando a detecção de recorrências.[9,22]

Quadro 37.2 Investigação laboratorial de pacientes com suspeita clínica de carcinoma do córtex adrenal.[2]

Excesso de glicocorticoides

- Teste de supressão com dexametasona 1 mg *overnight* ou cortisol livre urinário 24 h
- ACTH basal (plasmático)

Esteroides sexuais e precursores de esteroides

- DHEAS (sérico)
- 17-OH-progesterona (sérico)
- Androstenediona (sérico)
- Testosterona (sérico, apenas em mulheres)
- 17-β-estradiol (sérico, apenas em homens ou mulheres na pós-menopausa)
- 11-desoxicortisol

Excesso de mineralocorticoides

- Potássio (sérico)
- Relação aldosterona/renina (apenas em pacientes com HAS e/ou hipocalemia)

Exclusão de feocromocitoma

- Catecolaminas ou metanefrinas urinárias 24 h
- Metanefrinas plasmáticas

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; DHEAS: sulfato de deidroepiandrosterona; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

A secreção hormonal autônoma pode manifestar-se em 80% dos pacientes e, com a introdução recente da análise metabolômica dos esteroides urinários, talvez esse número possa ser ainda maior.[1]

Exames de imagem

Os exames de imagem atualmente disponíveis fornecem informações importantes em relação ao potencial de malignidade de uma massa adrenal. Porém, na ausência de doença metastática, algumas incertezas podem ainda existir antes da ressecção cirúrgica.[23] O Quadro 37.3 exemplifica as principais diferenças entre o adenoma do córtex adrenal e o CCA e outras condições e patologias frequentes que se apresentam como massas adrenais.

A maioria dos CCA são lesões grandes (média de 10 cm no maior diâmetro ao diagnóstico), heterogêneas, com margens irregulares, comumente apresentam calcificações e captação irregular do contraste pelos seus componentes sólidos.[9]

À tomografia computadorizada (TC), uma lesão adrenal com densidade pré-contraste superior que 10 unidades Hounsfield (HU), indicando um baixo conteúdo lipídico, associada a um *washout* absoluto do contraste inferior a 40 a 50%, apresenta uma maior probabilidade de corresponder a um CCA. Em geral, os CCA apresentam uma densidade pré-contraste acima de 30 HU. A invasão local de tecidos adjacentes, principalmente da veia cava inferior, assim como de linfonodos, é outro achado que torna o diagnóstico de CCA muito provável.[9]

A ressonância magnética (RM) com gadolínio e com a técnica *chemical shift* é igualmente eficaz em caracterizar lesões adrenais e diferenciá-las entre provavelmente benignas e provavelmente malignas. A RM parece ser superior à TC na avaliação de invasão vascular.[23]

A tomografia por emissão de prótons (PET) utilizando a ^{18}F-fluordesoxiglicose (^{18}F-FDG), principalmente quando combinada à TC, é de grande utilidade diante da suspeita de CCA. A alta captação de ^{18}F-FDG é sugestiva de malignidade. No entanto, deve-se sempre considerar que lesões benignas funcionantes e feocromocitomas também podem apresentar aumento do metabolismo glicolítico e, portanto, hipercaptação de FDG.[5] A Figura 37.1 exemplifica as características radiológicas do CCA na TC, na RM e no ^{18}F-FDG-PET/CT.

Nos casos em que a suspeita de um CCA é alta, indica-se a realização de TC de tórax, além de TC ou RM de abdome e pelve, uma vez que o resultado desses exames pode vir a modificar a decisão terapêutica do paciente. O objetivo da realização destes exames é avaliar a extensão locorregional do tumor e descartar metástases, as quais mais comumente acometem o fígado e os pulmões. Exames de imagem adicionais, como RM de encéfalo e cintilografia óssea, devem ser solicitados apenas se o paciente apresentar sintomas que elevem a suspeição clínica de acometimento desses sítios, uma vez que metástases cerebrais e ósseas são raras, principalmente em pacientes sem evidência de acometimento secundário de sítios mais comuns, como fígado e pulmões.[6-9]

Avaliação histopatológica

A avaliação histopatológica é determinante para o diagnóstico final do CCA[6] e deve ser realizada por um ou mais patologistas com grande experiência nessa neoplasia. Uma vez que o CCA pode ser não secretor, a determinação da origem adrenocortical do tumor é a primeira etapa desta avaliação. Esta etapa é realizada pela técnica de imuno-histoquímica, na qual imunorreatividade presente para Melan-A, fator esteroidogênico 1 (SF1) e inibina confirma a origem adrenocortical da lesão. Em contraste, imunorreatividade positiva para cromogranina A afasta essa origem. A segunda etapa consiste na avaliação de diversos parâmetros macroscópicos (peso do tumor, hemorragia e integridade da cápsula tumoral) e microscópicos com o objetivo de diferenciar tumores benignos de malignos.[5]

Vários sistemas foram propostos para definir malignidade do ponto de vista microscópico dentre os tumores adrenocorticais, sendo o sistema proposto por Weiss, em 1984, o mais validado para esse fim e o mais utilizado.[5] Nesse sistema, há nove parâmetros histopatológicos: três relacionados à estrutura do tumor (presença de necrose, arquitetura difusa e percentual de células claras), três relacionados à estrutura celular (mitoses atípicas, número de mitoses e atipia nuclear) e três relacionados à invasão (invasão vascular, invasão sinusoidal e invasão capsular) (Quadro 37.4). Em 2002, o sistema de Weiss foi modificado, excluindo-se quatro parâmetros do sistema original que se mostraram mais subjetivos e de difícil interpretação e aplicando-se um maior peso (peso 2) aos parâmetros associados a um comportamento mais agressivo (Quadro 37.5). Considerando-se o escore de Weiss original ou modificado, um tumor do córtex adrenal nos pacientes adultos é definido como carcinoma quando pontua em pelo menos três critérios.[24] O índice mitótico elevado e a presença de mitoses atípicas estão relacionados a uma pior evolução da doença.[25]

Quadro 37.3 Características radiológicas à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância magnética (RM) das principais lesões tumorais que acometem a glândula adrenal.

Lesões	Características	TC	RM
Adenoma	Lesões habitualmente < 4 cm, homogêneas e bem definidas	Densidade < 10 HU na TC sem contraste e < 35 HU 10 a 15 min após a injeção do contraste IV; clareamento (*washout*) absoluto > 50 a 60% 10 a 15 min após a injeção do contraste	Isossinal em T2 e perda de sinal > 30% na sequência fora de fase
Carcinoma (CCA)	Lesões geralmente > 6 cm, heterogêneas e irregulares	Densidade > 10 HU na TC sem contraste; densidade > 35 HU 10 a 15 min após a injeção do contraste IV; clareamento (*washout*) absoluto < 50% 15 min após a injeção do contraste IV; calcificações e hemorragia podem ocorrer	Hipersinal em T2 e perda de sinal < 30% na sequência fora de fase
Metástase	Lesões heterogêneas, frequentemente bilaterais e	Semelhante ao CCA	Semelhante ao carcinoma de córtex

	com intensa captação de contraste; tamanho variável (geralmente < 4 cm)		adrenal
Feocromocitoma	Lesões heterogêneas, densas e com intensa captação de contraste	–	Hipersinal e brilho intenso em T2; ausência de perda de sinal na sequência fora de fase
Mielolipoma	Lesões com importante conteúdo lipídico e com densidade muito baixa à TC	–	Sinal semelhante ao tecido gorduroso subcutâneo e retroperitoneal

HU: unidades Hounsfield; IV: intravenoso; CCA: carcinoma do córtex adrenal.

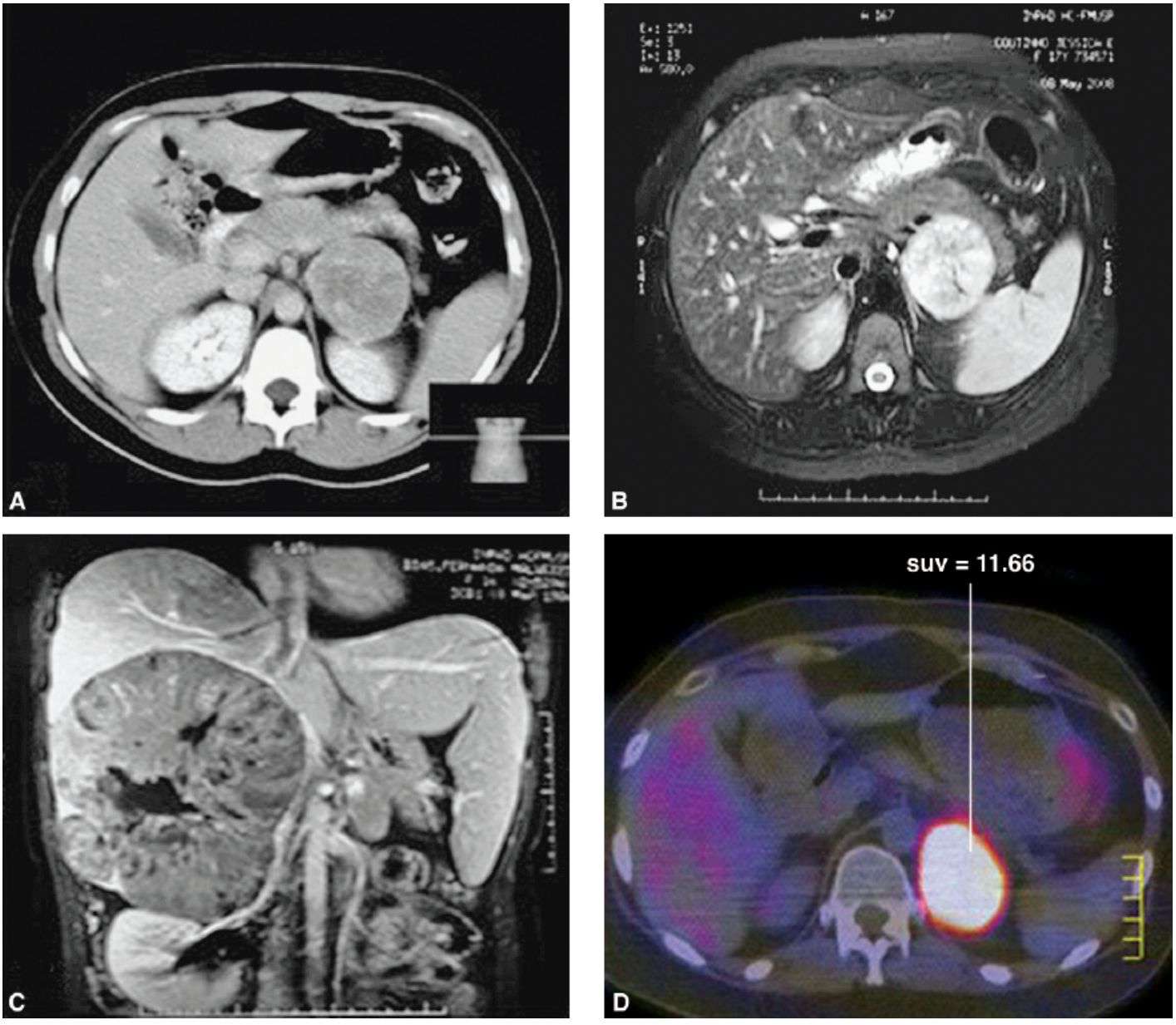


Figura 37.1 Achados radiológicos no carcinoma do córtex adrenal. **A.** Massa heterogênea em topografia da glândula adrenal esquerda à tomografia computadorizada. **B.** Massa heterogênea e com alto sinal em sequência T2 à ressonância

magnética. **C.** Massa adrenal direita com extensão para veia cava inferior. **D.** Hipermetabolismo glicolítico em massa adrenal esquerda.

Quadro 37.4 Escore de Weiss.

Parâmetro	Não pontua	1 ponto por item presente
Grau nuclear	1 ou 2	3 ou 4
Mitoses	≤ 5 por 50 CGA	> 5 por 50 CGA
Mitoses atípicas	Ausentes	Presentes
Células claras	> 25%	≤ 25%
Arquitetura difusa	≤ 33%	> 33%
Necrose	Ausente	Presente
Invasão capsular	Ausente	Presente
Invasão sinusoidal	Ausente	Presente
Invasão vascular	Ausente	Presente
Diagnóstico de CCA: número de pontos ≥ 3		

CGA: campos de grande aumento. Adaptado de Lau e Weiss, 2009.[24]

Diferentemente dos adultos, os tumores adrenocorticais pediátricos com prognóstico desfavorável com base somente em critérios histopatológicos apresentam evolução clínica sem recorrência em 69% dos casos. Desta forma, os critérios definitivos de malignidade no grupo pediátrico são invasão de tecidos e/ouórgãos adjacentes e/ou presença de metástases.[26]

Além disso, a quantificação do marcador de proliferação celular Ki67 é um fator prognóstico importante, tanto no CCA localizado como no avançado, sendo de fundamental importância na tomada de decisões em relação ao tratamento dos pacientes.[27] A quantificação do Ki67, deve, portanto, ser sempre realizada.

Quadro 37.5 Escore de Weiss modificado.

Parâmetro		Pontuação por item presente
Mitoses	> 5 por 50 CGA	2 pontos
Mitoses atípicas	Presentes	1 ponto
Células claras	≤ 25%	2 pontos
Necrose	Presente	1 ponto
Invasão capsular	Presente	1 ponto
Diagnóstico de CCA: número de pontos ≥ 3		

Adaptado de Lau e Weiss, 2009.[24]

ESTADIAMENTO

O estadiamento ao diagnóstico é um importante fator prognóstico em pacientes com CCA e, para tal, é utilizada a classificação proposta pela European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) (Quadro 37.6).[23] Esta classificação define os estádios I e II como tumores localizados com tamanhos ≤ 5 cm e > 5 cm, respectivamente. O

estádio III é caracterizado pela infiltração de tecidos adjacentes, linfonodos positivos ou trombo tumoral nas veias cava ou renal, e o estádio IV é definido pela presença de metástases a distância.[23]

Em 2015, Libé et al.[28] propuseram um novo estadiamento (mENSAT) para os pacientes com doença avançada (ENSAT III e IV), definindo como estádio III a invasão de tecidos/órgãos vizinhos ou acometimento das veias cava/renal e estádios IVa, IVb e IVc, quando associados a 2, 3 ou mais de 3 sítios metastáticos, incluindo linfonodos, respectivamente. Além dessa nova classificação, foi proposta a consideração de fatores adicionais que alteram, também, o prognóstico da doença. Esses fatores constituem o escore **GRAS** (***G**rade:* grau do tumor – Weiss > 6 e/ou Ki67 ≥ 20%, ***R***: *status* da ressecção cirúrgica do tumor primário, ***A**ge*: idade ≥ 50 anos e ***S**ymptoms*: sintomas relacionados ao tumor ou à produção hormonal). Foi demonstrado que a classificação mENSAT e o escore GRAS apresentam melhor correlação com o prognóstico dos pacientes portadores de CCA avançado.[28]

PROGNÓSTICO

Os principais determinantes prognósticos do CCA são o estadiamento e a extensão da ressecção cirúrgica (*status* da ressecção).[1] Entretanto, diversos outros fatores interferem no risco de recorrência local ou a distância e influenciam a sobrevida dos pacientes; a identificação desses fatores é de grande relevância para o seguimento dos pacientes.

Estadiamento

Entre os pacientes no estádio I ao diagnóstico, observa-se uma sobrevida de 66 a 82% em 5 anos; nos estádios II e III, esta é de 58 a 64% e 24 a 50%, respectivamente. No estádio IV, a sobrevida em 5 anos diminui de forma significativa, sendo de 0 a 28%.[2]

Status da ressecção

Nos pacientes com doença localizada ao diagnóstico, o tratamento cirúrgico é a intervenção mais importante, e a ressecção completa (R0) correlaciona-se com um melhor prognóstico. A ressecção incompleta, identificada na microscopia (R1) ou na macroscopia (R2), e um *status* de ressecção desconhecido (Rx) estão associados a uma sobrevida inferior.[5]

Quadro 37.6 Sistema de estadiamento do carcinoma do córtex adrenal proposto pela ENSAT.

Estádio*	Classificação
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0
	T3-4, N0-1, M0
IV	T1-4, N0-1, M1

*T1: tumor ≤ 5 cm; T2: tumor > 5 cm; T3: infiltração tumoral de tecidos adjacentes; T4: invasão tumoral de órgãos adjacentes e/ou trombo tumoral nas veias cava e/ou renal; N0: ausência de linfonodos acometidos; N1: linfonodos acometidos; M0: ausência de metástases a distância; M1: metástases a distância. Adaptado de Zini et al., 2011.[23]

Idade

Os CCA pediátrico e adulto parecem diferir quanto aos mecanismos moleculares de tumorigênese, apresentando comportamentos biológicos distintos. A idade menor ou igual a 3 anos ao diagnóstico está associada a uma sobrevida livre de doença maior em relação ao diagnóstico na adolescência (13 a 20 anos de idade). A faixa etária adulta e a dos adolescentes apresentam evolução semelhante e desfavorável. A relação da faixa etária de 4 a 12 anos e o prognóstico da doença é pouco conhecida, devido ao menor número de casos diagnosticados nesse grupo etário.[29]

Funcionalidade

O hiperandrogenismo isolado é um fator independente associado a um bom prognóstico. Por outro lado, CCA secretores de cortisol, incluindo aqueles com secreção mista (cortisol e andrógenos), tendem a apresentar um comportamento mais

agressivo, possivelmente em decorrência dos efeitos imunossupressores do cortisol. Os raros casos com produção estrogênica também caracterizam um grupo de tumores com comportamento mais agressivo.

Marcadores moleculares

Fator esteroidogênico 1 (SF1). A análise da expressão proteica do SF1 através de imuno-histoquímica tem, além de alto valor na confirmação da origem adrenocortical da neoplasia, elevado significado prognóstico. CCA que apresentam expressão forte do SF1 tem um prognóstico mais reservado que aqueles que apresentam expressão ausente ou fraca deste marcador.[30]

***BUB1B* e *PINK1*.** Um estudo que analisou o perfil de expressão gênica em 94 CCA em adultos demonstrou que os genes *DGL7* e *PINK1*, envolvidos na regulação do ciclo celular, foram diferencialmente expressos entre tumores recorrentes e não recorrentes.[31] A hiperexpressão do *DGL7* em células-tronco de ratos inibe a diferenciação e estimula o crescimento celular.[32] Além disso, o cálculo da diferença da expressão dos genes *BUB1B* e *PINK1* foi um fator preditivo significativo de redução da sobrevida global dos pacientes.[31] A importância prognóstica da expressão combinada dos genes *BUB1B* e *PINK1* foi posteriormente validada nos CCA de pacientes adultos da nossa coorte.[33]

Hipermetilação do *G0S2*. A hipermetilação e o silenciamento do *G0S2* são encontrados em cerca de 40% dos CCA. Essa assinatura molecular define um subgrupo de pacientes que apresentam menor sobrevida livre de doença e menor sobrevida global, de forma que o silenciamento do *G0S2* também é um fator preditivo independente de recorrência e óbito.[34]

Gene *ZNRF3*. Mutações somáticas inativadoras e deleções em homozigose do *ZNRF3* induzem à ativação da via Wnt/betacatenina, e por isso o *ZNRF3* é considerado um novo gene supressor de tumor.[35] O CCA é a neoplasia que apresenta com maior frequência alterações no *ZNRF3* e cuja presença implica menor taxa de sobrevida global.[36]

TRATAMENTO

O único tratamento do CCA com potencial curativo é a ressecção cirúrgica completa do tumor.[5] O tratamento adjuvante tem a finalidade de diminuir o risco de recorrência.[37] Essas duas abordagens referem-se aos pacientes com doença localizada ao diagnóstico (estádios 1, 2 e, em alguns casos, 3). Tais pacientes são candidatos à ressecção radical do tumor primário. Para os pacientes com doença irressecável ou metastática ao diagnóstico, todas as alternativas terapêuticas de que se dispõe são paliativas, inclusive o tratamento cirúrgico, quando considerado.

Tratamento cirúrgico | Doença localizada

A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha para os pacientes com suspeita de CCA em que a doença encontra-se localizada ao diagnóstico. O tratamento cirúrgico deve ser realizado por cirurgiões experientes a fim de evitar ressecções incompletas e ruptura da cápsula tumoral com consequentes implantes peritoneais.[23] Como regra geral, a adrenalectomia aberta é preferível e dever ser utilizada, quando da suspeita de um CCA. A abordagem laparoscópica foi associada a maior recorrência do CCA em estudos retrospectivos e permanece ainda questionável. No entanto, pode ser considerada nos pacientes com tumores que sugerem malignidade e apresentam um tamanho < 6 cm.

A ressecção tumoral em bloco é indicada, quando há invasão de tecidos e órgãos adjacentes. A linfadenectomia locorregional deve ser realizada de forma rotineira. Linfonodos suspeitos nos exames de imagem pré-operatórios ou linfonodos aumentados identificados no intraoperatório devem ser ressecados. Ainda, mesmo quando essas duas situações não estão presentes, a linfadenectomia profilática e a ressecção de linfonodos periadrenais e do hilo renal ipsolateral deve ser realizada e um mínimo de 4 linfonodos devem ser ressecados para que se possa definir a ausência de acometimento linfonodal em um determinado paciente. Estudos mais recentes demonstram que a linfadenectomia reduz o risco de recorrência e prolonga a sobrevida livre de doença.[38]

Tratamento adjuvante

O risco de recorrência mesmo em pacientes com ressecção cirúrgica considerada completa varia de 60 a 80%. Desta forma, o tratamento adjuvante é indicado para a maioria dos pacientes com doença localizada. Ele pode ser feito com o mitotano e/ou radioterapia no leito tumoral.[39,40]

■ *Mitotano*

O mitotano (o,p'DDD) é a única medicação aprovada para o tratamento do CCA.[41] Seu uso deve ser considerado em pacientes com alto risco de recorrência, após a ressecção cirúrgica: (1) tumores > 8 a 10 cm, estádio III; (2) tumores com elevado índice mitótico; (3) evidência microscópica de invasão vascular ou capsular; ou (4) Ki67 > 10%.[41] Nesses casos, a terapia com mitotano possibilita significativa redução da recorrência tumoral e maior sobrevida global e livre de doença.[39]

O mitotano induz a inibição da esteroidogênese e o comprometimento da viabilidade das células cancerosas, apresentando efeitos anti-hormonal e antiproliferativo. Os mecanismos sugeridos para justificar tais ações são a inibição de diversas enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal, a indução de estresse do retículo endoplasmático e as alterações funcionais e morfológicas mitocondriais que, quando mantidas, resultam em ativação de vias pró-apoptóticas.[39,42]

O tratamento adjuvante com mitotano (Lisodren®, comp. 500 mg) deve ser iniciado até 3 meses da ressecção cirúrgica do tumor primário, na dose de 1,5 g/dia, com aumento progressivo até 5 a 6 g/dia. A progressão da dose depende principalmente da tolerância aos seus efeitos colaterais gastrintestinais. A dose ideal deve ser definida por meio do monitoramento da concentração plasmática do fármaco, objetivando-se uma mitotanemia de 14 a 20 mg/ℓ.[39]Níveis plasmáticos > 20 mg/ℓ estão associados a toxicidade significativa, incluindo efeitos neurológicos (letargia, sonolência, ataxia, polineuropatia, entre outros). O monitoramento da mitotanemia deve ser realizado a cada 4 semanas durante o início do tratamento. A maioria dos pacientes necessita de, no mínimo, 2 a 3 meses de tratamento para que sejam alcançadas as concentrações terapêuticas.[6,8,9]

Em decorrência da inibição de várias enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal, o mitotano induz insuficiência adrenal primária. Como o mitotano também aumenta a metabolização periférica de cortisol e eleva a concentração da proteína ligadora de cortisol (CBG), os pacientes em reposição de glicocorticoide necessitam de doses mais elevadas de reposição. A indicação de reposição com mineralocorticoide deve ser avaliada a partir das dosagens de sódio e potássio séricos e da dosagem direta de renina.[2,9]

■ *Radioterapia adjuvante do leito tumoral*

O papel da radioterapia adjuvante do leito tumoral (RALT) não está bem estabelecido. Os estudos realizados até o momento são pequenos e de natureza retrospectiva, dificultando a extrapolação dos resultados para a prática clínica. Uma metanálise realizada em 2017 envolvendo quatro estudos demonstrou que a RALT não impactou de forma significativa a sobrevida global, mas foi associada a maior sobrevida livre de recorrência local (p = 0,036).[40]Em 2018, um estudo retrospectivo unicêntrico, envolvendo o maior número de casos até o momento, demonstrou que a RALT impactou de maneira significativa a sobrevida livre de recorrência local (p = 0,024) e a sobrevida global (p = 0,0009) em pacientes com margens de ressecção positivas (R1). Uma das razões aventadas para esses resultados é a modernização e o aprimoramento das técnicas utilizadas nesta modalidade terapêutica nos últimos anos.[43]

Tratamento da doença avançada

Quando a doença se apresenta no estádio IV ao diagnóstico, diversas questões devem ser consideradas, como o volume tumoral, o número de órgãos acometidos por lesões metastáticas e a velocidade de progressão da doença. Nenhum tratamento instituído para este paciente terá potencial curativo, sendo, portanto, considerado paliativo.[1,2,8,9]

O *debulking* cirúrgico pode ser considerado em pacientes que se apresentam com uma massa tumoral parcialmente ressecável, um número limitado de sítios acometidos por metástases ou clínica de excesso hormonal muito exuberante e refratária ao tratamento clínico e/ou quimioterápico. O mitotano deve ser instituído e, na maioria dos pacientes, a associação com outras medicações será necessária.[1,2,9]

■ *Terapia citotóxica/quimioterapia sistêmica*

Existem poucos estudos clínicos randomizados sobre a eficácia de diferentes quimioterápicos no CCA. A combinação de mitotano com cisplatina, doxorrubicina e etoposídeo (EDP-M) é a opção de escolha, podendo trazer benefícios em termos de sobrevida livre de progressão, mas sem impacto positivo na sobrevida global.[44–46]

■ *Terapias-alvo*

Vários inibidores de quinase foram investigados em estudos envolvendo pacientes com CCA avançado. Os resultados foram, no entanto, desanimadores. Parte desses resultados ruins pode ser justificado pelo fato de o mitotano aumentar a

metabolização hepática dos inibidores de quinase.[47] Já foram ou estão sendo estudadas medicações das seguintes subclasses: inibidores do IGFR1, inibidores multiquinases, inibidores do VEGFR e inibidores do EGFR.[47]

■ *Imunoterapia*

Diversos estudos clínicos estão em andamento e visam avaliar o papel de inibidores do *checkpoint* imune no CCA, como inibidores do antígeno CTLA4 (ipilimumabe, nivolumabe), inibidores do receptor PD1 (pembrolizumabe) e inibidores do ligante do receptor PD1 (avelumabe).[47]

■ *Ablação por radiofrequência*

A ablação percutânea por radiofrequência é uma modalidade terapêutica que pode eventualmente ser utilizada para recorrências de baixo volume.

CUIDADOS NO PEROPERATÓRIO

Pacientes com massas adrenais sugestivas de CCA que apresentem hipercortisolismo (clínico ou subclínico), associado ou não a outras hiperfunções da glândula adrenal, devem receber glicocorticoide exógeno no peroperatório e no pós-operatório, com a finalidade de se evitar uma crise addisoniana (insuficiência adrenal aguda) após a ressecção do tumor.

SEGUIMENTO

Os pacientes com CCA devem ser acompanhados a cada 3 meses durante e após o tratamento inicial. O acompanhamento desses pacientes baseia-se no exame físico completo, na avaliação hormonal e na avaliação radiológica completa, que inclui a realização de TC de tórax, abdome e pelve. O ^{18}F-FDG-PET/CT também pode ser considerado no seguimento desses pacientes. Somente após um tempo livre de recorrência superior a 2 a 3 anos, pode-se considerar espaçar as avaliações para que estas sejam realizadas semestralmente.[22]

Para os pacientes que estão sendo tratados com quimioterapia sistêmica ou imunoterapia, seu acompanhamento deve ser mais frequente, idealmente, a cada 2 meses.

▸ Resumo

O carcinoma do córtex adrenal (CCA) é uma neoplasia maligna rara e extremamente agressiva, com incidência de 0,5 a 2 casos por milhão de adultos/ano. As regiões Sul e Sudeste do Brasil destacam-se por uma incidência elevada de tumor adrenal pediátrico, 10 a 15 vezes maior que a de outras regiões ao redor do mundo. Isso ocorre devido à alta prevalência de uma variante alélica patogênica germinativa específica no gene *TP53* (R337H). Na casuística dos autores, tal mutação está presente em 78 e 13% de crianças e adultos com CCA, respectivamente. Aproximadamente 80% dos CCA são funcionantes, com secreção predominante de cortisol. Os principais determinantes prognósticos do CCA são o estadiamento e a extensão da ressecção cirúrgica. A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha para os pacientes com suspeita de CCA quando a doença encontra-se localizada ao diagnóstico. No entanto, o risco de recorrência é elevado (60 a 80%) mesmo em pacientes com ressecção cirúrgica considerada completa. Desta forma, o tratamento adjuvante é indicado para a maioria dos pacientes com doença localizada. Ele pode ser feito com mitotano e/ou radioterapia no leito tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fassnacht M, Matthias K, Allolio B et al. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4551-64.
2. Fassnacht M, Dekkers O, Else T et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018; 179:1-46.
3. Young JL Jr, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. J Pediatr. 1975; 86:254-8.
4. de Sousa GR, Ribeiro TC, Faria AM et al. Low DICER1 expression is associated with poor clinical outcome in adrenocortical carcinoma. Oncotarget. 2015; 6:22724-33.
5. Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis and treatment. Front Cell Dev Biol. 2015; 3:45.
6. Wajchenberg BL, Pereira MAA, Mendonca BB et al. Adrenocortical carcinoma clinical and laboratory observations. Cancer; 2000; 88:711-36.
7. Latronico AC, Chrousus GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1317-24.
8. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2027-37.

9. Else T, Kim AC, Sabolch A et al. Adrenocortical carcinoma. Endocr Rev. 2014; 35:282-326.
10. Bancos I, Artl W. Diagnosis of a malignant adrenal mass: the role of urinary steroid metabolite profiling. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017; 24:200-7.
11. Sandrini R, Ribeiro RC, De Lacerda L. Childhood adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:2027-31.
12. Scollo C, Russo M, Trovato MA et al. Prognostic factors for adrenocortical carcinoma outcomes. Front Endocrinol (Lausanne). 2016; 7:1-6.
13. Fassnacht M, Artl W, Bancos I et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175:1-34.
14. Soon PS, McDonald KL, Robinson BG et al. Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. Oncologist. 2008; 13:548-61.
15. Logie A, Boulle N, Gaston V et al. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical carcinoma NCI H295R cell line. J Mol Endocrinol. 1999; 23:23-32.
16. Leighton PA, Saam JR, Ingram RS et al. An enhancer deletion affects both H19 and Igf2 expression. Genes Dev. 1995; 9:2079-89.
17. Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. Am J Pathol. 2003; 162:521-31.
18. Almeida MQ, Brito VN, Lins TS et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69:93-8.
19. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res. 1988; 48:5358-62.
20. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:4970-3.
21. Libé R, Groussin L, Tissier FDR et al. Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity. Clin Cancer Res. 2007; 13:844-50.
22. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H et al. Adrenal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23:131-8.
23. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporay management of adrenocortical carcinoma. Eur Assoc Urol. 2011; 60:1055-65.
24. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. Perspect Pathol. 2009; 40:757-68.
25. Assié G, Jouinot A, Bertherat J. The 'omics' of adrenocortical tumours for personalized medicine. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:215-28.
26. Faria AM, Sbiera S, Ribeiro TC et al. Expression of LIN28 and its regulatory microRNAs in adult adrenocortical cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82:481-8.
27. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:841-9.
28. Libé R, Borget I, Ronchi CL et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. Ann Oncol. 2015; 26:2119-25.
29. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol. 2004; 22:838-45.
30. Sbiera S, Schmull S, Assie G et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:161-71.
31. Reynies A, Assie G, Rickman DS et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. J Clin Oncol. 2009; 27:1108-15.
32. Gudmundsson KO, Thorsteinsson L, Sigurjonsson OE et al. Gene expression analysis of hematopoietic progenitor cells identifies Dlg7 as a potential stem cell gene. Stem Cells. 2007; 25:1498-506.
33. Fragoso MC, Almeida MQ, Mazzuco TL et al. Combined expression of BUB1B, DLGAP5, and PINK1 as predictors of poor outcome in adrenocortical tumors: validation in a Brazilian cohort of adult and pediatric patients. Eur J Endocrinol. 2012; 166:61-7.
34. Mohan DR, Lerario AM, Else T et al. Targeted assessment of G0S2 Methylation identifies a rapidly recurrent, routinely fatal molecular subtype of adrenocortical carcinoma. Clin Cancer Res. 2019; 25:3276-88.
35. Assié G, Letouzé E, Fassnacht M et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. Nat Genet. 2014; 46:607-12.
36. Maharjan R, Backman S. Comprehensive analysis of CTNNB1 in adrenocortical carcinomas: identification of novel mutations and correlation to survival. Sci Rep. 2018; 5:1-10.
37. De Francia S, Ardito A, Daffara F et al. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. Minerva Endocrinol. 2012; 37:9-23.
38. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg. 2012; 255:363-9.
39. Terzolo M, Zaggia B; Allasino B et al. Pratical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21:159-65.
40. Srougi V, Bessa Junior J, Tanno FY et al. Adjuvant radiotherapy for the primary treatment of adrenocortical carcinoma: are we offering the best? Int Braz J Urol. 2017; 43:841-8.
41. Sbiera S, Leich E, Liebisch G et al. Mitotane inhibits sterol-o-acyl transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. Endocrinology. 2015; 156:3895-908.
42. Hescot S, Slama A, Lombès A et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome c oxidase defect in human adrenocortical cells. Endocr Relat Cancer. 2013; 20:371-81.
43. Gharzai LA, Green MD, Griffith KA et al. Adjuvant radiation improves recurrence-free survival and overall survival in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:3743-50.
44. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Eng J Med. 2012; 366:2189-97.

45. Berruti A, Terzolo M, Sperone P et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. Endocr Relat Cancer. 2005; 12:657-66.
46. Consentini D, Grisanti S, Volta AD et al. Immunotherapy failure in adrenocortical cancer: where next? Endocr Connect. 2018; 7:5-8.
47. Jasin S, Habra MA. Management of adrenocortical carcinoma. Curr Oncol Rep. 2019; 21:1-11.

38

Insuficiência Adrenal | Diagnóstico e Tratamento

Lucio Vilar • Regina do Carmo Silva • Claudio E. Kater

INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenal ou adrenocortical (IA) é definida como a incapacidade do córtex adrenal em produzir quantidades suficientes de glicocorticoides ou glicocorticoides e mineralocorticoides, hormônios cruciais para a homeostase energética e hidreletrolítica.[1,2] A IA pode ser causada por distúrbio intrínseco adrenocortical (*IA primária*), doença hipofisária (*IA secundária*) ou distúrbio hipotalâmico (*IA terciária*) (Quadro 38.1).[3,4] Didaticamente e na prática clínica diária, costuma-se utilizar o termo IA secundária para englobar os casos decorrentes de distúrbios hipofisários e hipotalâmicos,[5] postura adotada neste capítulo.

Descrita por Thomas Addison em 1855, a IA primária, frequentemente denominada doença de Addison (DA), é uma condição rara, com estimadas prevalência de 100 a 140 casos/milhão de habitantes e incidência de 4 novos casos/milhão/ano.[2-6] A DA predomina no sexo feminino, na proporção de 2,6:1, sendo habitualmente diagnosticada entre a 3ª e a 5ª década de vida.[2,5] A IA secundária é mais frequente, com estimada prevalência de 150 a 280 por milhão de habitantes.[1,2,7]

Apesar de a IA ser incomum, deve-se sempre estar atento ao seu diagnóstico, visto que se trata de uma condição potencialmente fatal, cujos sintomas são geralmente inespecíficos e frequentemente encontrados em outras condições comuns, como infecções virais, fadiga crônica e depressão.[4-7]

Quadro 38.1 Patogênese da insuficiência adrenal.

Insuficiência adrenal primária

- Destruição bilateral do córtex adrenal (*causa principal*)
- Defeito ou inibição da esteroidogênese adrenal
- Insensibilidade dos córtices adrenais ao ACTH
- Adrenalectomia bilateral

Insuficiência adrenal secundária

- Distúrbio hipofisário, levando à produção deficiente de ACTH
- Distúrbio hipotalâmico, levando à produção deficiente de CRH*

*Denominada por alguns autores *insuficiência adrenal terciária*.

FISIOLOGIA ADRENAL

As glândulas adrenais (ou suprarrenais) são constituídas de dois componentes diferentes: o córtex (local de produção dos esteroides adrenais, os *glicocorticoides*, os *mineralocorticoides* e os *androgênio*s) e a medula (local de produção das catecolaminas).[8] O córtex responde por cerca de 90% do peso das adrenais e consiste em três zonas, com distintas características morfológicas e funcionais: a *zona glomerulosa*, que constitui a única fonte do mineralocorticoide aldosterona; a *zona fasciculada*, que produz os glicocorticoides (cortisol e corticosterona) e os androgênios (deidroepiandrosterona [DHEA], sulfato de DHEA e androstenediona); e a *zona reticular*, que se desenvolve a partir dos 2 anos de idade e também produz glicocorticoides e androgênios (Figura 38.1).[8-10]

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também chamado corticotrofina, é produzido pelas células corticotróficas da hipófise anterior e estimula a síntese dos glicocorticoides e androgênios adrenais.[10-12] A secreção de ACTH é regulada pelo hormônio liberador da corticotrofina (CRH), produzido pelo hipotálamo.[12] O cortisol (principal glicocorticoide) inibe a biossíntese e a secreção de CRH e de ACTH, em um exemplo clássico de retroalimentação hormonal (*feedback*) negativa. O ACTH também pode retroalimentar negativamente o hipotálamo. Isso permite que o sinal original seja inibido quando os níveis plasmáticos de ACTH ou cortisol se tornem muito altos. Esse circuito estreitamente regulado é conhecido como o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) (Figura 38.2).[10-12] A secreção de catecolaminas é regulada pelo sistema nervoso simpático e é também estimulada pelo cortisol. Epinefrina e norepinefrina, por sua vez, podem estimular a secreção de ACTH.[8,12]

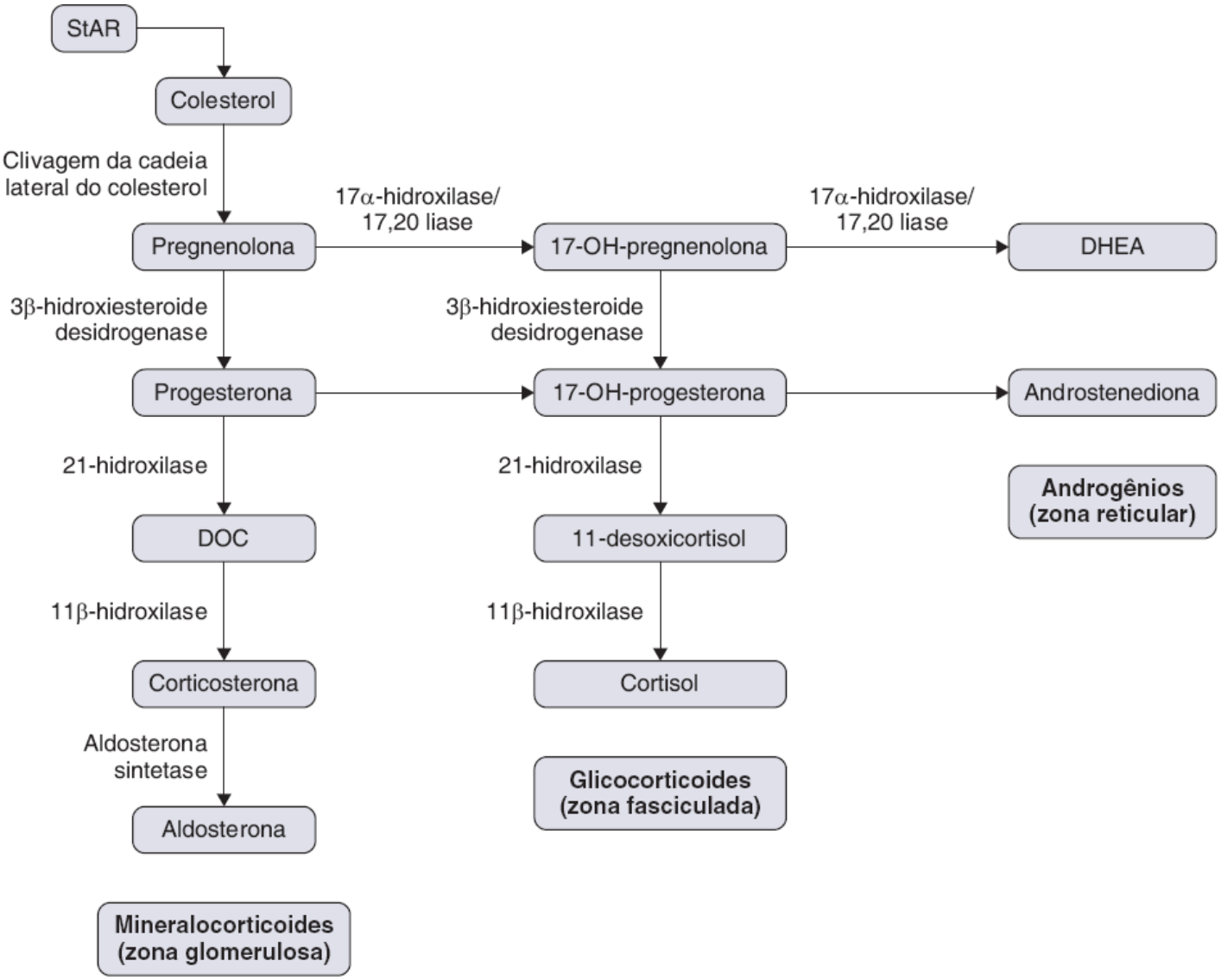


Figura 38.1 Esteroidogênese adrenal. DOC: deoxicorticosterona; DHEA: deidroepiandrosterona.

A síntese da aldosterona na zona glomerulosa, principal mineralocorticoide, é primariamente regulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona e pelos níveis séricos de potássio (K^+), com efeito mínimo do ACTH.[9-11] Por isso, na deficiência de ACTH (IA secundária), a secreção de aldosterona encontra-se normal.[9,10] A secreção de aldosterona

aumenta principalmente em resposta a quedas na pressão arterial e no volume sanguíneo (mediados pela angiotensina II) e pela hipercalemia. A aldosterona leva à retenção de Na^+, aumento moderado da secreção de hidrogênio (H^+) e aumento da excreção de K^+. Também aumenta o número de moléculas de sódio (Na^+)-K^+-ATPase nas células-alvo.[9,10]

A pró-opiomelanocortina (POMC) é um pró-hormônio precursor sintetizado pelos corticotrofos da adeno-hipófise (Figura 38.3). Sua clivagem proteolítica origina ACTH, β-endorfina, e os hormônios estimulantes dos melanócitos α, β e γ (MSH; do inglês, *melanocyte-stimulating hormones*). O CRH aumenta a transcrição do gene da POMC na hipófise anterior, bem como os níveis citoplasmáticos de seu RNA mensageiro. Os efeitos biológicos dos peptídeos derivados da POMC são mediados, em grande parte, pelos receptores de melanocortina (MCR; do inglês, *melanocortin receptors*), dos quais cinco foram descritos. O MC1R, o MC2R e o MC5R desempenham funções definidas na pele, na produção de hormônios esteroides adrenais e na termorregulação, respectivamente. O MC4R é expresso no cérebro e foi implicado no comportamento alimentar, bem como na regulação do apetite. O papel do MC3R não está bem definido. O ACTH liberado na circulação se liga a MC2R na zona fasciculada do córtex adrenal, predominantemente para estimular a síntese de glicocorticoides.[10,12]

ETIOLOGIA

Insuficiência adrenal primária

Dentre os possíveis fatores etiológicos da DA, incluem-se processos autoimunes, doenças infecciosas, granulomatosas e infiltrativas, hemorragia e trombose adrenal, uso de alguns fármacos, adrenalectomia bilateral, hiperplasia adrenal congênita e outras doenças genéticas mais raras (Quadro 38.2).[3,13,14] Em casos de adrenalite autoimune ou doenças infecciosas ou infiltrativas, a IA habitualmente apenas se manifesta após a destruição de 90% ou mais do córtex adrenal.[3,10,11]

A etiologia da DA tem se modificado com o tempo. Antes da introdução da quimioterapia eficaz para tuberculose (TB), essa doença constituía a causa mais comum no mundo todo (cerca de 70% dos casos nos EUA).[3] De acordo com relatos das literaturas norte-americana e europeia, a adrenalite autoimune é, atualmente, responsável por 68 a 94% dos casos.[13-15] Na África e na Índia, adrenalite por TB ou outras doenças infiltrativas ainda representa a etiologia mais prevalente de DA.[16,17] Dados sobre a epidemiologia da DA no Brasil são escassos. Estudo realizado em São Paulo demonstrou que a etiologia autoimune foi também a mais prevalente (39%), seguida de paracoccidioidomicose (PCM) (28%), TB (11%) e adrenoleucodistrofia ligada ao X (7,3%) (Quadro 38.3).[18] Observou-se também que, entre os pacientes atendidos na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), na cidade de São Paulo, 52,6% tinham adrenalite autoimune, enquanto PCM foi a causa mais frequente em Ribeiro Preto, situada em região endêmica para essa micose sistêmica no interior do estado de São Paulo.[18] Em estudo realizado em Recife (Nordeste do país) com 34 casos de DA (22 mulheres [65%] e 12 homens [35%], com idades entre 22 e 60 anos [média, 38,5± 8,4; mediana, 38]), 23 tinham adrenalite autoimune (67,6%); 6, TB (17,6%); 3, metástases adrenais bilaterais (8,8%); 1, PCM (2,9%); e 1, linfoma adrenal bilateral (2,9%) (Figura 38.4).[19]

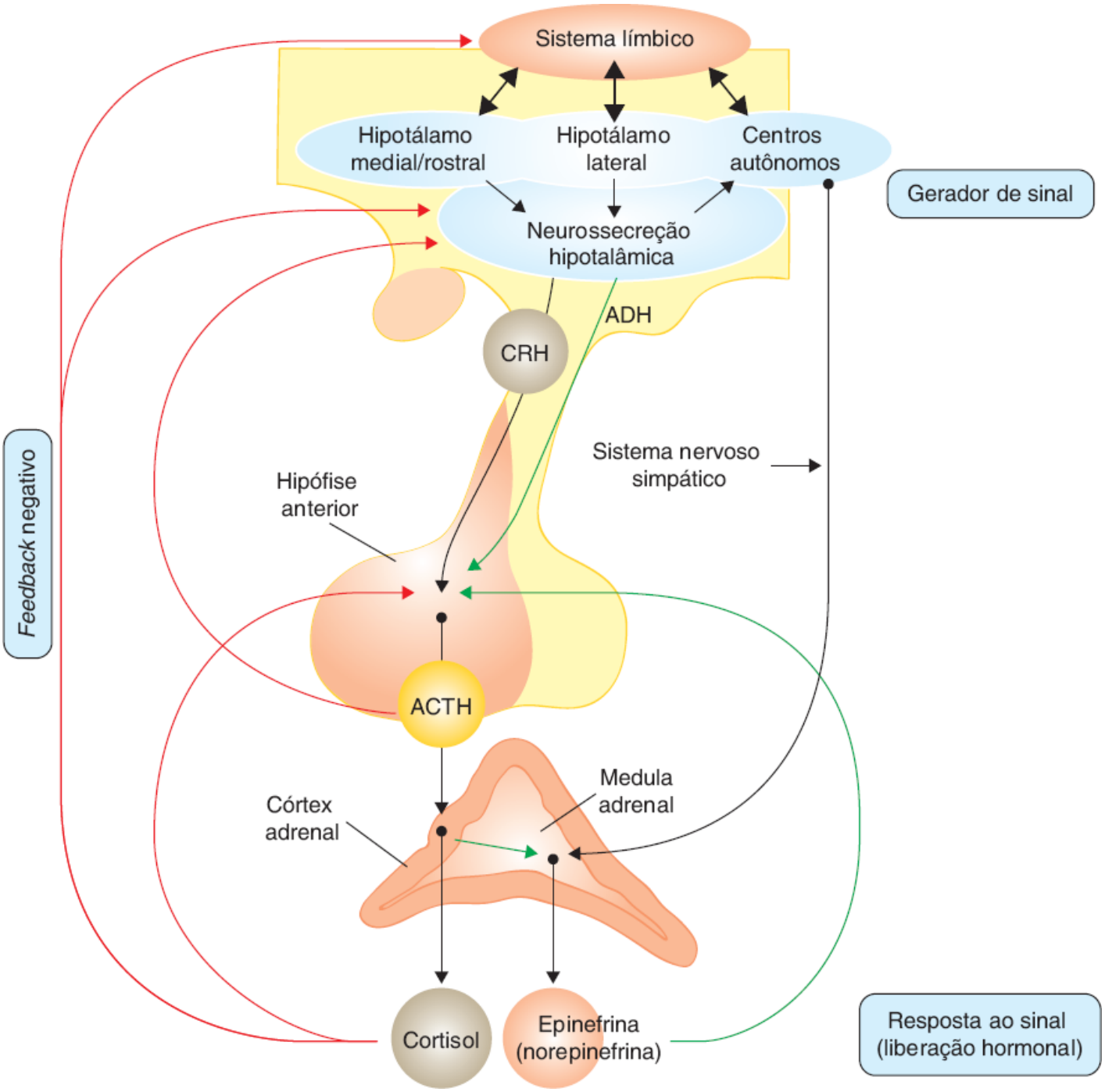


Figura 38.2 Esquematização do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.

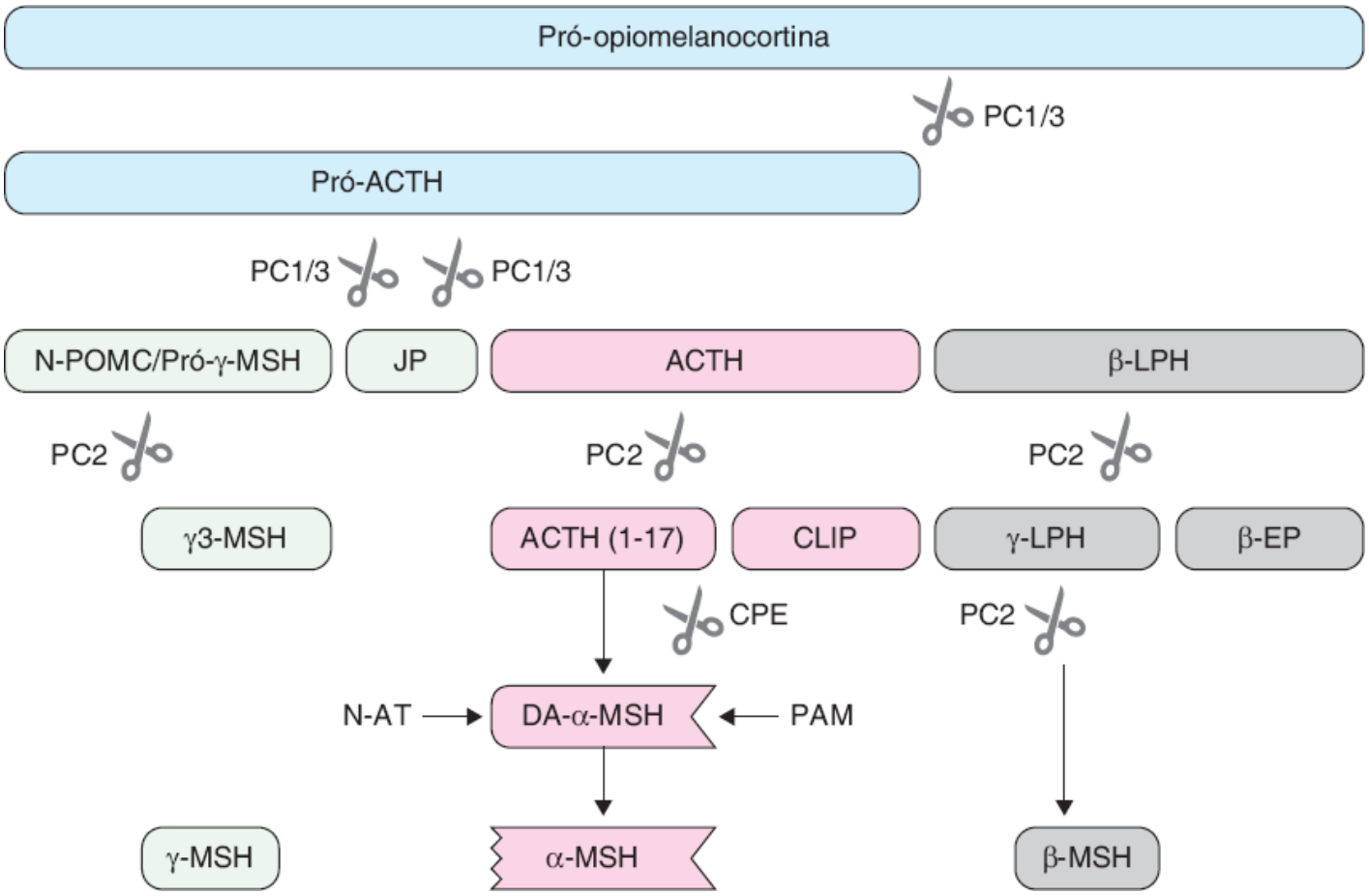


Figura 38.3 Processamento da pró-opiomelanocortina (POMC). O CRH estimula a produção e o processamento da POMC, um pré-pró-hormônio sintetizado na adeno-hipófise. A clivagem da POMC origina o ACTH, a β-endorfina e os MSH α, β e γ. MSH: hormônio estimulador dos melanócitos; CLIP: peptídeo intermediário similar à corticotropina; CPE: carboxipeptidase E; PAM: Peptidil-glicina mono-oxigenase alfa-aminado; DA-MSH; desacetil-MSH; N-AT: N-acetiltransferase; LPH: hormônio lipotrófico; EP: endorfina.

Quadro 38.2 Etiologia da insuficiência adrenal primária.

Causas adquiridas

- Atrofia adrenal "idiopática" (adrenalite autoimune)
- Doenças granulomatosas: tuberculose, sarcoidose, hanseníase
- Micoses: paracoccidioidomicose, histoplasmose, criptococose, coccidioidomicose, blastomicose norte-americana etc.
- Doenças virais: AIDS, citomegalovirose
- Fármacos: cetoconazol, mitotano, etomidato, aminoglutetimida, trilostano, rifampicina, fenobarbital, suramina, ciproterona etc.
- Doenças infiltrativo-neoplásicas: metástases (pulmão, mama, rim, melanoma), linfomas
- Doenças infiltrativo-metabólicas: hemocromatose, amiloidose
- Hemorragia adrenal: traumatismo, cirurgia, uso de anticoagulantes, síndrome antifosfolipídica primária, septicemia, metástases, trauma ao nascimento etc.
- Adrenalectomia bilateral

Causas genéticas

- Hiperplasia adrenal congênita
- Adrenoleucodistrofias
- Hipoplasia adrenal congênita (mutações no *DAX-1*; mutações no *SF-1*)
- Deficiência familiar de glicocorticoide
- Síndrome de Kearns-Sayre
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz e outras na síntese dos esteróis

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida.

■ *Doença de Addison autoimune*

Embora possa ocorrer isoladamente, cerca de 60 a 70% dos pacientes com DA autoimune têm associados um ou mais distúrbios autoimunes, endócrinos e não endócrinos, caracterizando as síndromes poliglandulares autoimunes (SPA).[15,19-21] De acordo com a classificação de Neufeld e Blizzard,[22] há quatro tipos de SPA e, com exceção da SPA do tipo 3, podem estar associados à DA (Quadro 38.4). Entre 337 casos de DA, 83% tinham etiologia autoimune assim distribuídos: forma isolada em 41%, SPA do tipo 1 (SPA-1) em 13%, SPA-2 em 41% e SPA-4 em 5%.[15] A presença de DA é obrigatória para se confirmar o diagnóstico de SPA-2.[21] DA é observada em 60 a 70% dos casos de SPA-1. Para mais detalhes, ver Capítulo 92, *Síndromes Poliglandulares Autoimunes*.[21]

Quadro 38.3 Distribuição por idade, sexo e etiologia em 82 pacientes com insuficiência adrenal primária (Unifesp e FMRP-USP).

	Unifesp (n = 38)	FMRP-USP (n = 44)	Total (n = 82)
Sexo 21M, 17F; 32M, 12F; 53M, 29F	21M, 17F	32M, 12F	53M, 29F
Idade ao diagnóstico (mediana)	43,5 anos	37 anos	–
Etiologia autoimune	52,6%	25%	39%
Paracoccidioidomicose	18,4%	36,4%	28%
Tuberculose	15,8%	6,8%	11%
Adrenoleucodistrofia	–	13,6%	7,3%
Outras causas (metástase, hemorragia, citomegalovírus)	7,9%	6,8%	4,9%
Sem causa determinada	5,3%	11,4%	10,9%

Unifesp: Universidade Federal de São Paulo (Escola Paulista de Medicina). FMRP-USP: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Adaptado de Silva et al., 2004.[18]

■ *Doença de Addison de causa infecciosa*

A *tuberculose* (TB) constitui, de modo geral, a segunda causa mais comum de DA; entretanto, em muitos países em desenvolvimento, continua sendo o fator etiológico principal.[13,16,17]Infecções micóticas sistêmicas também podem causar IA. Em regiões brasileiras onde a *paracoccidioidomicose* (PCM) é endêmica (Sul, Sudeste e Centro-Oeste), o número de

casos relatados com envolvimento das adrenais pelo *Paracoccidioides brasiliensis* vem crescendo de maneira significativa e possivelmente já superaria os casos causados pela TB.[18] PCM ocorre predominantemente em homens com mais de 30 anos de idade, habitantes de áreas rurais. Em estudos de necropsia, o acometimento adrenal é visto em 50 a 80% dos casos. A hipofunção do córtex adrenal é comum na PCM disseminada (14 a 44% dos casos), enquanto DA sintomática ocorre em 5 a 14% dos pacientes.[23,24] Nos EUA, a infecção micótica mais comumente associada à DA é a histoplasmose, seguida da PCM; causas menos usuais são a blastomicose norte-americana, a coccidioidomicose e a criptococose.[25,26]

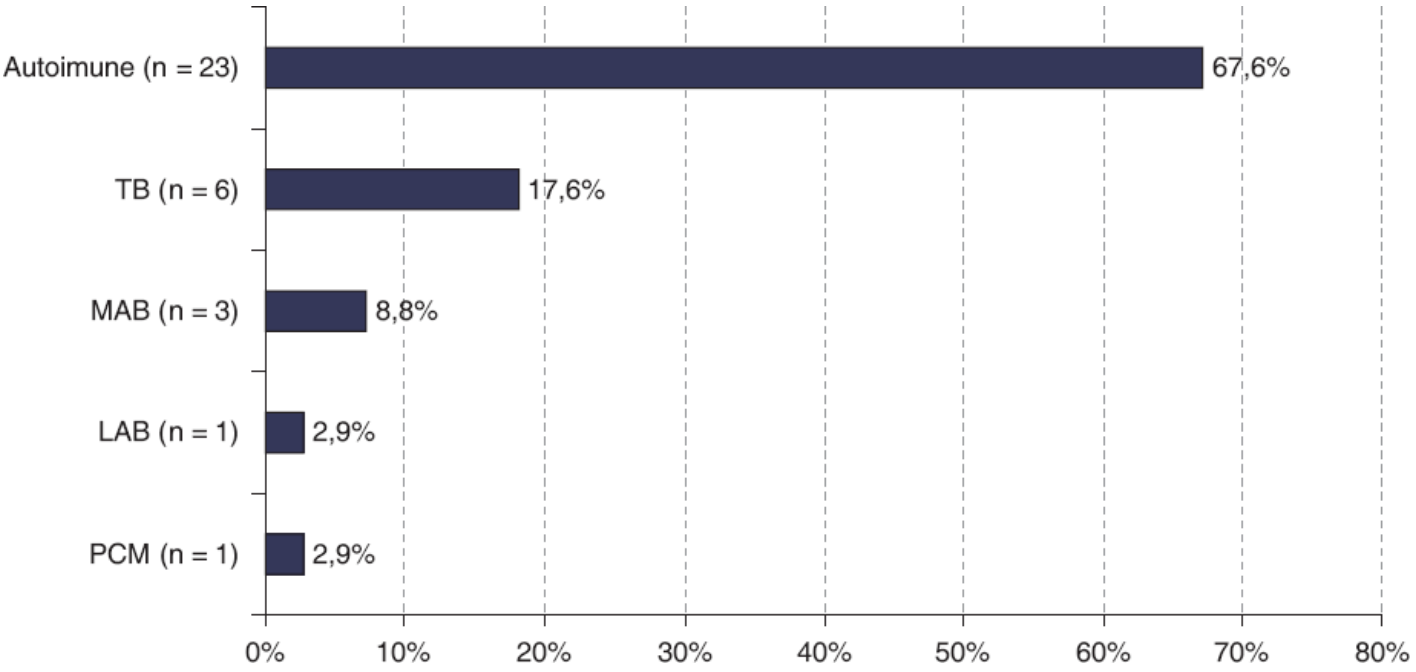


Figura 38.4 Etiologia de 34 casos de doença de Addison acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE, em Recife. TB: tuberculose; MAB: metástase adrenal bilateral; LAB: linfoma adrenal bilateral; PCM: paracoccidioidomicose.

Quadro 38.4 Síndromes poliglandulares autoimunes.

	Principais componentes	Critério diagnóstico
SPA-1	Hipoparatireoidismo Doença de Addison Candidíase mucocutânea crônica	Presença de pelo menos 2 das 3 condições, com surgimento na infância
SPA-2	Doença de Addison Doença autoimune tireoidiana Diabetes melito tipo 1 Vitiligo, anemia perniciosa, doença celíaca, alopecia, LES, artrite reumatoide etc.	Doença de Addison associada a pelo menos uma outra doença autoimune (endócrina ou não)
SPA-3	Doença autoimune tireoidiana Diabetes melito tipo 1 Vitiligo, anemia perniciosa, doença celíaca, alopecia, LES, AR etc.	Ausência de doença de Addison
SPA-4	Várias combinações – hipopituitarismo, hipoparatireoidismo, hipogonadismo	Combinações de doenças autoimunes não contempladas nas

	hipergonadotrófico – autoimunes com diabetes melito tipo 1, doença autoimune tireoidiana ou doença de Addison	outras SPA

SPA-1: síndrome poliglandular autoimune (SPA) tipo 1; SPA-2: SPA tipo 2; SPA-3: SPA tipo 3; SPA-4: SPA tipo 4; LES: lúpus eritematoso sistêmico; AR: artrite reumatoide. Adaptado de Silva et al., 2004;[18]Neufeld e Blizzard, 1980.[22]

Na *síndrome da imunodeficiência adquirida* (AIDS), as adrenais são as glândulas endócrinas mais afetadas. Tal envolvimento pode ser secundário a infecções oportunistas (TB, citomegalovírus, micobactérias atípicas, micoses etc.), fármacos (rifampicina, cetoconazol etc.) e lesões metastáticas (sarcoma de Kaposi, linfomas). A IA franca é rara, mas uma resposta diminuída do cortisol ao teste de estimulação rápida com ACTH é vista em 10 a 15% dos pacientes. Habitualmente, a falência adrenal ocorre como manifestação tardia em pacientes com contagens muito baixas do CD4. Por outro lado, os níveis basais de cortisol algumas vezes se mostram elevados, em virtude da resistência dos receptores ao cortisol.[27,28]

■ *Fármacos*

Medicamentos que inibem a esteroidogênese adrenal (p. ex., cetoconazol, fluconazol, itraconazol, etomidato, mitotano, metirapona, trilostano, aminoglutetimida, osilodrostate etc.) ou que aumentem a depuração metabólica dos esteroides adrenais (p. ex., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, troglitazona, erva-de-são-joão etc.) podem ser causa de IA primária. Entretanto, apenas o fazem se administrados em altas doses ou se houver uma doença adrenal de base que limite a reserva secretória da glândula.[4,29,30] Anticoagulantes, como a heparina e o dicumarol, e inibidores da tirosinoquinase, como o sunitinibe, podem provocar IA aguda por hemorragia adrenal.[30]

■ *Hemorragia adrenal*

IA aguda por hemorragia adrenal pode ocorrer no curso da *síndrome de Waterhouse-Friderichsen,* que resulta de choque séptico causado por infecção por meningococo.[31] Sepse por outros microrganismos (p. ex., *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, pneumococo etc.) pode também levar à hemorragia adrenal. Além disso, a *síndrome antifosfolipídica*, que é caracterizada por múltiplas tromboses arteriais e venosas, tem emergido como uma das causas mais comuns de hemorragia adrenal. Eventualmente, a DA pode ser a manifestação inicial dessa síndrome.[29,32,33] Traumatismo ao nascimento é outra causa de hemorragia adrenal.[4,13,33]

■ *Doença adrenal metastática*

Metástases para as glândulas adrenais são comuns, ocorrendo em até 70% dos pacientes com cânceres de pulmão ou mama disseminados. Pode haver também comprometimento adrenal em casos de linfomas, melanomas e metástases de carcinoma de rim, estômago e cólon. No entanto, IA clinicamente manifesta é pouco frequente, a menos que haja lesões bilaterais.[4,30]Dois pequenos estudos demonstraram IA parcial em 20 a 35% dos pacientes com metástases adrenais bilaterais, e esses se beneficiaram de terapia com reposição de glicocorticoide.[34,35]Séries publicadas identificaram prevalência de IA primária de 0 a 33% nos pacientes com metástases adrenais bilaterais.[34-37]

■ *Doenças genéticas*

Hiperplasia adrenal congênita

Na hiperplasia adrenal congênita (HAC), a hipofunção do córtex adrenal decorre da deficiência de enzimas envolvidas na biossíntese do cortisol. É a causa mais usual de IA no período neonatal. A forma mais comum é a deficiência da 21-hidroxilase ou CYP21A2, que responde por mais de 90% dos casos de HAC e tem prevalência em nosso meio de 1:10.000 a 1:20.000 nascimentos vivos.[38] Para mais detalhes sobre o assunto, ver Capítulo 39, *Hiperplasia Adrenal Congênita | Como Diagnosticar e Tratar*.

Adrenoleucodistrofia

A *adrenoleucodistrofia* (ALD) é uma doença recessiva ligada ao X, causada por mutação no gene *ABCD1* (cromossomo Xq28).[39] Com incidência estimada de 1:14.700 nascimentos vivos, constitui a terceira causa mais comum de IA em indivíduos do sexo masculino, após a adrenalite autoimune e as doenças granulomatosas (TB e PCM).[3-5] Resulta da

produção de uma proteína transportadora anormal dentro dos peroxissomos que impede a oxidação dos ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML), provocando seu acúmulo no cérebro, no córtex adrenal (preferencialmente, as zonas fasciculada e reticular), nos testículos, no fígado e no plasma.[39,40] Como consequência, surgem desmielinização do sistema nervoso central e IA primária.[39] Disfunção testicular laboratorial foi relatada em mais de 2/3 dos casos em um número limitado de séries de casos.[40,41]

Três fenótipos clínicos principais foram descritos: ALD cerebral (37 a 45%), adrenomieloneuropatia (AMN) (40 a 46%) e DA isolada (10%) (Quadro 38.5).[39,40]Aproximadamente 80% dos pacientes do sexo masculino com ALD desenvolverão IA ao longo da vida, a maioria na primeira década e somente 6% após os 40 anos de idade.[42] IA é excepcional no sexo feminino, sendo observada em menos de 1% das portadoras de mutação no *ABCD1*.[39] ALD cerebral surge geralmente na primeira década de vida e, em 30% dos casos, a IA precede os sintomas neurológicos. Estes se caracterizam por disfunção cognitiva, problemas de comportamento, labilidade emocional, distúrbios visuais e da marcha, com progressão para cegueira e tetraplegia espástica. A AMN representa um fenótipo clinicamente mais moderado, iniciando-se, habitualmente, entre a terceira e a quarta década de vida. Desmielinização do cordão medular e nervos periféricos ocorre ao longo de anos e pode resultar em perda da capacidade de deambulação, disfunção cognitiva, retenção urinária e disfunção erétil.[10,39-42]

Hipoplasia adrenal congênita

A hipoplasia adrenal congênita (CAH) é um distúrbio familiar raro (incidência de cerca de 1:12.500 nascimentos) em que há hipodesenvolvimento do córtex adrenal. Pode ser esporádica, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X.[43,44] Esta última forma pode decorrer de mutações no gene *DAX-1 (NROB1)* e, neste caso, manifesta-se por IA nos primeiros anos de vida e hipogonadismo hipogonadotrófico, detectado na época esperada para a puberdade.[43]Além disso, a CAH ligada ao X associa-se a deficiência de glicerol quinase, perda auditiva para altas frequências e distrofia muscular de Duchenne, constituindo a síndrome de deleção dos genes contíguos.[44] A CAH causada por mutações no *NR5A1* (que codifica o receptor nuclear do fator esteroidogênico-1) geralmente se manifesta com distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY ou falência ovariana prematura, sendo que a IA ocorre raramente. A CAH também pode fazer parte da síndrome IMAGe (mutação do gene *CDKN1C*), que inclui retardo do crescimento intrauterino, displasia metafisária e anormalidades genitais.[10,12,44,45]

Quadro 38.5 Apresentações fenotípicas das mutações no *ABCD1* em pacientes do sexo masculino.

Fenótipo	Descrição	Idade de início	Frequência de IA	Frequência entre os pacientes com mutações no *ABCD1*
ALD cerebral infantil	Condição progressiva que inicialmente se apresenta com mudanças comportamentais (p. ex., déficit de atenção e hiperatividade), seguidas por um declínio relativamente rápido. Achados comuns incluem declínio no desempenho escolar, demência, marcha instável/ataxia cerebelar, surdez, cegueira cortical, convulsões, hemi/quadriparesia e outros distúrbios neurológicos (tempo de progressão para total incapacidade tipicamente varia de 6 meses a 2 anos)	1ª década (4 a 8 anos)	79%	31 a 35%
		2ª década	62%	4 a 7%

ALD cerebral na adolescência	Semelhante à descrição da ALD cerebral infantil, porém com início mais tardio e progressão mais lenta			
ALD cerebral no adulto	Demência, distúrbios comportamentais, focais, déficits neurológicos, sem AMN precedente	Após a 2ªdécada	> 50%	2 a 3%
AMN	Paraparesia espástica progressiva, ataxia sensorial, disfunção esfincteriana, dor nas pernas, disfunção erétil, perda de cabelo difusa, doença depressiva/transtorno do humor	3ª a 4ª décadas	70% (à época do diagnóstico da AMN) e aumenta com a idade	40 a 46%
IA isolada	IA primária (mais frequentemente, deficiência de glicocorticoides e de androgênios, sendo rara a deficiência de mineralocorticoides), sem envolvimento neurológico	Tipicamente após os 3 anos e antes dos 10 anos	100%	≈ 10% (≈ 50% na infância, caindo com o avançar da idade)
Assintomática	Sem envolvimento neurológico ou adrenal	Comum antes dos 4 anos	> 50% desenvolverão IA	< 5%

IA: insuficiência adrenal; ALD: adrenoleucodistrofia; AMN: adrenomieloneuropatia. Adaptado de Burtman e Regelmann, 2016.[40]

Síndromes de resistência ao ACTH

Neste grupo de distúrbios raros, incluem-se a deficiência familiar de glicocorticoides (DFG) e a síndrome de Allgrove.[30,46,47] O ACTH regula a biossíntese de esteroides no córtex adrenal, exercendo seus efeitos via receptor específico (MC2-R).[47]

A DFG, de herança autossômica recessiva, manifesta-se como deficiência isolada de glicocorticoides, com função mineralocorticoide preservada. Resulta da falta de resposta do córtex adrenal ao ACTH e se caracteriza por níveis reduzidos de cortisol e acentuada elevação de ACTH. Mutações no gene do MC2-R, localizado no cromossomo 18p11.2, respondem por aproximadamente 25% dos casos (DFG tipo 1), enquanto mutações no gene da proteína acessória do MC2-R (MRAP) são encontradas em outros 20% (DFG tipo 2). Portanto, em aproximadamente 55% dos pacientes com DFG, não existe um defeito genético identificável, sugerindo o envolvimento de genes adicionais. A apresentação da DFG inclui hipoglicemia recorrente, desenvolvimento deficiente, hiperpigmentação antes da idade de 5 anos e ausência de adrenarca. Estatura elevada também pode ser observada na DFG tipo 1.[12,30,46] Por outro lado, casos com baixa estatura ou estatura normal já foram relatados (DFG tipo 2).[48]

A síndrome de Allgrove, ou síndrome do triplo A, caracteriza-se pela tríade de resistência ao ACTH, acalasia e alacrimia. Manifesta-se, em geral, na primeira década de vida, porém existem casos apenas diagnosticados na vida adulta. Frequentemente se associa a disfunção neurológica progressiva, polineuropatia, surdez, retardo mental e hiperqueratose da palma das mãos e da sola dos pés. Deficiência mineralocorticoide ocorre em cerca de 15% dos casos. Trata-se de uma doença autossômica recessiva, decorrente de mutação no gene *AAAS* ou *ALADIN* (*alacrima – achalasia – adrenal insufficiency – neurological disorder*), mapeado no cromossomo 12q13. Esse gene codifica uma proteína expressa em tecidos neuroendócrinos, estruturas cerebrais e gastrintestinais. Nenhuma mutação no *MC2-R* foi encontrada em casos da síndrome do triplo A.[44,46,47]

■ *Outras causas*

A IA secundária à trombose adrenal pode ainda ser observada após traumas externos, durante procedimentos invasivos (p. ex., venografia bilateral) ou em doenças como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e pan-arterite nodosa. Outras possíveis

causas de IA são amiloidose, hemocromatose, sarcoidose e no neonato com síndrome de Cushing materna.[3,4,30]

Pacientes com baixa reserva adrenal podem, também, manifestar os sintomas de IA quando fazem uso de hormônios tireoidianos (ver a seção *Crise adrenal*, adiante), bem como após infecções graves (p. ex., apendicite aguda) e cirurgias.[49] Além disso, pacientes com síndrome de Cushing (patente ou subclínica) podem desenvolver crise adrenal após adrenalectomia ou cirurgia hipofisária, caso não façam reposição de glicocorticoides até a recuperação funcional plena do eixo HHA.[3,4,10] Finalmente, existe a DA "idiopática", detectada em 6 de 222 (2,7%) pacientes em um estudo multicêntrico italiano.[50]

Insuficiência adrenal secundária

■ *Causas adquiridas*

A IA secundária tem como causa mais comum o uso crônico de glicocorticoides em doses suprafisiológicas, que inibem diretamente tanto a secreção de ACTH como a de CRH. Os sintomas surgem após a suspensão indevida ou brusca dos glicocorticoides, bem como pela falta de um ajuste adequado da dose do medicamento em situações de estresse.[3,4] Pode, também, resultar de traumatismo craniano, necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan), apoplexia hipofisária, cirurgia, radioterapia, anorexia nervosa e tumores do terceiro ventrículo, bem como de qualquer doença tumoral, infecciosa ou infiltrativa que envolva a hipófise ou o hipotálamo (Quadro 38.6). Nesses casos, a deficiência de ACTH geralmente se associa à de outros hormônios hipofisários.[3-5,8] Contudo, deficiência isolada de ACTH (DIA) também pode ocorrer, podendo ser idiopática – complicação de uma hipofisite linfocítica ou induzida por medicamentos.[51,52] Com frequência, pacientes com DIA têm uma doença tireoidiana autoimune concomitante, seja tireoidite de Hashimoto[53] ou, menos frequentemente, doença de Graves.[54]

Na deficiência de hormônio do crescimento (GH), ocorre maior conversão da cortisona (inativa) em cortisol, por aumento da atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1.[55] Assim, a terapia com GH recombinante pode desmascarar uma IA secundária previamente não diagnosticada.[55,56]

■ *Causas congênitas*

A deficiência congênita de ACTH e de outros hormônios hipofisários pode resultar de mutações dos fatores de transcrição envolvidos nos estágios iniciais do desenvolvimento hipofisário (RIEG, HESX1, LHX4, LHX3, PROP1, POU1F1/Pit-1).[30,57] Deficiência isolada congênita de ACTH pode ser secundária a mutações do gene do TPIT, fator de transcrição necessário para a expressão do gene da pró-opiomelanocortina (POMC) e para a diferenciação terminal da linhagem corticotrófica.[58,59] A síndrome de deficiência de POMC (por mutação em seu gene) caracteriza-se por obesidade grave de início precoce, cabelos avermelhados e IA.[59]IA secundária foi também descrita em até 60% dos pacientes com síndrome de Prader-Willi (obesidade, hipotonia, retardo mental e hipogonadismo).[30,59]

Quadro 38.6 Causas de insuficiência adrenal secundária.

Causas adquiridas

- Iatrogênica: glicocorticoidoterapia crônica (causa mais comum)
- Neoplasias: adenomas hipofisários, metástases para hipófise ou hipotálamo, craniofaringioma, tumores do terceiro ventrículo etc.
- Traumatismo craniano
- Síndrome da sela vazia
- Vascular/isquêmica: trombose vascular, síndrome de Sheehan (necrose pós-parto), apoplexia hipofisária, anticoagulação
- Pós-cirúrgica: hipofisectomia, correção de aneurisma, lesão da haste hipofisária
- Radioterapia para tumores selares e parasselares
- Doenças infiltrativas: sarcoidose, hemocromatose, histiocitose X
- Doenças infecciosas: meningite, encefalite, tuberculose

- Doenças autoimunes: hipofisite linfocítica
- Deficiência isolada de ACTH
- Anorexia nervosa
- Porfiria intermitente aguda
- Idiopática

Causas genéticas

- Deficiência congênita isolada de ACTH (mutações no gene do TPIT)
- Pan-hipopituitarismo congênito (mutações nos fatores de transcrição RIEG, HESX1, LHX4, LHX3, PROP1 ou POU1F1/Pit-1)
- Associada à síndrome de Prader-Willi

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da IA crônica decorrem tanto da deficiência de glicocorticoides (astenia, mal-estar, anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos, hipotensão etc.) quanto de mineralocorticoides (avidez por sal, hipovolemia, hipotensão e hipotensão ortostática) e androgênios adrenais (redução da pilificação axilar e pubiana, em mulheres) (Quadro 38.7). Na IA secundária, habitualmente não há deficiência de mineralocorticoide, visto que o sistema renina-angiotensina está intacto e mantendo a secreção de aldosterona; contudo, pode haver hiponatremia por redução do *clearance* de água livre, devido ao hipocortisolismo.[3-5,29]

Insuficiência adrenal crônica primária

Para que a DA se manifeste clinicamente, em geral é necessário o comprometimento de pelo menos 90% do tecido adrenocortical. Nas formas autoimunes e infiltrativas, essa destruição habitualmente é gradual e progressiva. Nos processos hemorrágicos e septicêmicos, a destruição do córtex adrenal geralmente é mais rápida e a sintomatologia se apresenta de modo agudo, caracterizando a crise adrenal.[3-5,29]

As principais manifestações clínicas da DA são: hiperpigmentação, astenia, fraqueza, anorexia, perda de peso (podendo chegar a 15 kg), distúrbios gastrintestinais e hipotensão (Quadro 38.8).[3,4] Anorexia e perda de peso podem, às vezes, simular o quadro da anorexia nervosa.[60] Outros achados relativamente comuns são: avidez por sal e amenorreia, a qual pode resultar da perda de peso e da doença crônica, bem como de falência ovariana primária (ooforite autoimune) associada. Sintomas psiquiátricos (síndrome cerebral orgânica, depressão ou psicose) ocorrem na maioria dos pacientes com IA primária grave ou de longa duração. Eventualmente, podem ser a manifestação inicial da doença. Redução da libido e da pilificação axilar e pubiana ocorrem apenas em mulheres, nas quais a principal fonte de androgênios são as adrenais. Observa-se vitiligo em 10 a 20% dos pacientes com DA autoimune e raramente em outras formas de IA primária (Figura 38.5).[2-5,14]

A hipoglicemia grave é mais comum em crianças e está relacionada com a disfunção da medula adrenal (menor síntese de epinefrina secundária ao hipocortisolismo), a qual leva à diminuição da gliconeogênese hepática.[61] Em adultos, pode ser provocada por jejum prolongado, febre, infecção ou náuseas e vômitos.[2,3,10] Na série de Kater et al.,[61] 20% dos pacientes tinham hipoglicemia de jejum. Hipoglicemias recorrentes ou protraídas em diabéticos tipo 1 podem ser a manifestação inicial de DA associada.[62]

Quadro 38.7 Principais sintomas e sinais da insuficiência adrenal crônica.

Deficiência de glicocorticoides

- Astenia
- Mal-estar

• Anorexia • Perda de peso • Distúrbios gastrintestinais • Hipotensão • Hipoglicemia
Deficiência de mineralocorticoides • Avidez por sal • Hipovolemia • Hipotensão • Hiponatremia • Hipercalemia • Acidose metabólica leve
Deficiência de androgênios adrenais • Redução da libido e da pilificação axilar e pubiana (somente em mulheres)

Adaptado de Burke, 1985.[4]

Quadro 38.8 Principais sintomas e sinais da doença de Addison.

Sintomas/sinais	Frequência (%)
Sintomas	
Fraqueza, astenia e anorexia	84 a 100
Sintomas gastrintestinais	92
• Náuseas	86
• Vômitos	75
• Constipação intestinal	33
• Dor abdominal	31
• Diarreia	16
• Amenorreia	20 a 25
• Avidez por sal	38 a 64
Sintomas posturais	12
• Mialgias ou artralgias	6 a 13
Sintomas psiquiátricos	Comuns
Sinais	

Perda de peso	100
Hiperpigmentação	92 a 94
Hipotensão (PA sistólica < 110 mmHg)	88 a 94
Vitiligo	10 a 20
Calcificação auricular	5
Redução da libido e da pilificação axilar e pubiana (em mulheres)	Comum

Adaptado de Charmandari et al., 2014;[3] Ten et al., 2001;[13] Kong e Jeffcoate, 1994;[14] Silva et al., 2004.[18]

Hiperpigmentação, em consequência do conteúdo aumentado de melanina na pele, é o achado mais característico da DA, ocorrendo em 92 a 94% dos pacientes. Decorre do estímulo do receptor cutâneo de melanocortina (MC1R) pelos níveis elevados de ACTH e α-MSH (componentes da macromolécula POMC).[3] A hiperpigmentação tende a ser generalizada (Figura 38.6), porém é mais facilmente percebida em áreas expostas ao sol, como face, pescoço e dorso das mãos, bem como em locais mais propensos a traumatismo, fricção ou pressão leve e crônica (dedos dos pés, cotovelos, joelhos, cintura, ombros etc.). A pigmentação também é proeminente nas linhas ou dobras das palmas da mão (Figura 38.7), aréola e mamilo, axila, períneo e cicatriz umbilical. Pode ser encontrada, também, na cavidade oral, de modo não uniforme, e na superfície interna dos lábios (Figura 38.8), mucosa bucal (ao longo da linha de oclusão dentária), língua, bordo gengival e palato. Pode-se também observar hiperpigmentação generalizada da mucosa bucal, perivaginal e perianal, bem como escurecimento de unhas e cabelos, e surgimento de sardas (as previamente existentes podem ficar mais escuras). Cicatrizes formadas após a instalação da doença tornam-se igualmente hiperpigmentadas (Figura 38.9).[3-5,29]

Doença celíaca é encontrada em 15 a 22% dos pacientes com DA e deve ser sempre pesquisada quando houver sintomas gastrintestinais.[63]

Miocardiopatia reversível com a administração de glicocorticoides foi recentemente descrita em pacientes com DA.[64] Também foi relatado tamponamento cardíaco precedendo a IA.[65]

Figura 38.5 Vitiligo é observado em 10 a 20% dos casos de doença de Addison autoimune.

Figura 38.6 Paciente de 22 anos de idade que desenvolveu intensa hiperpigmentação generalizada (na foto, ao lado de sua mãe). O diagnóstico de doença de Addison apenas foi realizado cerca de 5 anos após o início do quadro. A despeito de níveis basais de cortisol persistentemente < 5 µg/dℓ, o paciente era praticamente assintomático.

Figura 38.7 Pigmentação das linhas da palma da mão é um achado frequente na doença de Addison (mais bem evidenciável em pacientes de pele branca).

Insuficiência adrenal crônica secundária

As manifestações clínicas da IA secundária diferem em dois aspectos principais das observadas na DA: não há hiperpigmentação cutaneomucosa (uma vez que os níveis de ACTH e outros peptídeos da POMC encontram-se baixos ou normais) e estão geralmente ausentes a depleção de volume e a desidratação, assim como a hipercalemia (devido à preservação da secreção de mineralocorticoides). O mesmo se aplica à hipotensão, exceto em apresentações agudas. Sintomas gastrintestinais e crise adrenal são menos comuns. Além disso, pode ser observada sintomatologia relacionada

com a deficiência de outros hormônios hipofisários e, nos casos secundários a neoplasias selares e suprasselares, sintomas compressivos (cefaleia, distúrbios visuais etc.).[3-5]

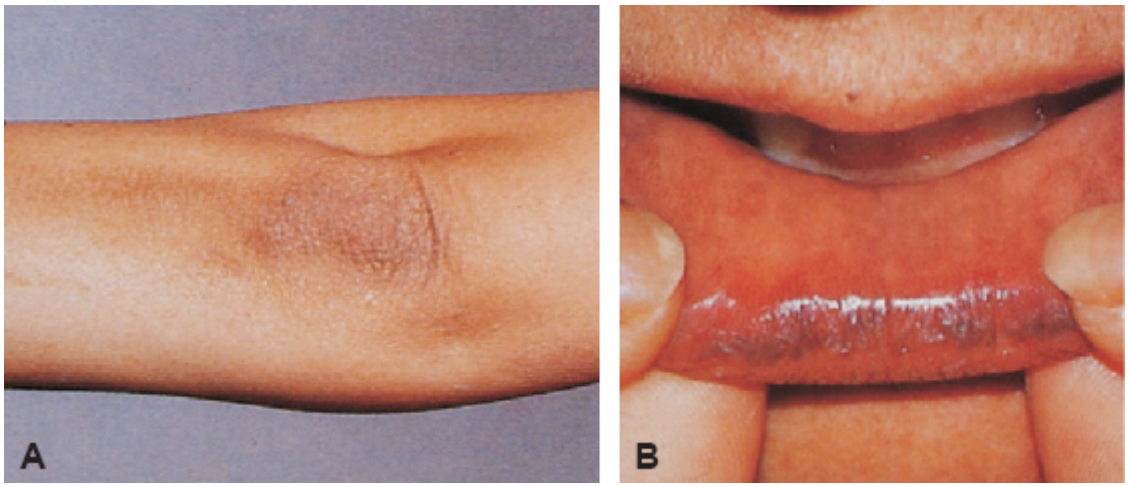


Figura 38.8 Pigmentação na dobra do cotovelo (**A**) e na superfície interna do lábio inferior (**B**) em paciente com adrenalite autoimune.

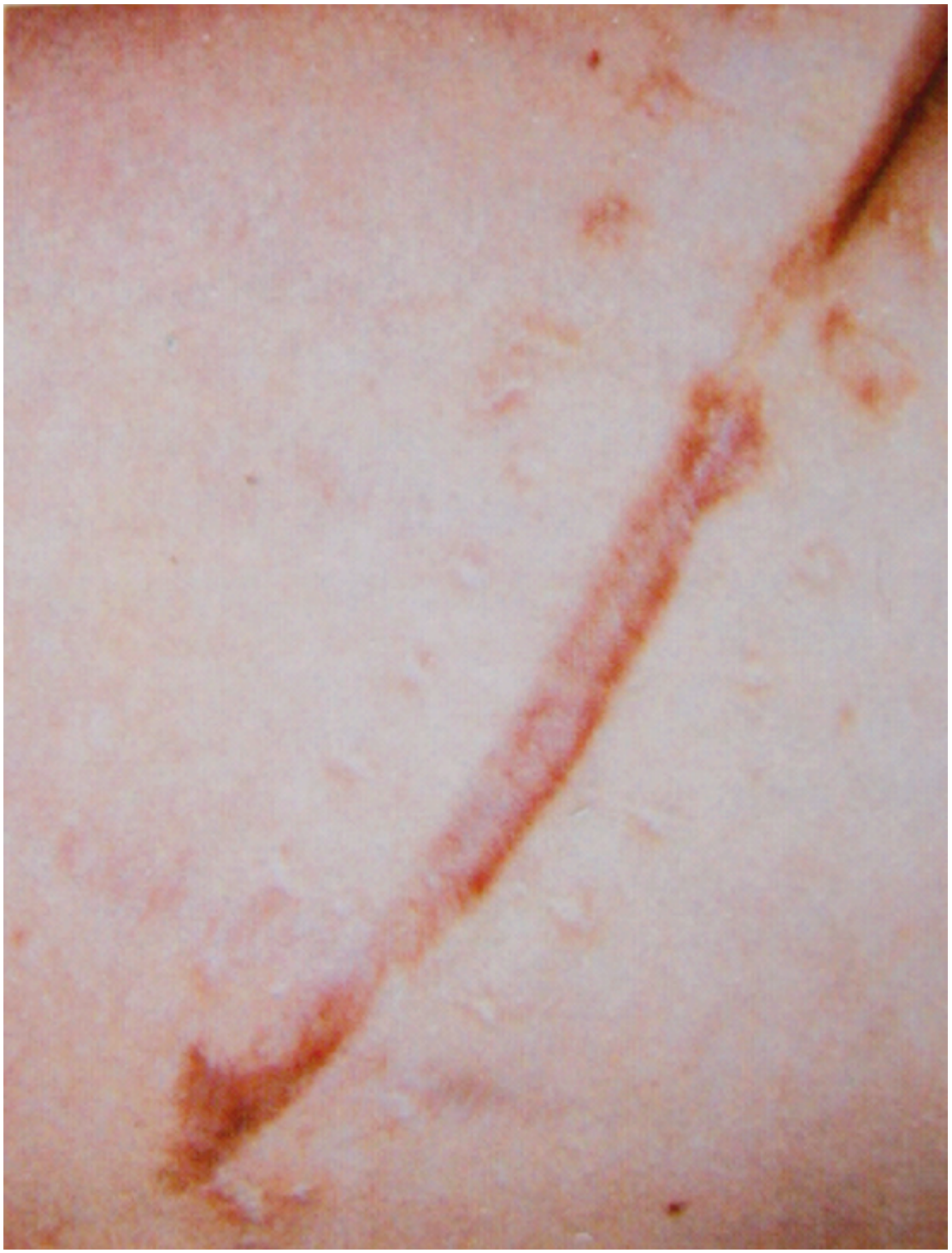


Figura 38.9 Cicatrizes formadas após a instalação da doença de Addison tornam-se hiperpigmentadas.

Insuficiência adrenal aguda | Crise adrenal ou crise addisoniana

Aproximadamente 25% dos pacientes com DA apresentam-se, na ocasião do diagnóstico, com uma crise adrenal estabelecida ou iminente. Tal apresentação é bem menos comum na IA secundária. Crise addisoniana pode ser observada em portadores de IA crônica, expostos ao estresse de infecções, cirurgia ou desidratação (por privação de sal, diarreia ou vômitos), seja por falta do diagnóstico prévio da doença, seja porque não se fez o ajuste adequado da dose do glicocorticoide, necessário para essas situações. Pode, também, ser precipitada pela reposição isolada de hormônios tireoidianos em indivíduos com hipotireoidismo e hipocortisolismo, bem como pelo uso de inibidores da esteroidogênese adrenal (cetoconazol, mitotano, metirapona, aminoglutetimida etc.), quando usados em doses elevadas ou administrados a pacientes com reserva funcional das adrenais reduzida.[4,14,66,67]

A crise adrenal de pior prognóstico é aquela resultante de hemorragia adrenal bilateral, sendo muitas vezes fatal. A hemorragia adrenal, como já mencionado, pode resultar de meningococcemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), septicemia por outras bactérias (sobretudo, a *Pseudomonas aeruginosa*), uso de anticoagulantes, traumatismo ou cirurgia

abdominal ou, ainda, como complicação ou sequela de coagulopatias, leucemia, metástase, venografia bilateral, síndrome antifosfolipídica primária etc.[4,66,67]

As manifestações mais comuns da crise adrenal estão listadas no Quadro 38.9. Frequentemente, os pacientes se apresentam com choque ou hipotensão, em associação a outros sintomas inespecíficos, tais como anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal (podendo simular um abdome agudo), distensão abdominal, fraqueza, apatia, confusão mental (podendo progredir para coma), febre (secundária à infecção ou ao hipocortisolismo *per se*), cianose ou palidez. Caso haja hiperpigmentação, ela pode ser útil para o diagnóstico. A detecção de petéquias e equimoses aponta para a síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Achados adicionais incluem uremia, hipercalcemia (rara), hiponatremia (pode ser mascarada pela desidratação), hipercalemia (se houver hipoaldosteronismo), linfocitose, eosinofilia e hipoglicemia. Choque e coma podem rapidamente levar à morte os pacientes não tratados.[3-5,29,66,67]

DIAGNÓSTICO

Insuficiência adrenal crônica

Deve-se excluir o diagnóstico de DA em todo paciente agudamente enfermo que apresente sinais ou sintomas sugestivos, tais como depleção de volume, hipotensão, hiponatremia, hipercalemia, febre, dor abdominal, hiperpigmentação e, especialmente em crianças, hipoglicemia. Também devem ser investigados para DA os pacientes com certas doenças autoimunes (p. ex., tireoidite de Hashimoto e diabetes melito tipo 1) e infecciosas (TB, AIDS, citomegalovirose, PCM e histoplasmose).[1,3-5,14]

Quadro 38.9 Quadro clínico da crise adrenal aguda.

Sinais

- Hipotensão e choque (> 90%)
- Desidratação
- Cianose ou palidez
- Febre (66%)
- Confusão mental, torpor
- Coma

Sintomas

- Dor abdominal, de flanco ou torácica (86%)
- Náuseas, vômitos, anorexia (47%)
- Dor abdominal, simulando abdome agudo (22%)
- Fraqueza
- Apatia
- Confusão e desorientação (42%)

Alterações laboratoriais

- Hiponatremia
- Hipercalemia
- Hipoglicemia (rara em adultos, comum em crianças)
- Uremia

- Linfocitose, eosinofilia

Adaptado de Naziat e Grossman, 2015;[2] Burke et al., 1985;[4] Bancos et al., 2015.[5]

■ *Exames laboratoriais*

O diagnóstico da IA crônica pode ser estabelecido pela dosagem do cortisol (sérico ou plasmático) e ACTH plasmático basais, bem como por meio de testes de estímulo para avaliação de reserva funcional adrenocortical (Quadro 38.10).

Dosagem do cortisol sérico basal

O cortisol sérico (CS), coletado entre 8 e 9 h, deve ser o primeiro exame a ser solicitado; seu valor normal (VN), na maioria dos ensaios, é de 5 a 25 μg/dℓ. Nos indivíduos normais, geralmente situa-se entre 10 e 15 μg/dℓ. Enquanto níveis < 5 μg/dℓ são indicativos de IA, valores ≥ 18 μg/dℓ virtualmente excluem esse diagnóstico.[1,7] Da mesma maneira, em um paciente com manifestações sugestivas de IA, níveis de CS < 3 μg/dℓ praticamente confirmam o diagnóstico.[2,14] O CS coletado às 16 h corresponde aproximadamente à metade do valor do CS matinal, mas tem pouco valor no diagnóstico da IA.[61]

Comentários. Muitas vezes, os níveis basais do CS matinal podem estar na faixa da normalidade, particularmente em indivíduos com deficiência parcial de ACTH ou naqueles que tenham ainda alguma atividade residual do córtex adrenal. Por isso, a confirmação diagnóstica dos casos suspeitos com CS matinal > 5 e < 18 μg/dℓ vai requerer a dosagem desse hormônio durante o teste de estimulação rápida com o ACTH sintético ou outros testes dinâmicos.[1,7,68] Em pacientes críticos, com doença aguda grave (p. ex., sepse), valores ao acaso de CS < 10 μg/dℓ e > 34 μg/dℓ, respectivamente, indicam e excluem o diagnóstico de hipocortisolismo.[69]

Dosagem de ACTH plasmático

Na presença de níveis reduzidos de CS (< 5 μg/dℓ), valor de ACTH plasmático acima de duas vezes o limite superior da normalidade é altamente indicativo de DA.[1,2] Na DA, os níveis de ACTH plasmático quase sempre excedem 100 pg/mℓ (VN: < 46 pg/mℓ) e podem alcançar 4.000 pg/mℓ ou mais. Valores de ACTH superiores a 300 pg/mℓ representam um estímulo máximo para a secreção do cortisol.[1] Concentração elevada de ACTH na presença de níveis normais de cortisol pode ser o primeiro sinal da fase precoce da IA primária.[1] Na IA secundária, os valores de ACTH são baixos (geralmente < 10 pg/mℓ ou no limite inferior da normalidade [entre 10 e 20 pg/mℓ]).[1-3,68]

Teste de estimulação rápida com ACTH

Procedimento. Após coleta de amostra para o CS, administram-se por via intravenosa (IV) 250 μg (0,25 mg) de um peptídeo sintético correspondente aos primeiros 24 aminoácidos do ACTH endógeno – tetracosactida ou cosintropina (Cortrosina®, Synachten® etc.), e dosa-se novamente o CS após 30 e 60 minutos. O teste costuma ser feito no período da manhã, mas pode ser realizado a qualquer hora do dia. A dose recomendada para crianças com idade inferior a 2 anos é de 125 μg.[1]

Quadro 38.10 Diagnóstico laboratorial da insuficiência adrenal.

- Dosagem de cortisol sérico basal
- Dosagem de ACTH plasmático basal
- Teste da estimulação rápida com ACTH (teste da Cortrosina®)
- Teste de tolerância à insulina (ITT)
- Teste de metirapona
- Teste de glucagon

Interpretação. Uma resposta normal à Cortrosina® (pico de cortisol > 18 μg/dℓ)[1] exclui IA primária e franca e IA secundária com atrofia adrenal. Não descarta, contudo, a possibilidade de uma deficiência leve ou recente (até 4 semanas) de ACTH.[4] Um pico de cortisol < 18 μg/dℓ confirma o diagnóstico de IA, mas não discrimina se o problema é adrenal ou

hipotalâmico-hipofisário, dilema este facilmente resolvido pela dosagem de ACTH plasmático.[2-4] Para os casos de IA secundária leve ou recente, o melhor exame confirmatório é o teste da hipoglicemia induzida por insulina ou teste de tolerância à insulina (ITT). Se o ITT estiver contraindicado, pode-se administrar metirapona (não comercializada no Brasil) ou glucagon.[4,5,14]

Comentários. Se a gravidade dos sintomas impuser o início imediato do tratamento, pode-se manter o paciente fazendo uso de dexametasona (0,5 mg VO, 1 a 2 vezes/dia), visto que não interfere nas dosagens laboratoriais, e depois faz-se o teste com a Cortrosina® ou o ITT (ver adiante). Pacientes com IA secundária leve ou de início recente podem ter uma resposta normal ao teste, devido à alta dose administrada de Cortrosina® (250 µg/dℓ). Deve-se estar atento para o fato de que os resultados desses testes funcionais podem ser afetados por algumas condições incomuns, tais como deficiência da globulina ligadora do cortisol (CBG) e resistência ao glicocorticoide.[70-72]

Teste de hipoglicemia induzida por insulina ou teste da tolerância à insulina

Indicação. O ITT está indicado para pacientes com suspeita de IA secundária franca ou parcial (baixa reserva hipofisária) quando o teste da Cortrosina® não possibilitar uma definição diagnóstica.

Procedimento. O ITT consiste na dosagem do CS basal 30 e 60 minutos após a administração IV de insulina regular (0,05 U/kg). Esse teste baseia-se na capacidade de a hipoglicemia induzir uma resposta de estresse do sistema nervoso central (SNC) e aumentar a liberação do CRH e, consequentemente, a secreção de ACTH e cortisol.[4,68]

Interpretação. A resposta normal do CS é um pico > 18 µg/dℓ. Sua detecção descarta IA e baixa reserva hipofisária; contudo, é necessário que a glicemia caia para menos de 40 mg/dℓ para que o teste possa ser interpretado corretamente.[1,68,73,74]

Complicações. O principal temor é o desencadeamento de uma hipoglicemia grave. Caso surjam sintomas ou sinais neurológicos graves, particularmente convulsões, duas a três ampolas de glicose a 50% devem ser administradas IV de imediato. Ainda assim, a amostra de cortisol pós-estímulo deverá ser coletada, uma vez que a hipoglicemia já se manifestou.[3,4] Este teste somente pode ser realizado sob estrita supervisão médica.[3-5]

Contraindicações. Casos de pacientes idosos, doença cardiovascular ou cerebrovascular ou doenças que cursem com convulsões são contraindicações ao ITT. Para esses pacientes, deve-se optar pelo teste de estímulo com metirapona (não comercializada no Brasil) ou glucagon.[3-5,14]

Teste do glucagon

Indicação. Trata-se de um teste seguro, caso o ITT esteja contraindicado. Infelizmente, náuseas são um efeito colateral comum do glucagon.[68,73,74]

Procedimento. Administra-se 1 mg de glucagon (1,5 mg no obeso) por via subcutânea (SC), e o cortisol é dosado com 0, 90, 120, 150, 180 e 240 minutos.

Interpretação. Os critérios para a resposta do cortisol são os mesmos esperados com o ITT. Entretanto, trata-se de um estímulo menos potente e mais sujeito a produzir resultados equívocos.[68,73,74]

Dosagem de atividade plasmática de renina e aldosterona

A determinação da atividade plasmática da renina (APR) e da aldosterona está indicada para averiguar a presença de deficiência de mineralocorticoide, a qual, nas fases iniciais de IA primária, pode preceder a deficiência de glicocorticoide.[1] A APR está elevada em quase todos os pacientes não tratados com IA primária, quando associada a níveis séricos de aldosterona baixos ou normais.[74] Entretanto, em alguns casos de IA primária, tais como deficiência familiar de glicocorticoide ou alguns casos de HAC, a produção de mineralocorticoide pode não estar comprometida. Na IA secundária, o sistema renina-angiotensina-aldosterona está íntegro.[1,3]

■ *Outras alterações bioquímicas*

Na DA, as alterações bioquímicas mais comuns são hiponatremia e hipercalemia (por deficiência mineralocorticoide), além de uremia (secundária à depleção de volumétrica e à desidratação). Ademais, podem ser encontradas hipoglicemia de jejum, hipoglicemia pós-prandial (raramente), hipercalcemia leve a moderada (em cerca de 6%), elevação de transaminases e, raramente, hipomagnesemia (Quadro 38.11). IA deve sempre ser considerada diante de qualquer das alterações mencionadas, sem uma causa evidente.[1,5,73,75] Os mecanismos da hipercalcemia na insuficiência adrenal incluem redução

da filtração glomerular e aumento da reabsorção tubular de cálcio.[76] Aumento da reabsorção óssea foi sugerido como mecanismo adicional.[76]

Na IA secundária, não ocorre hipercalemia devido à manutenção da integridade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mas, como mencionado, pode haver hiponatremia.[4,5,73,74]

Dentre as anormalidades hematológicas observadas na IA, anemia (normocítica e normocrômica) e eosinofilia são as mais usuais. Neutropenia e linfocitose relativa também podem ser observadas. Macrocitose ocorre nos casos de DA associada à anemia perniciosa.[3-5,10] Elevação do TSH sérico e moderada hiperprolactinemia também podem ser vistas em pacientes com DA, sendo ambas reversíveis com a introdução da corticoterapia.[4,72,74] O sulfato de DHEA encontra-se invariavelmente baixo na IA, mas tem baixa especificidade, visto que diminui com o envelhecimento.[5] No Quadro 38.12, estão especificadas as principais diferenças clinicolaboratoriais entre a IA primária e a secundária.

Quadro 38.11 Principais achados laboratoriais na doença de Addison.

Achado laboratorial	Frequência (%)
ACTH elevado	100
Cortisol após Cortrosina® < 18 µg/dℓ	100
Distúrbios eletrolíticos	92
• Hiponatremia	70 a 80
• Hipercalemia	30 a 64
• Hipercalcemia	6
• Hipomagnesemia	Rara
Uremia	55
Anemia	11 a 40
Eosinofilia	17
Anticorpos anticórtex adrenal*	60 a 80
Sulfato de DHEA baixo	100
Elevação do TSH**	Ocasional
Hiperprolactinemia**	Ocasional

*Sobretudo nos casos de adrenalite autoimune. **Reversível com a introdução da glicocorticoidoterapia. Adaptado de Charmandari et al., 2014;[3] Burke, 1985;[4] Trainer e Rees, 1994.[74]

Na Figura 38.10 consta fluxograma proposto pelos autores para confirmação da IA.

Investigação da etiologia da insuficiência adrenal

A etiologia da IA primária deve ser determinada por motivos terapêuticos em todos os pacientes com doença confirmada do ponto de vista hormonal. Como as causas mais comuns de IA primária são a destruição autoimune do córtex adrenal em adultos e a HAC em crianças, recomenda-se a dosagem dos anticorpos anti-21-hidroxilase (Ac21OH) e da 17-hidroxiprogesterona (17OHP) basal. Crianças, adolescentes e adultos jovens do sexo masculino Ac21OH-negativos deverão ser testados para adrenoleucodistrofia (ALD), por meio da mensuração sérica dos ácidos graxos de cadeia muito longa. Se esses diagnósticos forem excluídos, a tomografia computadorizada (TC) das adrenais poderá revelar lesões bilaterais decorrentes de doenças granulomatosas, hemorragia e metástases ou outras neoplasias (p. ex., linfoma adrenal).

Na DA autoimune, as adrenais mostram-se de volume normal ou atrofiadas. A indicação da TC pode ser antecipada caso não se disponha da dosagem de Ac21OH.[1-5,7]

Os antecedentes pessoais, assim como a história familiar do paciente, poderão apontar para a presença de SPA ou de síndromes genéticas específicas raras. As causas não autoimunes de IA primária são mais frequentemente observadas em crianças e idosos.[1-5,7] Da mesma forma, a história de traumatismo craniano ou tratamento de tumores hipofisários/hipotalâmicios com cirurgia e/ou radioterapia (causa mais frequente de deficiência de ACTH) aponta para a possível etiologia da IA secundária.[2,29] Deficiência isolada de ACTH é rara, daí a obrigatoriedade de se excluir um pan-hipopituitarismo mediante as dosagens hormonais pertinentes (T_4 livre, IGF-1 e hormônios esteroides sexuais).[2,29]

Quadro 38.12 Distinção clinicolaboratorial entre insuficiência adrenal (IA) primária e secundária.

	IA primária	IA secundária
Astenia e perda de peso	Sim (100%)	Sim (100%)
Fadiga e fraqueza	Sim (100%)	Sim (100%)
Sintomas gastrintestinais	Sim (50%)	Sim (50%)
Dor articular, muscular, abdominal	Sim (10%)	Sim (10%)
Hiperpigmentação	Sim	Não
Hipotensão ortostática	Sim	Sim
Associação com outras doenças autoimunes	Sim	Não
Cortisol	Baixo ou normal	Baixo ou normal
ACTH	Elevado	Baixo ou normal-baixo
Aldosterona basal	Baixa	Normal
Aldosterona pós-ACTH	Sem modificação	Aumento > 16 ng/dℓ
Anticorpos anti-21-hidroxilase	Sim*	Não
Hiponatremia	Sim (80%)	Sim (60%)
Hipercalemia	Sim (60%)	Não
Hipercalcemia	Sim (raramente)	Sim (raramente)
Deficiência associada de gonadotrofinas, TSH e/ou GH	Não	Sim (quase sempre)
Elevação de TSH e/ou PRL**	Sim (ocasionalmente)	Não

*Sobretudo em casos de doença de Addison autoimune. **Reversível após introdução do glicocorticoide. PRL: prolactina. Adaptado de Naziat e Grossman, 2015;[2] Charmandari et al., 2014;[3] Burke, 1985.[4]

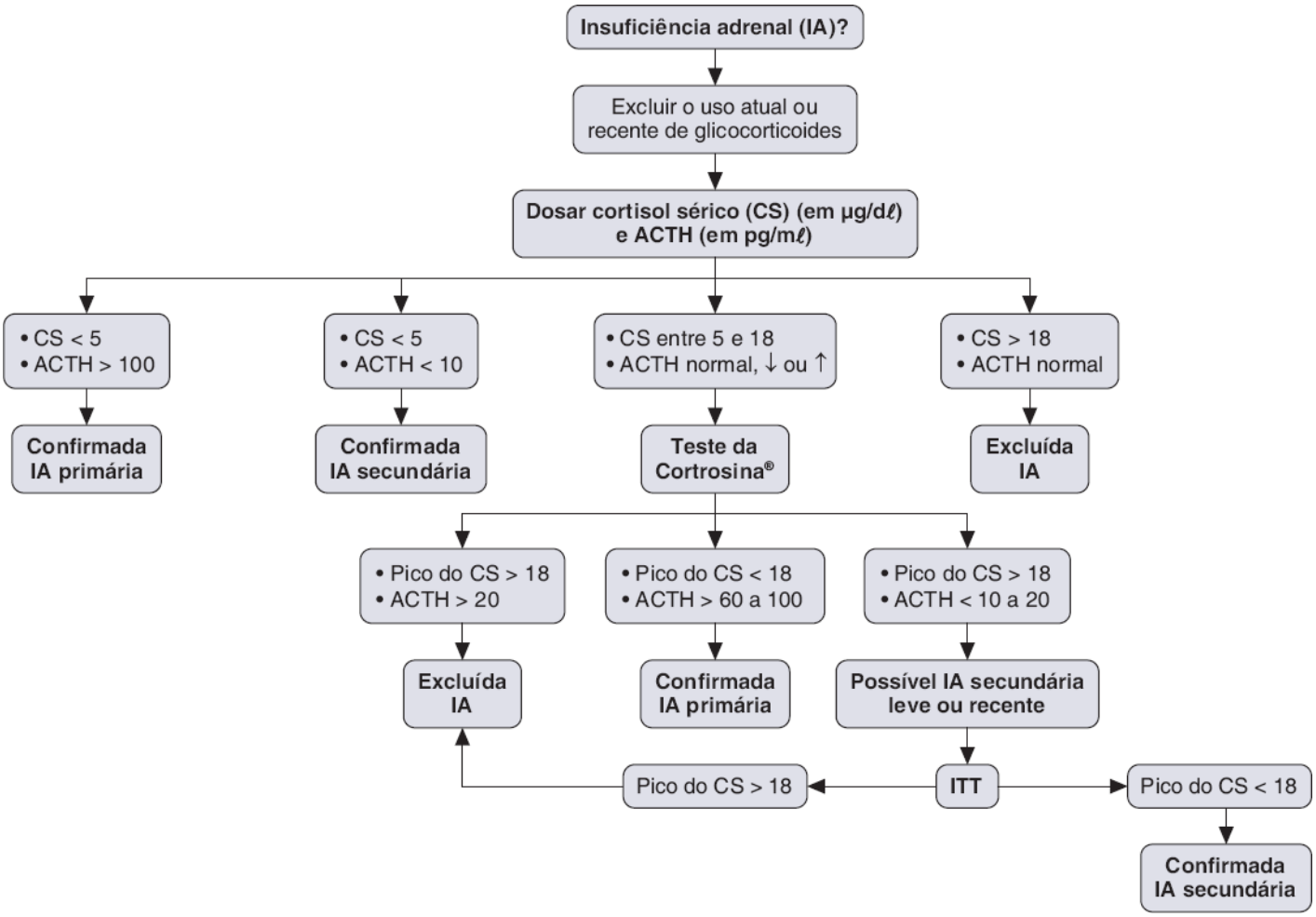


Figura 38.10 Fluxograma de investigação diagnóstica para a confirmação de insuficiência adrenal (IA) sugerido pelos autores. Outros autores baseiam-se sempre no teste de ACTH ou no teste de tolerância à insulina (ITT) para confirmar a IA.

■ *Dosagem dos anticorpos antiadrenais*

Anticorpos anticórtex adrenal (ACA) são observados em 60 a 80% dos casos de DA autoimune, somente excepcionalmente sendo encontrados, em títulos baixos, em outras formas de IA primária. Os Ac21OH são os mais específicos e mais sensíveis para o diagnóstico de adrenalite autoimune (presentes em 64 a 89% dos pacientes).[18,20] Ausentes em casos de IA secundária, raramente são encontrados, em títulos baixos, na população geral (1,4 a 2,5%) e em pacientes com IA causada por doenças granulomatosas.[18,20,77] As atuais diretrizes da Endocrine Society[1] e o consenso da Sociedade Francesa de Endocrinologia[7] recomendam a dosagem de Ac21OH na avaliação diagnóstica de IA primária. Infelizmente, ainda são raros os laboratórios privados que rotineiramente fazem a dosagem desses anticorpos no Brasil.

Dosagem dos anticorpos anti-interferon-ώ ou α

Anticorpos anti-interferon-ώ ou α apresentam alta sensibilidade e especificidade diagnósticas para SPA-1.[1,21]

Dosagem de 17-hidroxiprogesterona

Está particularmente indicada em criança na investigação de HAC por deficiência de 21-hidroxilase. Níveis > 1.000 ng/dℓ confirmam o diagnóstico.[1,3]

Dosagem dos ácidos graxos de cadeia muito longa

O diagnóstico de ALD se baseia na detecção de níveis elevados de AGCML, encontrados em 100% dos pacientes do sexo masculino afetados. Dessa maneira, a dosagem de AGCML deve ser feita em todos os indivíduos do sexo masculino com DA sem outra etiologia identificada, mesmo na ausência de sinais e sintomas neurológicos.[30,40] Níveis elevados de AGCML também são observados em 80 a 95% das mulheres heterozigotas.[50] Em virtude de resultados falso-negativos, é

imprescindível a pesquisa de mutações no gene *ABCD1* em todas as mulheres em risco de serem heterozigotas para ALD.[1,40,42]

Na Figura 38.11 consta fluxograma proposto pelos autores para confirmação da etiologia da IA.

■ *Alterações eletrocardiográficas*

Alterações eletrocardiográficas são comuns na IA. A hipercalemia é responsável pelo surgimento de ondas T em tenda, ondas P baixas, complexos QRS largos e, em casos extremos, assistolia atrial, bloqueio intraventricular e, por fim, assistolia ventricular. Outras anormalidades, como ondas T achatadas ou invertidas, baixa voltagem do QRS e intervalo Q-Tc prolongado, devem-se ao hipocortisolismo *per se*. São reversíveis com a reposição de glicocorticoide.[2-4,10]

■ *Achados radiológicos*

A TC e a ressonância magnética (RM) podem ser úteis no diagnóstico diferencial de IA primária. Na doença autoimune, as glândulas adrenais têm tamanho normal ou diminuído, enquanto estão quase sempre aumentadas nos outros casos (Quadro 38.13). Há calcificação das adrenais na TB adrenal (presente em 50% dos casos), em outras doenças granulomatosas crônicas e em pacientes com metástases ou hemorragia adrenal antiga. TB adrenal pode também se manifestar por massa adrenal unilateral.[10,78,79] Biopsia adrenal guiada por TC pode ser realizada nos casos de adrenais aumentadas de volume, e a análise anatomopatológica do material obtido pode ser útil na identificação do agente etiológico de IA, predominantemente no caso de doenças granulomatosas (TB, PCM, histoplasmose e criptococose).[78-80]

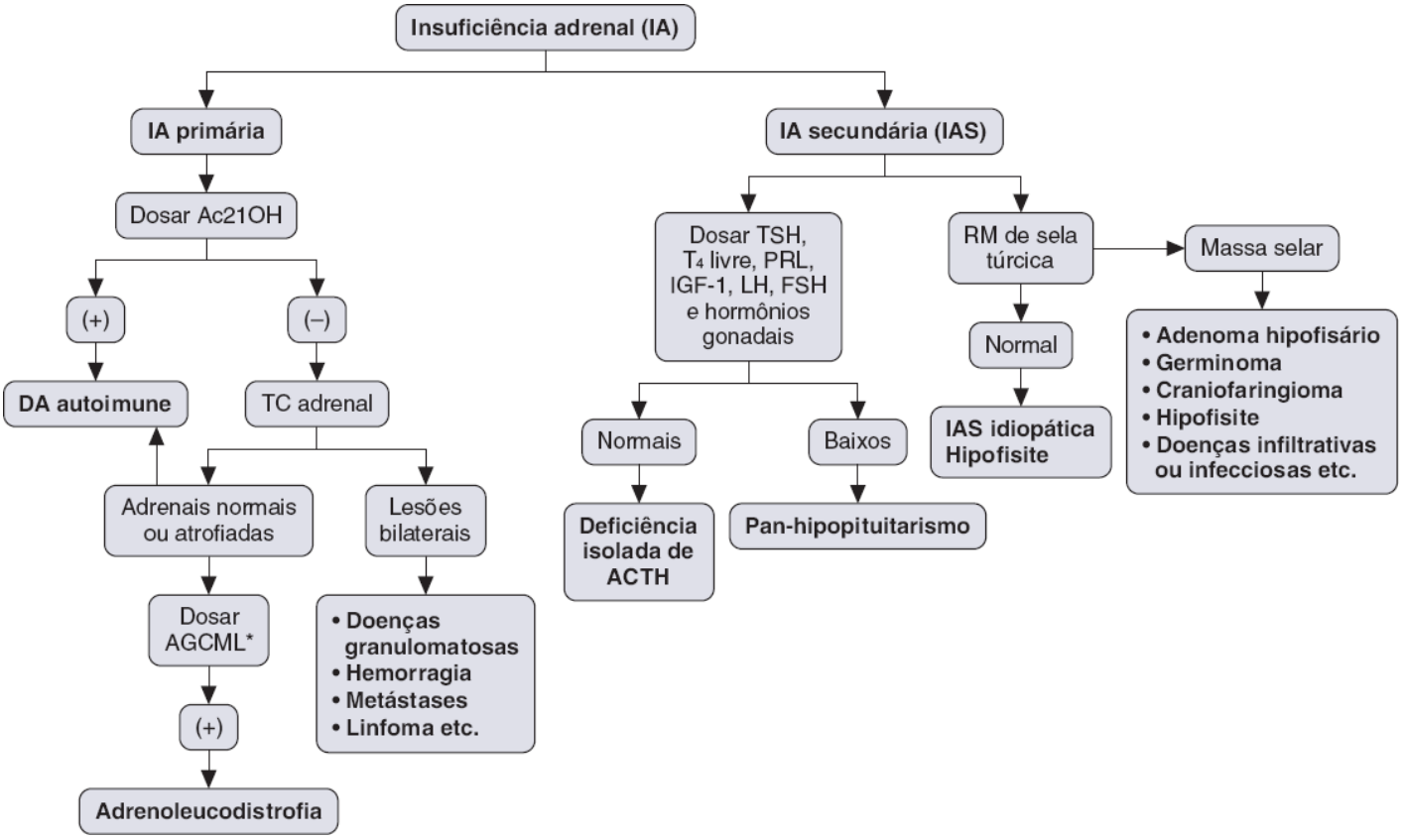


Figura 38.11 Fluxograma sugerido pelos autores para avaliação etiológica da insuficiência adrenal. Em crianças e adolescentes com IA, é mandatória a investigação de hiperplasia adrenal congênita. *Em crianças, adolescentes e adultos jovens do sexo masculino. Ac21OH: anticorpos anti-21-hidroxilase; (+): positivos; (–): negativos; TC: tomografia computadorizada; IAS: insuficiência adrenal secundária; DA: doença de Addison; AGCML: ácidos graxos de cadeia muito longa.

Quadro 38.13 Achados radiológicos na insuficiência adrenal.

Doença de Addison
• Adrenais pequenas e atrofiadas (adrenalite autoimune)

- Aumento de volume das adrenais (tuberculose, paracoccidioidomicose ou outras doenças granulomatosas; infiltração neoplásica ou hemorragia)
- Calcificações adrenais (tuberculose, outras doenças invasivas, hemorragia)
- Diminuição da área cardíaca (microcardia)
- Aumento de volume da sela túrcica e da hipófise

Insuficiência adrenal secundária

- Lesões primárias ou metastáticas em hipófise, hipotálamo ou eminência média

O achado de redução da área cardíaca (microcardia) é comum à radiografia simples do tórax. Além disso, nos casos crônicos não tratados ou inadequadamente tratados, pode-se também encontrar um aumento de volume da sela túrcica em radiografia do crânio, e da hipófise, na TC ou RM. Esse fato, em geral, se deve à hiperplasia dos corticotrofos, reversível com a reposição do glicocorticoide. Raramente um adenoma secretor de ACTH pode se desenvolver.[3-5,10]

Achados radiológicos na insuficiência adrenal secundária. Lesões primárias ou metastáticas no hipotálamo, eminência média ou hipófise, causadoras da IA secundária, podem ser visualizadas por meio de TC e, sobretudo, RM. A presença de massas selares resulta, sobretudo, de tumores hipofisários ou hipotalâmicos, doenças infiltrativas ou infecciosas, metástases e hipofisite. Espessamento da haste hipofisária é frequente nas hipofisites. Se a RM for normal, considerar a possibilidade de IA secundária idiopática ou hipofisite.

Insuficiência adrenal em pacientes criticamente enfermos

As terminologias *insuficiência adrenal relativa* (RAI) e, mais recentemente, *insuficiência de corticosteroide relacionada à doença crítica* (CIRCI) foram criadas para designar os pacientes nos quais a produção de cortisol não se elevou suficientemente em situações de estresse. Os pacientes com CIRCI têm elevadas morbidade e mortalidade hospitalar.[73,81] A fisiopatologia da CIRCI não está totalmente esclarecida, mas envolve tanto a secreção diminuída de cortisol como alteração da transdução do sinal glicocorticoide, uma vez que citocinas pró-inflamatórias competem com o ACTH pelo seu receptor ou induzem resistência aos glicocorticoides. Além disso, na sepse, pode haver alteração do suprimento sanguíneo hipofisário e acúmulo de superóxido, neuropeptídeos e prostaglandinas, os quais contribuem para a diminuição da secreção dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários.[8]

Atualmente ainda há não há consenso sobre critérios de diagnóstico da CIRCI. De acordo com as diretrizes da Society of Critical Care Medicine (SCCM) e da European Society of Intensive Care Medicine, em casos de sepse ou outras doenças agudas graves, a IA seria mais bem identificada pela detecção de um CS ao acaso < 10 μg/dℓ ou pela demonstração de um incremento ou delta (Δ) do CS < 9 μg/dℓ após a administração IV de ACTH (250 μg).[81]

Outros autores propõem que a disfunção adrenal deva ser diagnosticada ou excluída, respectivamente, quando cortisol basal for inadequadamente baixo (< 10 μg/dℓ) ou muito alto (> 34 a 44 μg/dℓ).[69] Para pacientes com cortisol basal entre 10 e 34 a 44 μg/dℓ, é sugerido o uso de testes de estímulo, particularmente o teste da Cortrosina®. Nessa situação, um Δ do CS > 16,8 μg/dℓ excluiria a presença de RAI, ao passo que um valor < 9 μg/dℓ a confirmaria.[69]

Insuficiência adrenal na gravidez

A IA na gravidez é relativamente pouco frequente, mas, se não for adequadamente diagnosticada e tratada, pode resultar em sérias complicações materno-fetais. Seu diagnóstico pode ser desafiador em virtude da hiperatividade fisiológica do eixo HHA durante a gestação, que provoca aumento de CRH, ACTH, CS ligado à CBG e frações livres do cortisol (sérico, urinário e salivar) ao longo da gravidez, alcançando valores máximos no terceiro trimestre.[82,83]

Enquanto valores de ACTH > 100 pg/mℓ são também indicativos de IA primária na gravidez,[83] níveis de CS < 3 μg/dℓ no início da manhã confirmam o diagnóstico de IA na presença de quadro clínico típico.[82,83] A partir dos achados do maior estudo de coorte com dosagem do cortisol durante a gravidez,[84] alguns autores propuseram que valores de cortisol matinal menores de 11 μg/dℓ, 16 μg/dℓ e 22 μg/dℓ no primeiro, segundo e terceiro trimestre, respectivamente, seriam indicativos de IA.[83] Nessa situação, as pacientes sintomáticas deveriam ser submetidas ao teste de estímulo com 250 μg de Cortrosina®. Embora não haja consenso sobre os pontos de corte desse teste em gestantes, tem sido sugerido utilizar 25 μg/dℓ, 29 μg/dℓ e 32 μg/dℓ para o primeiro, segundo e terceiro trimestre, respectivamente (Quadro 38.14).[1,83]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A DA deve ser diferenciada de todas as condições que produzem hiperpigmentação cutânea, distúrbios gastrintestinais e fadiga crônica. A hiperpigmentação da hemocromatose não envolve as membranas mucosas e se caracteriza por hemossiderina nas glândulas sudoríparas. A presença de porfiria cutânea tardia é facilmente reconhecida pela grande quantidade de uroporfirina na urina, nas fezes e no plasma. Metais pesados, tais como zinco e mercúrio, podem pigmentar a margem gengival, mas não causam pigmentação bucal. Anorexia e perda de peso podem simular quadros de anorexia nervosa.[3,4,73,74]

TRATAMENTO

Os tratamentos de crise adrenal e de IA crônica estão, respectivamente, resumidos nos Quadros 38.15 e 38.16.

Quadro 38.14 Papel do cortisol sérico basal e do teste da Cortrosina® no diagnóstico de insuficiência adrenal (IA) durante a gestação.

Cortisol sérico (CS) basal às 8 h
• CS às 8 h < 3 µg/dℓ (em qualquer trimestre) → confirma IA
• CS às 8 h < 11 µg/dℓ (no 1º trimestre) → indicativo de IA
• CS às 8 h < 16 µg/dℓ (no 2º trimestre) → indicativo de IA
• CS às 8 h < 22 µg/dℓ (no 3º trimestre) → indicativo de IA
Teste da Cortrosina® anormal na gravidez
• 1º trimestre → pico do CS < 25 µg/dℓ
• 2º trimestre → pico do CS < 29 µg/dℓ
• 3º trimestre → pico do CS < 32 µg/dℓ

Adaptado de Yuen et al., 2013;[82] Lebbe e Arlt, 2013.[83]

Quadro 38.15 Tratamento da crise adrenal.

Medidas gerais
• Coletar amostra de sangue para hemograma, dosagens bioquímicas e hormonais (cortisol e ACTH)
• Corrigir depleção de volume (com solução glicofisiológica), desidratação, distúrbios eletrolíticos e hipoglicemia
• Tratar a infecção ou outros fatores precipitantes
Reposição de glicocorticoides
• Administrar hidrocortisona, 100 mg (50 mg/m^2 para crianças) IV inicialmente, seguidos de 200 mg (50 a 100 mg/m^{2}para crianças) em infusão contínua IV ou 50 mg de 6/6 h IV durante 24 h. Se possível, reduzir a dose em 50% no segundo dia de tratamento
• Quando o paciente estiver tolerando alimentos VO, passar a administrar o glicocorticoide VO e, se necessário, adicionar fludrocortisona (0,1 mg VO)

VO: via oral; IV: via intravenosa. Adaptado de Bornstein et al., 2016.[1]

Quadro 38.16 Tratamento de manutenção de insuficiência adrenal (IA) crônica.

- Prednisona ou prednisolona 3 a 5 mg/dia VO (dividida em 1 a 2 doses): 3/4 às 7h ou 8h e 1/4 às 14h; ou
- Hidrocortisona 10 a 20 mg às 7h ou 8h, 5 mg às 12h ou 13h, e 2,5 a 5 mg às 17h ou 18h VO, ou 5,5 mg/m^2 de superfície corporal
- Fludrocortisona* 0,05 a 0,2 mg às 8h VO
- Deidroepiandrosterona (DHEA) 25 a 50 mg/dia VO (apenas para mulheres)
- Seguimento clínico: manter o paciente assintomático, com peso, pressão arterial e eletrólitos normais
- Uso pelo paciente de cartão ou bracelete de identificação
- Duplicação da dose do glicocorticoide durante períodos de estresse (p. ex., infecções virais ou bacterianas, cirurgias etc.)
- Resposta clínica – melhor parâmetro para avaliação da eficácia do tratamento

*Raramente necessária na IA secundária. VO: via oral.

Crise adrenal

A crise adrenal é uma condição potencialmente fatal que requer tratamento imediato e adequado. Diante de uma forte suspeita clínica, não se deve, portanto, protelar o tratamento para a realização de testes diagnósticos. O objetivo inicial da terapia é reverter a hipotensão e corrigir a desidratação, a hipoglicemia e os distúrbios eletrolíticos. Grandes volumes de solução fisiológica a 0,9% e solução glicosada a 10% devem ser infundidos tão rapidamente quanto possível. Solução fisiológica hipotônica deve ser evitada, pois pode agravar a hiponatremia.[4,76,85] A reposição de glicocorticoides deve ser feita conforme especificado no Quadro 38.14. No adulto, recomenda-se, inicialmente, administrar 100 mg de hidrocortisona (HC) IV, seguidos de 200 mg de HC em 24 horas (em infusão contínua IV ou 50 mg de 6/6 h).[1]Os mineralocorticoides não são úteis, uma vez que seu efeito retentor de sódio leva vários dias para se manifestar. Além disso, a HC tem um efeito mineralocorticoide significativo. O fator desencadeante da crise adrenal deve ser pesquisado e tratado.[76,85]

Insuficiência adrenal crônica

O tratamento da IA crônica consiste na reposição de glicocorticoides, mineralocorticoides e DHEA.[1,86]

■ *Reposição de glicocorticoides*

No nosso meio, a prednisona (Meticorten® etc.) e a prednisolona (Predsim® etc.) são os produtos mais utilizados, na dose usual de 5 mg logo cedo pela manhã e 2,5 mg no início da tarde (alguns pacientes requerem apenas a dose matinal) (ver Quadro 38.16). Em muitos países, prefere-se a HC, por ser natural e ter atividade mineralocorticoide inerente; no Brasil, ela é apenas produzida em farmácias de manipulação. A dose recomendada pelas diretrizes da Endocrine Society é de 15 a 25 mg/dia, em duas a três tomadas diárias, sendo a maior dose ao acordar e a última e menor dose 4 a 6 horas antes de dormir, a fim de mimetizar o ritmo circadiano e evitar altos níveis noturnos de glicocorticoides, os quais podem comprometer o sono e a sensibilidade à insulina.[1] Caso se opte por outro glicocorticoide, este deve ser usado em doses equivalentes às citadas (Quadro 38.17). Glicocorticoides de ação prolongada, como a dexametasona, devem ser evitados, visto que implicam risco maior para o desenvolvimento da síndrome de Cushing exógena. Além disso, a duração de ação da dexametasona é amplamente variável de um paciente para outro, o que torna difícil selecionar a dose correta.[1-5]

HC e prednisolona são glicocorticoides ativos, enquanto o acetato de cortisona e a prednisona requerem ativação hepática mediada por 11β-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 1 antes de exercer sua atividade biológica. Reposição com esses compostos inativos pode resultar em grande variabilidade interindividual dos parâmetros farmacológicos.[1,2] Em crianças, o tratamento deve ser iniciado com HC na dose de 8 mg/m^2 de superfície corporal por dia, dividida em duas a três tomadas.[1] O tratamento com dexametasona não é recomendado na IA, uma vez que, devido a sua ação mais prolongada, pode causar mais características cushingoides, além de implicar maior dificuldade na titulação da dose.[1]

Doses maiores que as habituais podem ser necessárias para indivíduos muito pesados ou para aqueles que estejam usando fármacos que acelerem a metabolização hepática dos glicocorticoides (p. ex., fenitoína, barbitúricos, rifampicina,

aminoglutetimida ou mitotano).[2,4,14]

Tanto a dose total quanto o perfil de liberação da HC e do tempo de exposição ao CS são importantes para a adequação do tratamento. Ultimamente, vem sendo testada uma HC de liberação tardia (Chronocort®), que deve ser administrada em duas doses diárias, sendo 20 mg às 22 h e 10 mg pela manhã.[87-89] Outra HC de liberação modificada (Plenadren®), com camada externa de liberação rápida da substância e camada interna de liberação tardia), torna possível a alta exposição ao cortisol durante as primeiras 4 horas da manhã, com níveis gradualmente menores ao longo do dia e intervalo livre de cortisol durante a noite. Essa HC de liberação modificada pode ser administrada uma única vez ao dia, pela manhã. Propicia melhor reprodução do ritmo circadiano fisiológico do cortisol e leva à redução do peso corporal e da pressão arterial e à melhora do metabolismo da glicose (particularmente nos pacientes também portadores de diabetes melito [DM]), quando comparada à administração da HC convencional 3 vezes/dia.[86,88] Os menores níveis de CS entre 22h e 4h também promovem melhora da qualidade do sono e maior sensação de bem-estar dos pacientes e, portanto, melhor qualidade de vida.[86,88] No entanto, ela tem custo elevado e apresenta outras limitações,[88,89]mostradas no Quadro 38.18. Chronocort® e Plenadren® ainda não são comercializadas no Brasil.

Devido ao aumento gradual do cortisol livre observado durante a gravidez, a maioria das mulheres com IA precisa aumentar, durante o terceiro trimestre, sua dose diária de HC em 20 a 40% (geralmente, 5 a 10 mg).[83]

Monitoramento, acompanhamento e preparo cirúrgico do paciente

A resposta clínica é o melhor parâmetro para avaliação da eficácia da corticoterapia.[1-4] Em casos de DA, a dosagem de ACTH plasmático para guiar a dose de reposição glicocorticoide não é recomendada, uma vez que pacientes recebendo doses apropriadas de reposição frequentemente apresentam níveis elevados de ACTH. Portanto, sua utilização para ajuste da reposição glicocorticoide pode levar ao tratamento excessivo.[1,86]

Independentemente do composto utilizado, sua dose deve ser ao menos duplicada na vigência de infecções do sistema respiratório, amigdalites etc., ou em caso de extração dentária. Se o paciente eventualmente não tolerar a medicação oral, devido a gastrenterite, pode-se temporariamente administrar 100 mg de HC por via intramuscular (IM) ou SC no domicílio (ver Quadro 38.17).[1] Diante de diarreia e vômitos persistentes, a hospitalização está indicada para que a corticoterapia seja feita IV.[1-5]

Previamente a um procedimento cirúrgico, pacientes com IA primária ou aqueles submetidos a adrenalectomia bilateral, cirurgia de hipófise e aqueles que fizeram uso de corticoterapia no período de até 1 ano antes do procedimento deverão receber suplementação peroperatória ou dose de estresse de glicocorticoides. Essa suplementação depende do tipo de procedimento cirúrgico ao qual o paciente será submetido e do grau de estresse imposto pelo procedimento. Além disso, ela não deve ser menor que a dose já administrada ao paciente para o tratamento da doença intercorrente.[1-5,90]

Para procedimentos cirúrgicos menores (hernioplastia, colecistectomia por via laparoscópica, cirurgia de joelho), é recomendado administrar 25 a 50 mg IV de HC por 1 dia. Para estresse cirúrgico moderado (colecistectomia aberta, ressecção cirúrgica do cólon), convém administrar 50 a 75 mg IV de HC por 1 a 2 dias. Nos casos de cirurgias de porte maior, o paciente deverá receber 100 mg IV de HC na noite anterior à cirurgia e, no dia seguinte, 50 a 100 mg IV a cada 6 a 8 horas, até a estabilização do quadro. Reduz-se, então, gradualmente a dose (em 3 a 5 dias) para a faixa de manutenção. Pacientes que desenvolvem hipotensão ou cuja condição se deteriora no período pós-operatório deverão receber a dose máxima de estresse de HC (200 a 400 mg IV por dia). Em caso de cirurgias de emergência, sepse, infarto agudo do miocárdio (IAM) etc., o paciente é tratado como na crise adrenal.[3,4,75,90,91]

Quadro 38.17 Características biológicas e farmacológicas dos diferentes glicocorticoides.

Fármaco	Dose equivalente (mg)	Meia-vida biológica (horas)	Duração da ação	Atividade glicocorticoide	Atividade mineralocorticoide
Hidrocortisona	20	8 a 12	Curta	1	1
Cortisona	25	8 a 12	Curta	0,8	0,8
Prednisona	5	12 a 36	Intermediária	4	0,2

Prednisolona	4	12 a 36	Intermediária	5	0,2
Metilprednisolona	4	12 a 36	Intermediária	6,2	0,2 a 0,5
Triancinolona	4	12 a 36	Intermediária	5	0
Deflazacorte	6	24 a 36	Intermediária	3,5	0,25
Betametasona	0,60	36 a 72	Prolongada	25 a 30	0
Dexametasona	0,75	36 a 72	Prolongada	25 a 30	0

Observação: a fludrocortisona tem atividade mineralocorticoide de 400 e glicocorticoide de 10.

Quadro 38.18 Potenciais limitações do tratamento com hidrocortisona (HC) de liberação dupla.

Limitações	Comentários
Disponibilidade apenas em doses fixas	Limitação de individualização no ajuste das doses Dificuldade de usar esta preparação no caso de turnos de trabalho variáveis e demanda imprevisível Falta de um protocolo claro de ajuste da dose diária em condições de estresse (p. ex., infecção; cirurgia)
Contraindicações	Motilidade gástrica alterada Idade < 18 anos
Adesão ao tratamento	Cerca de 10 a 15% dos pacientes preferem a HC convencional
Custo elevado	Custo muito superior ao tratamento convencional
Outras	Hipocortisolismo ainda não fisiológico ao despertar Possível astenia nas horas da tarde

Adaptado de Mongioì et al., 2020.[88]

Com a reposição glicocorticoide, a hiperpigmentação cutaneomucosa tende a melhorar e, ocasionalmente, pode desaparecer.[92]

■ *Reposição de mineralocorticoide*

Fludrocortisona (Florinefe®) está primariamente indicada para pacientes com DA (nunca, ou raramente, é necessária na IA secundária), mas cerca de 10 a 20% deles podem ser tratados somente com glicocorticoide e ingestão adequada de sódio na alimentação. A dose necessária varia de paciente para paciente – em geral, 0,05 a 0,2 mg VO pela manhã (inicia-se com 0,1 mg/dia e reajusta-se em 0,05 mg/dia).[3,4,90] Recém-nascidos, especialmente nos primeiros 6 meses de vida, necessitam de doses maiores de reposição, além de suplementação de 1 a 2 g de cloreto de sódio por dia, devido à menor sensibilidade renal aos mineralocorticoides. Incrementos temporários na dose de 50 a 100% ou aumento da ingestão de sal podem ser recomendados no clima quente ou em situações que promovam sudorese excessiva. Os pacientes devem ser orientados a não restringir a ingestão de sal. Pacientes em uso de prednisolona necessitam de doses maiores de fludrocortisona em comparação com aqueles em uso de HC, uma vez que a prednisolona tem menor atividade mineralocorticoide. Diante de temperaturas muito elevadas ou após atividade física extenuante, pode ser necessário aumentar a dose do glico e do mineralocorticoide.[1,3,4,90]

Monitoramento

Hipotensão, hipotensão ortostática, hiponatremia, hipercalemia persistente e aumento da atividade plasmática da renina indicam necessidade de aumento da dose, enquanto hipertensão, hipocalemia, edema e supressão da APR implicam a redução da mesma. Alguns recomendam que a dose da fludrocortisona seja ajustada para manter a APR < 5 ng/mℓ/h (paciente em pé).[3,4,10,89] Nos pacientes que desenvolverem hipertensão arterial durante o uso de fludrocortisona, a dose deverá ser reduzida (além do ajuste da dose de glicocorticoide). Caso os níveis pressóricos permaneçam elevados em pacientes euvolêmicos, deverá ser iniciado tratamento anti-hipertensivo com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina II, juntamente com a manutenção do tratamento com fludrocortisona. Tratamento anti-hipertensivo de segunda linha poderá incluir bloqueadores do canal de cálcio. Diuréticos deverão ser evitados, e antagonistas do receptor mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona) estão contraindicados.[1]

■ *Reposição de deidroepiandrosterona*

Em casos de IA, tem sido sugerido que a reposição de DHEA (25 a 50 mg/dia) melhora a sensação de bem-estar e, em mulheres, a sexualidade (p. ex., aumento da libido).[93] Além disso, em mulheres, possibilita a normalização dos níveis circulantes de androstenediona, sulfato de DHEA, testosterona e da relação entre testosterona e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG).[93] Melhora da sensibilidade insulínica e do perfil lipídico foi também relatada.[94] No entanto, nem todos os estudos evidenciaram efeitos benéficos da DHEA sobre o bem-estar e a sexualidade.[95]

De acordo com as diretrizes da Endocrine Society, reposição de DHEA (25 a 50 mg em dose VO única pela manhã) pode ser considerada em mulheres com IA que se apresentem, antes da menopausa, com libido reduzida ou ausente, depressão, ansiedade e níveis reduzidos de energia, a despeito de uma adequada reposição glico e mineralocorticoide.[1] Caso não haja melhora dos sintomas após 6 meses, o tratamento deverá ser descontinuado.[1] O monitoramento da reposição com DHEA deve ser feito por meio da dosagem do sulfato de DHEA (SDHEA) pela manhã, antes da ingestão do medicamento. O objetivo do tratamento é manter o SDHEA no valor intermediário da referência para mulheres antes da menopausa.[1]

Em geral, a DHEA é bem tolerada, mas podem surgir efeitos colaterais, tais como sudorese aumentada, acne e prurido no couro cabeludo, todos reversíveis com a suspensão do tratamento.[93-95]

■ *Educação do paciente*

Na prevenção de uma crise adrenal, os pacientes devem ser orientados quanto à necessidade de tomar o(s) medicamento(s) prescrito(s) constantemente e, sobretudo, ao ajuste da dose do glicocorticoide em situações de estresse. É fundamental, também, que levem sempre consigo um bracelete, ou cartão de identificação, com nome, telefone de contato, nome e telefone do médico, diagnóstico e fármaco(s) utilizado(s), a fim de agilizar seu tratamento, caso sejam atendidos em serviços de urgência.[1-5,14] Tatuagens também têm sido usadas por alguns pacientes.

PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

O prognóstico da DA é bom, dependendo da doença de base que deverá ser tratada convenientemente. Recentemente, entretanto, foi observado que o risco de morte é duas vezes maior nos pacientes com DA do que na população geral.[96] Relatou-se também que a maior taxa de mortalidade se deve a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias, provavelmente em decorrência da utilização de doses de manutenção suprafisiológicas, inadequado perfil diurno de exposição ao glicocorticoide e terapias de resgate inadequadas em resposta à doença intercorrente.[96] Adultos com IA deverão ser reavaliados anualmente com relação à dose de reposição, a fim de descartar dose excessiva ou insuficiente. Pacientes com DA autoimune deverão ser investigados uma vez por ano para a presença de outras doenças autoimunes, tais como DM tipo 1, doença tireoidiana autoimune, falência ovariana precoce, doença celíaca e gastrite autoimune com deficiência de vitamina B_{12}. Pacientes com IA primária devido a distúrbios monogênicos deverão receber aconselhamento genético.[1]

▸ Resumo

Insuficiência adrenal (IA) é uma condição caracterizada por produção deficiente de cortisol pelo córtex adrenal. Se não for tratada, mostra-se potencialmente letal. Pode ser primária (doença de Addison [DA]), cuja etiologia mais comum é uma adrenalite autoimune, ou, mais comumente, secundária, decorrente, sobretudo, de tumores da região selar e de seu tratamento com cirurgia ou radioterapia. A crise adrenal

pode ser a manifestação inicial da IA e, caso não seja prontamente diagnosticada e adequadamente tratada, representa uma condição potencialmente fatal. O achado laboratorial mais característico da IA é um cortisol sérico baixo, associado a níveis plasmáticos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) elevados na DA, mostrando-se baixos ou inapropriadamente normais na IA secundária. Em muitos casos, no entanto, observa-se um cortisol basal dentro da normalidade, mas que se eleva inadequadamente após a estimulação com Cortrosina® ou insulina. Anticorpos anti-21-hidroxilase apenas são encontrados na IA primária, quase exclusivamente na forma autoimune. Níveis elevados dos ácidos graxos de cadeia muita longa são diagnósticos da adrenoleucodistrofia. O tratamento da IA primária consiste em reposição glico e mineralocorticoide. Na IA secundária, o sistema renina-angiotensina-aldosterona está íntegro; por isso, não é necessária a reposição mineralocorticoide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bornstein S, Allolio B, Arlt W et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:364-89.
2. Naziat A, Grossman A. Adrenal insufficiency. In: De Groot LJ et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Apr 12.
3. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014; 383:2152-67.
4. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. Baillières Clin Endocrinol Metab. 1985; 14:947-76.
5. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3:216-26.
6. Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 56:787-91.
7. Reznik Y, Barat P, Bertherat J et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. Ann Endocrinol (Paris). 2018; 79:1-22.
8. Molina PE. Endocrine physiology, 4th edition. McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC, New York, 2013.
9. Burford NG, Webster NA, Cruz-Topete D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system. Int J Mol Sci. 2017; 18 pii:E2150.
10. Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. In: Melmed S et al. (Eds.). William´s Textbook of Endocrinology. 12. ed. Philadelphia: Elsevier; 2011; pp. 479-544.
11. Miller WL. The Hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a brief history. Horm Res Paediatr. 2018; 89:212-23.
12. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, adrenal gland. StatPearls [Internet] Physiology, Adrenal gland. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Last update: May 29, 2020.
13. Ten S, New M, MacLaren N. Clinical review 130. Addison's Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:2909-22.
14. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 41:757-61.
15. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev. 2002; 23:327-64.
16. Soule S. Addison's disease in Africa – a teaching hospital experience. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50:115-20.
17. Agarwal G, Bhatia E, Pandey R et al. Clinical profile and prognosis of Addison's disease in India. Natl Med J India. 2001; 14:23-5.
18. Silva RC, Castro M, Kater CE et al. Insuficiência adrenal primária no adulto: 150 anos depois de Addison. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2004; 48:724-38.
19. Vilar L, Vilar C, Albuquerque LA et al. Clinical and biochemical features in a cohort of 34 patients with Addison's disease. Arch Endocrinol Metab. 2020.
20. Silva RC, Kater CE. Doença de Addison de etiologia autoimune. Arq Brasil Endocrinol Metab. 1998; 42:431-43.
21. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. J Endocrinol Invest. 2018; 4:91-8.
22. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A et al. (Ed.). Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders. New York: Academic Press; 1980. pp. 357-65.
23. Colombo AL, Faiçal S, Kater CE. Systematic evaluation of the adrenocortical function in patients with paracoccidiodomycosis. Mycopathologia. 1994; 127:189-93.
24. Oliveira MC, Hoffman KS, Gonzales PH et al. Presença de hipocortisolismo clínico-laboratorial em pacientes com paracoccidiodomicose. Arq Brasil Endocrinol Metab. 1995; 39:102-6.
25. Alevritis EM, Sarubbi FA, Jordan RM et al. Infectious causes of adrenal insufficiency. South Med J. 2003; 96:888-90.
26. Washburn RG, Bennett JE. Reversal of adrenal glucocorticoid dysfunction in a patient with disseminated histoplasmosis. Ann Intern Med. 1989; 110:86-7.
27. Freda PU, Bilezikian JP. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in HIV disease. AIDS Read. 1999; 9:43-50.
28. Lewi DS, Kater CE. Insuficiência adrenocortical em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Rev Ass Med Brasil. 1988; 34:213-8.
29. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003; 361:1881-93.
30. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med. 2009; 360:2328-39.

31. Karki BR, Sedhai YR, Bokhari SRA. Waterhouse-Friderichsen Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Dec 3.
32. Karwacka IM, Obołończyk Ł, Sworczak K. Adrenal hemorrhage: a single center experience and literature review. Adv Clin Exp Med. 2018; 27:681-7.
33. Vella A, Nippoldt TB, Morris JC 3rd. Adrenal hemorrhage: a 25-year experience at the Mayo Clinic. Mayo Clin Proc. 2001; 76:161-8.
34. Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM et al. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. Cancer. 1984; 54:552-7.
35. Redman BG, Pazdur R, Zingas AP et al. Prospective evaluation of adrenal insufficiency in patients with adrenal metastasis. Cancer. 1987; 60:103-7.
36. Sahagian-Edwards A, Holland JF. Metastatic carcinoma to the adrenal glands with cortical hypofunction. Cancer. 1954; 7:1242-5.
37. Cedermark BJ, Sjoberg HE. The clinical significance of metastases to the adrenal glands. Surg Gynecol Obstet. 1981; 152:607-10.
38. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1-46.
39. Turk BR, Theda C, Fatemi A et al. X-linked adrenoleukodystrophy: pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening, and therapies. Int J Dev Neurosci. 2020; 80:52-72.
40. Burtman E, Regelmann MO. Endocrine dysfunction in X-linked adrenoleukodystrophy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016; 45:295-309.
41. Brennemann W, Köhler W, Zierz S et al. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy. Eur J Endocrinol. 1997; 137:34-9.
42. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose RA et al. The natural history of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy: an international collaboration. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:118-26.
43. Brown P, Scobie GA, Townsend J et al. Identification of a novel missense mutation that is as damaging to DAX-1 repressor function as a nonsense mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:1341-9.
44. Elias LLK, Castro M. Insuficiência adrenal primária de causa genética. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2002; 46:478-89.
45. Guran T, Buonocuore F, Saka N et al. Rare causes of primary adrenal insufficiency: genetic and clinical characterization of a large nationwide cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:284-92.
46. Pedreira CC, Zacharin MR. Allgrove syndrome: when a recognisable paediatric disorder occurs in adulthood. Med J Aust. 2004; 180:74-5.
47. Cooray SN, Chan L, Metherell L et al. Adrenocorticotropin resistance syndromes. Endocr Dev. 2008; 13:99-116.
48. Selva KA, LaFranchi SH, Boston B. A novel presentation of familial glucocorticoid deficiency (FGD) and current literature review. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17:85-92.
49. Graves L 3rd, Klein RM, Walling AD. Addisonian crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyglandular syndrome. South Med J. 2003; 96:824-7.
50. Falorni A, Laureti S, De Bellis A et al. Italian Addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1598-604.
51. Guo Q, Lu J, Mu Y et al. Adult idiopathic isolated ACTH deficiency: a short series and literature review. Neuro Endocrinol Lett. 2013; 34:693-700.
52. Takeno A, Yamamoto M, Morita M et al. Late-onset isolated adrenocorticotropic hormone deficiency caused by nivolumab: a case report. BMC Endocr Disord. 2019; 19:25.
53. Kasperlik-Zauska AA, Czarnocka B, Czech W. Autoimmunity as the most frequent cause of idiopathic secondary adrenal insufficiency: report of 111 cases. Autoimmunity. 2003; 36:155-9.
54. Ohara N, Kaneko M, Kuriyama H et al. Isolated adrenocorticotropin deficiency concomitant with Graves' disease: a case report and literature review. Intern Med. 2016; 55:2649-58.
55. Giavoli C, Bergamaschi S, Ferrante E et al. Effect of growth hormone deficiency and recombinant hGH (rhGH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic isolated GH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:247-51.
56. Lange M, Feldt-Rasmussen U, Svendsen OL et al. High risk of adrenal insufficiency in adults previously treated for idiopathic childhood onset growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5784-9.
57. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH et al. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. J Endocrinol Invest. 2015; 38:1-12.
58. Couture C, Saveanu A, Barlier A et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E486-95.
59. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:425-44.
60. Hozyasz KK. Addison's disease mimicking anorexia nervosa [letter]. Clin Pediatr (Phila). 1999; 38:561-2.
61. Kater CE, Faiçal S, Zanella MT. Como reconhecer e tratar a insuficiência adrenocortical. J Bras Med. 1993; 64:168-70.
62. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr. 1998; 132:882-4.
63. Fisher AH, Lomasky SJ, Fisher MJ et al. Celiac disease and the endocrinologist: a diagnostic opportunity. Endocr Pract. 2008; 14:381-8.
64. Afzal A, Khaja F. Reversible cardiomyopathy associated with Addison's disease. Can J Cardiol. 2000; 16:377-9.
65. Torfoss D, von de Lippe E, Jacobsen D. Cardiac tamponade preceding adrenal insufficiency – an unusual presentation of Addison's disease: a report of two cases. J Intern Med. 1997; 241:525-8.
66. Allolio B. Adrenal crisis. Eur J Endocrinol. 2015; 172:R115-24.
67. Faiçal S, Silva RC, Morimitsu LK. Insuficiência adrenocortical aguda. In: Frisoli Jr A et al. (Eds.). Emergências – manual de diagnóstico e tratamento. 2. ed. São Paulo: Sarvier; 2004. pp. 164-5.

68. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. J Endocrinol Invest. 2003; 26(7 Suppl):74-82.
69. Moraes RB, Czepielewski MA, Friedman G et al. Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55:295-302.
70. Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R et al. Comparison of the low-dose short synacthen test (1 mg), the conventional dose short synacthen test (250 mg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:838-43.
71. Courtney CH, McAllister AS, Bell PM et al. Low-and standard-dose corticotropin and insulin hypoglycemia testing in the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal function after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1712-7.
72. Laureti S, Arvat E, Canderolo P et al. Low dose (1 mg) ACTH test in the evaluation of adrenal dysfunction in pre-clinical Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2000; 53:107-15.
73. Silva RC. Síndromes de insuficiência adrenocortical. In: Schor N, Chacra AR (Eds.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp-EPM. Endocrinologia. Barueri: Manole; 2009. pp. 229-48.
74. Trainer PJ, Rees LH. The diagnosis of adrenal failure. In: Bouloux PMG, Rees LH. Diagnostic tests in endocrinology and diabetes. London: Chapman & Hall Medical; 1994. pp. 252-60.
75. Puar THK, Stikkelbroeck NMML, Smans LCCJ et al. Adrenal crisis: still a deadly event in the 21 st century. Am J Med. 2016; 129:339.e1-9.
76. Goltzman D. Nonparathyroid Hypercalcemia. Front Horm Res. 2019; 51:77-90.
77. Volpato M, Prentice L, Chen S et al. A study of the epitopes on steroid 21-hydroxylase recognized by autoantibodies in patients with or without Addison's disease. Clin Exp Immunol. 1998; 111:422-8.
78. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS et al. Clinical clues to the cause of Addison's disease. Am J Med. 1985; 78:461-6.
79. Szolar DH, Schmidt-Kloiber C, Preidler KW. Computed tomography evaluation of adrenal masses. Curr Opin Urol. 1999; 9:143-51.
80. Wang YX, Chen CR, He GX et al. CT findings of adrenal glands in patients with tuberculous Addison's disease. J Belge Radiol. 1998; 81:226-8.
81. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Crit Care Med. 2017; 45:2078-88.
82. Yuen KC, Chong LE, Koch CA. Adrenal insufficiency in pregnancy: challenging issues in diagnosis and management. Endocrine. 2013; 44:283-92.
83. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 78:497-502.
84. Jung C, Ho JT, Torpy DJ et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96,1533-40.
85. Gardner DG, Greenspan FS. Endocrine emergencies. In: Greenspan FS, Gardner DG (Ed.). Basic and clinical endocrinology. 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies & Lange; 2004. pp. 867-92.
86. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. Endocrine. 2013; 43:514-28.
87. Mallapa A, Sinaii N, Kumar P et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1137-45.
88. Debono M, Ross RJ. Optimal glucocorticoid therapy. Endocr Dev. 2011; 20:173-80.
89. Mongioì LM, Condorelli RA, Barbagallo F et al. Dual-release hydrocortisone for treatment of adrenal insufficiency: a systematic review. Endocrine. 2020; 67:507-15.
90. Silva RC. Insuficiência do córtex suprarrenal. In: Coronho V et al. (Ed.). Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. pp. 819-30.
91. Kalezic N, Malenkovic V, Zivaljevic V et al. Contemporary approach to preoperative preparation of patients with adrenal cortex hormones dysfunction. Acta Chir Iugosl. 2011; 58:117-22.
92. Benner BJM, Alsma J, Feelders RA. Hyponatraemia and hyperpigmentation in primary adrenal insufficiency. BMJ Case Rep. 2019; 12:e227200.
93. Allolio B, Arlt W, Hahner S. DHEA: why, when, and how much – DHEA replacement in adrenal insufficiency. Ann Endocrinol (Paris). 2007; 68:268-73.
94. Dhatariya K, Bigelow ML, Nair KS. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women. Diabetes. 2005; 54:765-9.
95. Løvås K, Gebre-Medhin G, Trovik TS et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:1112-8.
96. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M Odén A et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:4849-53.

39

Hiperplasia Adrenal Congênita | Como Diagnosticar e Tratar

Milena Coelho Fernandes Caldato • Lucio Vilar • Marivânia Costa Santos • Claudio E. Kater

INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) corresponde a um grupo de sete erros inatos do metabolismo, de padrão autossômico recessivo, decorrente de mutações em genes que codificam enzimas envolvidas na biossíntese do cortisol (Figura 39.1), levando a uma menor produção desse hormônio pelo córtex adrenal.[1] A deficiente produção do cortisol propicia hipersecreção secundária de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), com consequentes hiperplasia do córtex adrenal e hiperfunção das vias de síntese não comprometidas pela deficiência enzimática.[2] Uma vez que precursores e outros produtos são secretados em excesso, o perfil esteroide final resulta em quadros clínicos variáveis e combinados de deficiência de glicocorticoides, deficiência ou excesso de mineralocorticoides e deficiência ou excesso de androgênios.[2,3] O defeito mais comum é a deficiência de 21-hidroxilase (CYP21A2), resultante de mutações no gene *CYP21A2*.[4]

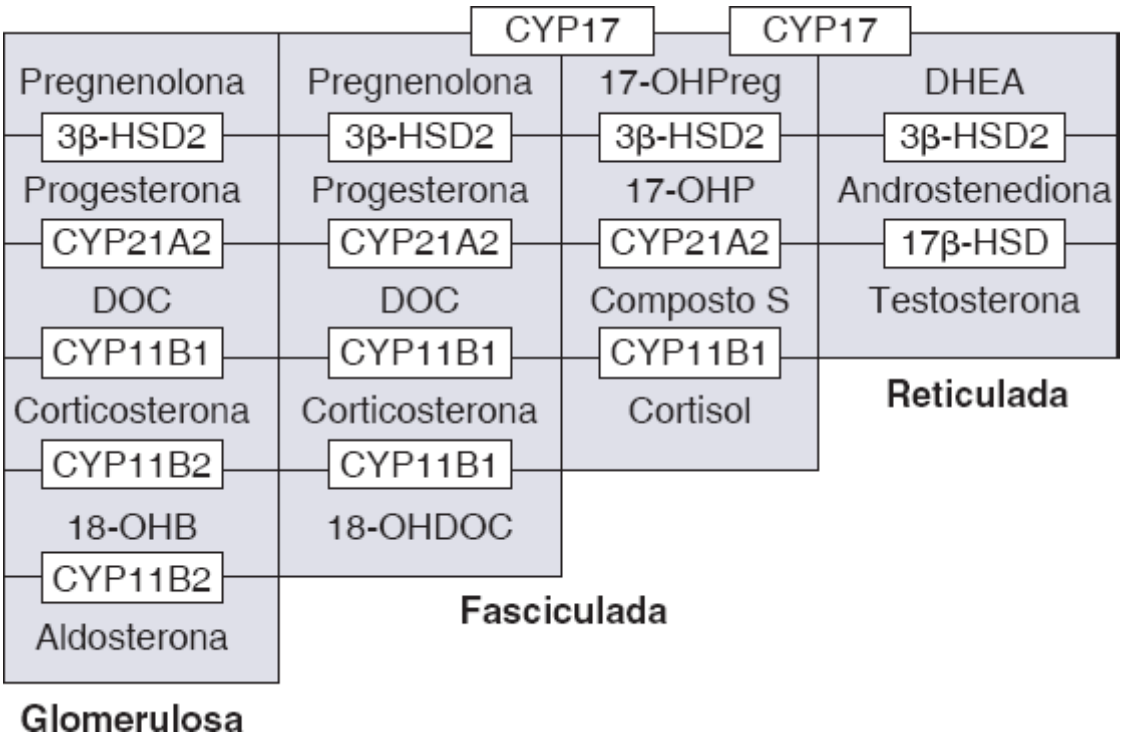


Figura 39.1 Vias de síntese dos esteroides adrenocorticais nas três camadas do córtex: glomerulosa (mineralocorticoides), fasciculada (glicocorticoides) e reticulada (androgênios) e respectivas enzimas esteroidogênicas.

As várias apresentações da síndrome diferem clínica e bioquimicamente na dependência da enzima afetada, do grau de intensidade da deficiência (resultado do tipo de mutação) e da eventual concomitância de comprometimento gonadal.[2,4,5] Embora a maioria dos casos manifeste-se já na vida intrauterina, tornando-se evidente no período neonatal e definindo a forma clássica da doença, o aparecimento da sintomatologia pode ocorrer mais tardiamente, podendo ser até mesmo mais discreto, caracterizando as formas não clássicas, também chamadas de *tardias*, *leves* ou *atenuadas*.[2,4] No Quadro 39.1, estão representadas as diversas enzimas esteroidogênicas, com seus nomes triviais, as denominações atuais e anteriores e os respectivos genes codificadores.

Quadro 39.1 Nomenclatura das enzimas esteroidogênicas.

Nome comum	Anterior	Atual	Gene
Colesterol desmolase	P450scc	CYP11A1	*CYP11A1*
Proteína de regulação aguda da esteroidogênese	StAR	StAR	*StAR*
3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2	3β-HSD	3β-HSD2	*HSD3β2*
Oxidorredutase	POR	POR	*POR*
17α-hidroxilase/17,20-liase	P450c17	CYP17A1	*CYP17A1*
21-hidroxilase	P450c21	CYP21A2	*CYP21A2*
11β-hidroxilase	P450c11	CYP11B1	*CYP11B1*
Aldosterona sintetase (CMO I e II)	P450AS	CYP11B2	*CYP11B2*

FORMAS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

As deficiências enzimáticas que envolvem a síntese do cortisol são as seguintes, por ordem de frequência (Quadro 39.2):

- Deficiência de 21-hidroxilase (CYP21A2)
  - Forma clássica perdedora de sal
  - Forma clássica virilizante simples
  - Forma não clássica
- Deficiência de 17α-hidroxilase (CYP17A1)
- Deficiência de 11β-hidroxilase (CYP11B1)
- Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (3β-HSD2)
- Deficiência de "StAR" (proteína de regulação aguda da esteroidogênese)
- Deficiência de oxidorredutase (POR) (não se trata de uma deficiência enzimática, mas de um cofator para várias enzimas)
- Deficiência de colesterol desmolase (CYP11A1).[1-4]

Quadro 39.2 Deficiências enzimáticas da esteroidogênese adrenocortical: enzimas com respectivos genes codificadores e sua localização cromossômica; prevalência populacional de cada uma das deficiências e sua respectiva frequência relativa.

Enzima	Gene	*Loci*	Prevalência	%
21-hidroxilase	*CYP21A2*	6p21.3	1:10.000 1:500 esquimós	90
17α-hidroxilase	*CYP17A1*	10q24.3	1:50.000	5
11β-hidroxilase	*CYP11B1*	8q21.2	1:100.000	4

			1:30.000 judeus	
3β-OH-esteroide desidrogenase tipo 2	*HSD3B2*	1p13.1	1:300.000	1
Oxidorredutase	*POR*	7q11.2	Rara	0,1
Aldosterona sintetase	*CYP11B2*	8q21-22	Rara	0,1
Proteína de regulação aguda da esteroidogênese	*StAR*	8p11.2	Rara	0,1
Colesterol desmolase	*CYP11A1*	15q23-24	Raríssima	< 0,1

Deficiência de 21-hidroxilase

A deficiência de 21-hidroxilase (CYP21A2) corresponde a 90 a 95% dos casos de HAC (ver Quadro 39.2) e predomina em caucasianos.[2,4] Sua prevalência na forma clássica apresenta-se com ampla variação em estudos de rastreamento neonatal (de 1:6.000 a 1:26.700 nascimentos vivos, sendo de 1:14.000 a 1:18.000 na maioria).[4] No Brasil, resultados de quatro estudos de rastreamentos neonatais revelaram uma prevalência que variou entre 1:10.325 a 1:19.927.[5-8] Na raça negra, essa prevalência é menor, situando-se nos EUA entre 1:25.000 e 1:42.000.[9,10] A forma não clássica é bem mais comum que a clássica e, de acordo com estudo publicado em 1985, com base em tipagem do antígeno humano leucocitário (HLA), afetaria 0,1% da população caucasiana, com prevalência ainda maior (1:50 a 1:100 indivíduos) em populações com altas taxas de casamentos consanguíneos, como os judeus asquenazes.[11] Dados mais recentes, baseados em genotipagem do *CYP1A12*, indicam que a forma não clássica tem uma frequência global de 1:200 na população caucasiana americana.[12] Assim, tudo indica que ela seria o distúrbio autossômico recessivo mais prevalente mundialmente.

■ *Fisiopatologia*

A fisiopatologia dessa doença caracteriza-se por uma sequência de eventos que se inicia com a presença de alterações no gene *CYP21A2* (deleções, mutações de ponto, *splicing*, dentre outras), o que leva a um defeito na 21-hidroxilação e, consequentemente, à conversão defeituosa de 17α-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-deoxicortisol, gerando redução da síntese do cortisol. O hipocortisolismo determina a elevação do ACTH, com consequente hiperplasia adrenal bilateral, elevação dos precursores do cortisol (progesterona e 17-OHP progesterona) e posterior estímulo da via de produção dos androgênios (deidroepiandrosterona [DHEA], androstenediona e testosterona) (Figura 39.2).[1-4]

■ *Manifestações clínicas*

Há dois fenótipos da forma clássica – a perdedora de sal e a virilizante simples (Quadro 39.3). A primeira representa 75% dos casos e se manifesta no recém-nascido (RN), como genitália ambígua no sexo feminino (hiperandrogenismo intrauterino), associada a sintomas de deficiência de aldosterona, os quais surgem nas duas primeiras semanas de vida (dificuldade para se alimentar, vômitos, desenvolvimento insuficiente, letargia, sintomas similares aos da sepse, desidratação e hipotensão, podendo evoluir para choque hipovolêmico). Com frequência, esses indivíduos encontram-se hipercalêmicos e acidóticos. Na forma virilizante simples, não há manifestações de deficiência de aldosterona, cuja produção está normal ou apenas discretamente diminuída. Na forma clássica perdedora de sal, a deficiência de aldosterona resulta de insuficiente conversão da progesterona em corticosterona (ver Figura 39.2).[1-4]

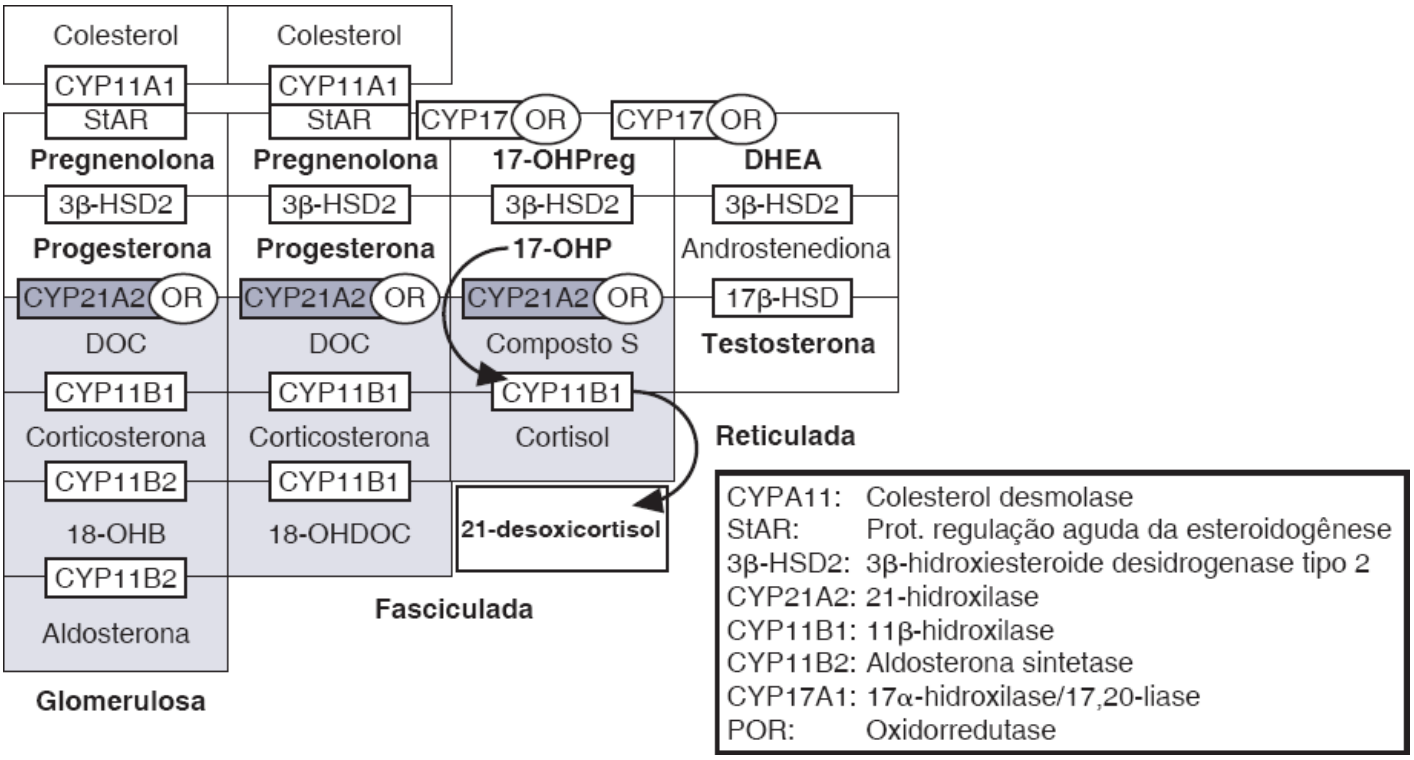


Figura 39.2 Biossíntese esteroide na deficiência de 21-hidroxilase (CYP21A2): os nomes em *negrito* representam os esteroides secretados em excesso; as zonas *hachuradas* representam as porções comprometidas das vias de síntese; as *setas* mostram hidroxilação alternativa de 17-OHP na posição 11β-, para formar 21-deoxicortisol, também elevado na deficiência de 21-hidroxilase.

Quadro 39.3 Características da deficiência de 21-hidroxilase.

	Clássica perdedora de sal	Clássica virilizante simples	Não clássica
Idade ao diagnóstico	RN até 6 meses	*Fem.*: RN até 2 anos *Masc.*: 2 a 4 anos	Infância à idade adulta
Genitália	*Fem.*: ambígua *Masc.*: normal	*Fem.*: ambígua *Masc.*: normal	*Fem.*: virilizada *Masc.*: normal
Incidência	1:20.000	1:60.000	1:1.000
Hormônios			
• Aldosterona	Reduzida	Normal	Normal
• Renina	Aumentada	Normal ou aumentada	Normal
• Cortisol	Reduzido	Reduzido	Normal
• 17-OHP	> 5.000 ng/dℓ	2.500 a 5.000 ng/dℓ	500 a 2.500 ng/dℓ (após estímulo com ACTH)
• Testosterona	Aumentada	Aumentada	Variável, aumentada
Crescimento	−2 a −3 DP	−1 a −2 DP	Provavelmente normal
Atividade residual da 21-hidroxilase (%)	0 a 2	3 a 7	20 a 50

Mutações típicas no *CYP21A2*	Deleções, conversões, nt656g G110D8nt, R356W I236N, V237E, M239K, Q318X	Intron I172N 2 sítios de *splicing* (nt656g)	V281L P30L

RN: recém-nascido; DP: desvio-padrão.

Os diferentes fenótipos estão relacionados ao percentual de atividade residual de CYP21A2, a qual se mostra ausente ou mínima (< 2%) na forma perdedora de sal, baixa (3 a 7%) na virilizante e 20 a 50% na forma não clássica (21 HAC-NC).[1,4]

A deficiência de CYP21A2 é a principal causa de genitália ambígua em RN do sexo feminino. A virilização progressiva leva a um quadro de pseudopuberdade precoce heterossexual, associado a avanço na idade óssea e crescimento linear acentuado. Hirsutismo, alterações menstruais e/ou infertilidade (por anovulação crônica) podem ocorrer mais tardiamente na paciente não tratada ou tratada de maneira inadequada.[3,4] No sexo masculino (46,XY), a genitália é normal ao nascimento, e virilização precoce resulta em quadro de macrogenitossomia (nem sempre presente) com pseudopuberdade precoce isossexual. O hiperandrogenismo adrenal leva à supressão da secreção de gonadotrofinas, e, dessa forma, na idade adulta, o paciente pode evoluir com infertilidade, por diminuição da espermatogênese.[2-4,13] Frequentemente, em ambos os sexos, a estatura final encontra-se comprometida, estando em média –2 desvios-padrão abaixo da população geral.[14]

A 21 HAC-NC tem sido mais bem caracterizada no sexo feminino e costuma se manifestar por pubarca precoce e, a partir da adolescência, por hirsutismo, acne, irregularidade menstrual e infertilidade.[15] Em diversos estudos, a prevalência de HAC-NC entre mulheres com hiperandrogenismo variou de 0,6 a 9%.[15,16] Na 21 HAC-NC, há perda de 50 a 80% da atividade da CYP21A2.[4,15] Em adultos masculinos, a presença de calvície precoce, acne, infertilidade ou baixa estatura pode apontar para esse diagnóstico.[15]

■ *Diagnóstico laboratorial*

O diagnóstico bioquímico da deficiência de CYP21A2 fundamenta-se no encontro de níveis séricos elevados de 17-OHP (considerado o marcador bioquímico da doença), além de níveis elevados de androstenediona, testosterona e DHEA.[3,7] A dosagem de 17-OHP, assim como a de outros esteroides adrenais, deve preferencialmente ser realizada por meio da cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas, devido à maior especificidade diagnóstica desse método em comparação aos imunoensaios.[4]

Na *forma clássica*, os níveis séricos basais de 17-OHP encontram-se muito elevados, por volta de 10.000 ng/dℓ (100 ng/mℓ). Esses valores, em conjunto com os níveis elevados de androstenediona e testosterona (que muitas vezes chegam a alcançar a faixa de homens adultos saudáveis – 300 a 900 ng/dℓ), são em geral patognomônicos da deficiência de CYP21A2.[1,3,17,18]Na forma perdedora de sal, os níveis de aldosterona encontram-se bastante reduzidos ou desproporcionais ao aumento da atividade plasmática de renina (APR), o que resulta tanto em perda de sal quanto em hipercalemia. Mesmo no tipo virilizante simples, em que a perda de sal não é evidente em exames clínicos, a APR também pode estar pouco elevada (forma compensada da perda de sal), o que serve de base para a reposição de mineralocorticoides.[1-4]

Na *forma não clássica* (CYP21A2-NC), os valores basais de 17-OHP podem não ser suficientes para estabelecimento do diagnóstico.[4,19,20] Em geral, situam-se entre 200 e 1.000 ng/dℓ (2 e 10 ng/mℓ), com eventual superposição aos níveis observados na síndrome dos ovários policísticos (SOP). Podem também, raramente, estar dentro da faixa normal (< 200 ng/dℓ).[2,15,17,19] Os valores basais da 17-OHP devem ser medidos pela manhã (entre 6 e 8 h) e, após a menarca, na fase folicular do ciclo menstrual (entre o terceiro e o quinto dias). Isso se deve ao fato de que níveis de 17-OHP > 200 ng/dℓ na fase lútea ocorrem em metade das mulheres saudáveis.[19,20]

Devido às limitações da 17-OHP basal, sua dosagem após estímulo com ACTH frequentemente se faz necessária.[19] O procedimento consiste na administração intravenosa em *bolus* de 250 µg de ACTH sintético ou cosintropina (Cortrosina®; Synacthen®), com coleta de sangue antes e 60 minutos depois da injeção, para dosagem de 17-OHP e cortisol. Em indivíduos saudáveis, a resposta ao estímulo geralmente não ultrapassa níveis de 300 ng/dℓ, ao passo que, na deficiência

de CYP21A2-NC, alcança valores entre 1.000 e 10.000 ng/dℓ, como evidenciado em estudos em que o diagnóstico teve como base a tipagem do sistema HLA.[2,17-19]A maioria dos autores ainda considera um valor > 1.000 ng/dℓ como diagnóstico de CYP21A2-NC;[4] contudo, com o advento da biologia molecular, novos pontos de corte têm sido propostos. Na SOP, podem também ser observados níveis séricos basais elevados de 17-OHP (tipicamente, < 500 ng/dℓ), com pico < 1.000 ng/dℓ após o estímulo com ACTH sintético.[21]Muito raramente, picos > 1.000 ng/dℓ (mas < 1.700 ng/dℓ) podem ser vistos em casos de SOP.[22]

A determinação do 21-deoxicortisol (um derivado 11β-hidroxi-lado da 17-OHP) pode também ser utilizada na identificação da deficiência de CYP21A2, visto que seus níveis encontram-se muito elevados e alcançam valores um pouco mais baixos que os da 17-OHP.[23] A dosagem de 21-deoxicortisol se torna importante no seguimento de pacientes em tratamento e, em especial, nos adolescentes que entraram na puberdade, uma vez que sua fonte é apenas o córtex adrenal, ao passo que a 17-OHP pode ser produzida também nas gônadas.[23]

Ocasionalmente, pacientes com aparente deficiência de CYP21A2 cursam com elevação transitória de 11-deoxicortisol (composto S), o que pode erroneamente indicar deficiência combinada dessa enzima e da 11β-hidroxilase (CYP11B).[4,18]

■ *Diagnóstico molecular*

A CYP21A2 é codificada por um gene localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3), dentro do complexo de histocompatibilidade HLA.[2-4] Até janeiro de 2020, 283 mutações no *CYP21A2* que afetam a saúde humana já foram descritas, sendo a maioria (172) do tipo *missense* ou *nonsense*. Existem, contudo, diferenças na frequência de variantes patogênicas do *CYP21A2* de acordo com o grupo étnico estudado e a forma clínica da síndrome.[24] De acordo com um recente estudo brasileiro, com 480 pacientes, a mutação mais frequente na forma perdedora de sal foi a IVS2-13A/C>G (33,2% dos alelos), na forma virilizante simples prevaleceu a I172N (32%), enquanto na CYP21A2-NC predominou a V281L.[25,26]

Indivíduos com CYP21A2-NC são geralmente heterozigotos compostos que ostentam diferentes mutações do *CYP21A2* em cada alelo. A mutação *missense* V281L é responsável por pelo menos um dos alelos do *CYP21A2* na maioria dos casos. Outras mutações *missense* associadas a CYP21A2-NC incluem P30L, P453S, R339H, R369W e I230T.[20,23,24]

■ *Triagem neonatal*

O Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology[27] recomenda que a coleta de sangue para triagem para HAC-D21OH seja feita entre 48 e 72 horas após o nascimento e, no máximo, até o final da primeira semana de vida. O maior benefício do diagnóstico precoce é a redução da morbidade e mortalidade pelas crises de perda de sal.[1,27] Um dos problemas da triagem para HAC-D21OH é o excessivo número de resultados falso-positivos, em função das reações cruzadas da 17-OHP com outros esteroides contidos no plasma neonatal, sobretudo a progesterona, o cortisol e os esteroides conjugados, como os sulfatos e os glicuronídeos. Também vale a pena comentar que os valores de 17-OHP são invariavelmente mais elevados em RN com baixo peso (< 2 kg) e prematuros (< 34 semanas de idade gestacional). Tal fato resulta da incapacidade de o fígado imaturo metabolizar adequadamente a 17-OHP e/ou devido ao estresse causado por intercorrências agudas comuns nessas situações. Em contraste, valores falsamente baixos podem decorrer do uso de glicocorticoides pela mãe no final da gestação.[27]

■ *Diagnóstico diferencial*

Eventualmente, é possível encontrar manifestações clínicas de hiperandrogenismo bastante acentuadas e níveis de 17-OHP não tão elevados. Nessa situação, deve-se considerar a possibilidade de um diagnóstico alternativo: a deficiência de CYP11B1 (ver adiante). Esta última tem quadro clínico similar ao da deficiência de CYP21A2, associado a hipertensão e hipocalemia (ausentes em mais de 20 a 30% dos casos). O diagnóstico se confirma pela demonstração de níveis bastantes elevados do 11-deoxicortisol.[1-3]

Em mulheres com a forma não clássica da deficiência de CYP21A2, o principal diagnóstico diferencial é com a SOP. Estima-se que 1 a 3% das mulheres com diagnóstico de SOP tenham, na verdade, essa forma não clássica.[21,26]

■ *Tratamento*

Reposição hormonal

Com base na fisiopatologia da doença, o tratamento de HAC por deficiência de CYP21A2 requer a reposição de glicocorticoides e a supressão da síntese de androgênio adrenal.[27] É necessário que a reposição seja em doses adequadas, visando suprir as necessidades fisiológicas do paciente e normalizar a hipersecreção do ACTH, com redução do estímulo sobre o córtex adrenal e promoção da involução da hiperplasia (Quadro 39.4). Paralelamente, nas formas perdedoras de sódio, existe a necessidade de mineralocorticoides.

A consequente redução da síntese adrenocortical normaliza a produção anômala de androgênios e impede a progressão da virilização, o que possibilita, com o tempo, a remissão do quadro, a normalização da velocidade de crescimento e a redução do avanço da idade óssea. Assim, com o tratamento iniciado em fase precoce da doença, é possível alcançar a estatura final prevista. No adulto, o objetivo é normalizar os ciclos menstruais, a espermatogênese e a fertilidade. O tratamento deve evitar aparecimento de manifestações cushingoides, devido ao uso de doses elevadas de glicocorticoides. A reposição de mineralocorticoide é obrigatória quando na forma perdedora de sal.[28-30] Contudo, deficiência subclínica de aldosterona, mais bem avaliada pela razão aldosterona plasmática/APR, está também presente na forma virilizante simples.[4] Assim, todos os indivíduos com HAC clássica podem se beneficiar da terapia com fludrocortisona e adequada ingestão de sódio na dieta, começando na infância.[4]

Reposição de glicocorticoide

■ Que medicação escolher?

Na infância, a hidrocortisona (HC) é opção de escolha, por ser o hormônio natural e causar menor interferência no crescimento linear. Embora as diretrizes atuais recomendem o uso de HC em crianças com HAC, não há consenso sobre o regime glicocorticoide adequado em pacientes adultos.[27,28] Os principais inconvenientes do tratamento com HC são a necessidade de três tomadas diárias (o que dificulta a adesão ao tratamento) e o fato de, no Brasil, apenas estar disponível em farmácias de manipulação,[29] o que implica maior custo e possibilidade de inconsistência nas formulações. Como alternativa, pode-se empregar solução oral de prednisolona ou dexametasona para crianças menores. Contudo, o efeito supressor do crescimento em ordem crescente ocorre com HC, prednisona e dexametasona. Em adultos, parece ser indiferente a utilização de HC, prednisolona, prednisona ou dexametasona.[1-4,7,28] Na Europa, já está disponível formulação de HC com comprimidos de 1 mg para a população pediátrica.

Em um estudo envolvendo 44 pacientes acompanhados por 1 ano, Caldato et al.[29]evidenciaram que uma dose única matinal de prednisolona propiciou melhor controle clínico e hormonal do que a HC administrada 3 vezes/dia. Neste estudo, a HC se mostrou menos eficaz em alentecer a maturação do esqueleto e teve maior influência negativa na altura final.[31]Trabalhos originais recentes e uma revisão sistemática revelou que a terapia baseada em HC ou prednisolona tem benefícios e efeitos adversos semelhantes, enquanto um regime com base em dexametasona foi mais eficaz na supressão do hormônio adrenal, mas também apresentou mais efeitos adversos bem mais frequentes, como índice de massa corporal (IMC) elevado e baixa massa óssea.[27,30] Em contraste, não foram observadas diferenças entre a HC e a prednisolona em termos de níveis de hormônios adrenais ou efeitos adversos.[30]

Quadro 39.4 Terapia de manutenção em pacientes com crescimento definido.

Medicamento	Dose (mg/dia)	Doses diárias
Hidrocortisona	15 a 25	3
Prednisolona	4 a 7,5	1 a 2
Prednisona	5 a 7,5	2
Dexametasona	0,25 a 0,5	1
Fludrocortisona	0,05 a 0,2	1 a 2

■ Posologia na infância

A dose recomendada para a reposição glicocorticoide deve equivaler à taxa de produção diária de cortisol (em torno de 10 mg/m^2 de superfície corporal). HC deve ser administrada ao RN na dose de 10 a 12 mg/m^2 por via intramuscular (IM), todos os dias, ou mesmo em dias alternados, na dose de 20 a 25 mg/m^2. Como alternativa, podem ser usadas preparações

de HC para uso oral, na faixa posológica de 10 a 15 mg/m^2, para compensar o menor grau de absorção e a possível inativação gastrintestinal.[30,32]

Doses de HC acima de20 mg/m^2/dia na infância ou 15 a 17 mg/m^2/dia na adolescência implicam maior risco de perda na estatura altura final.[4] Doses equivalentes de glicocorticoides sintéticos, em especial prednisona ou prednisolona, podem também ser usadas, observando-se a taxa de equivalência desses esteroides (Quadro 39.5). Preparações sob a forma de elixir ou suspensão são atraentes para crianças menores (até cerca de 2 anos de idade), em virtude da facilidade de administração. No entanto, suspensões orais de cipionato de HC se mostraram inadequadas para o controle da HAC em crianças, devido à distribuição desigual no líquido.[33]Por isso, as últimas diretrizes da Endocrine Society recomendam que se dê preferência aos comprimidos de HC, os quais podem ser macerados e dissolvidos em um pouco de água ou leite.[4] Vômitos, regurgitação ou não aceitação da medicação oral exigem administração por via intramuscular, conforme recomendado.[4,34]

Quadro 39.5 Potência relativa de vários glicocorticoides e mineralocorticoides em geral empregados na prática clínica (com base no cortisol e na aldosterona, respectivamente, considerados como potência 100%) e respectivas doses diárias de reposição.

Esteroide	Atividade glicocorticoide*	Atividade mineralocorticoide**	Dose média diária de reposição
Cortisol/hidrocortisona	100	0,25	VO: 10 a 15 mg/m^2
Cortisona	80	0,2	IM: 10 mg/m^2 VO: 12 a 20 mg/m^2
Deflazacorte	550	0,1	VO: 3 a 4 mg/m^2
Prednisona	600	0,1	VO: 2,5 a 4 mg/m^2
Prednisolona	700	< 0,1	VO: 2 a 3 mg/m^2
Metilprednisolona	900	< 0,1	VO: 1,5 a 2 mg/m^2 IM: 2 mg/m^2
Dexametasona	6.000	0	VO: 0,2 mg/m^2
Betametasona	5.000	0	VO: 0,2 mg/m^2
Aldosterona	15	100	IM: 1 a 2 mg
Fludrocortisona	1.000	80	VO: 0,05 a 0,2 mg

*Avaliada pela deposição de glicogênio hepático ou pela supressão de ACTH (em relação ao cortisol). **Avaliada pela retenção de sódio (em relação à aldosterona). VO: via oral; IM: via intramuscular.

A reposição de HC por via oral deve ser feita de maneira fracionada, de preferência em três tomadas diárias. Embora a secreção de cortisol obedeça a um ritmo circadiano de produção, com concentrações matinais maiores, os resultados de alguns estudos são semelhantes quando a dose é dividida de maneira simétrica (1/3 + 1/3 + 1/3) ou assimétrica (1/2 + 1/4 + 1/4).[26-28]

Em RN e crianças até 2 a 3 anos de idade, o uso de HC oral deve ser de preferência com fracionamento assimétrico da dose em três tomadas, a maior delas pela manhã (65% ou 2/3 da dose, entre 6 e 7 h; 25%, entre 11 e 12 h; e 10%, entre 15 e 16 h).[29,30,32] Em razão de ter meia-vida biológica mais prolongada que a da HC, a prednisolona pode ser empregada em uma ou, até mesmo, duas tomadas diárias em crianças maiores. Assim, a conveniência da administração da prednisolona em solução oral (Prelone®, Predsim®) em uma única dose diária de 2 a 4 mg/m^2, pela manhã, ou em 2 doses (1,5 a 2,5 mg pela manhã e 0,5 a 1,5 mg no início da tarde) deve ser ponderada.[29,33,35] Do mesmo modo, respeitando sua potência

relativa em termos de supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário (que é da ordem de 70:1), a dexametasona pode também ser empregada com sucesso em dose única matinal no tratamento da HAC.[36]

Independentemente da faixa etária, em situações de estresse, especialmente associadas ao aparecimento de febre, agudização de doenças crônicas e antes de procedimentos cirúrgicos, é muito importante que a dose do glicocorticoide seja aumentada em duas ou três vezes, visando mimetizar o que ocorre fisiologicamente nessas situações.[1,4,28-30]

■ *Posologia no adulto*

Em adultos, pode-se empregar HC, prednisolona, prednisona ou dexametasona.[2,4] A dose deve ser suficiente para normalizar a androstenediona, sem causar efeitos cushingoides, o que nem sempre é possível. A dexametasona (em geral, na dose de 0,25 a 0,375 mg/dia VO) tem sido um fármaco bastante utilizado para o controle da forma não clássica da deficiência de CYP21A2, pela facilidade de adesão. Entretanto, seu uso implica maior risco de elevação do IMC, diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e surgimento de características cushingoides, em comparação com HC e prednisolona. Ademais, como ela não tem atividade mineralocorticoide, isso pode ocasionar perdas inaparentes de sal e/ou maior necessidade de glicocorticoide (ver Quadro 39.5).[2,28-30]

Com o intuito de oferecer uma reposição de glicocorticoide mais fisiológica, com simulação do ritmo circadiano de secreção do cortisol, preparações de HC de liberação modificada (Chronocort®, Plenadren®) já foram aprovadas em alguns países europeus para o tratamento da insuficiência adrenal. Os benefícios do Chronocort® em um estudos de fase 1 e fase 2 envolvendo pacientes com HAC, em relação ao tratamento convencional com HC,[37,38]não foram confirmados em estudo de fase 3 mais recente.[32] O Plenadren® ainda não foi formalmente testado em casos de HAC.[32]

■ *Desfechos da reposição de glicocorticoide*

Ainda não se sabe se os 11-oxiandrogênios recentemente redescobertos podem ser usados no monitoramento bioquímico e na previsão de resultados a longo prazo.[27] Os resultados da terapia glicocorticoide nas diversas manifestações clínicas resultantes do hiperandrogenismo adrenal nem sempre são animadores. Em crianças, os benefícios do tratamento nas formas não clássicas são ainda mais controversos, uma vez que a experiência é incipiente. Entretanto, é provável que, com o diagnóstico e o tratamento precoces (com o uso de HC ou prednisolona em doses próximas àquelas da forma clássica), é possível retardar o avanço da idade óssea e evitar o surgimento de adrenarca/pubarca precoces, com melhora da perspectiva de ganho na estatura final.[28-30,32] Existem estudos observacionais em que a altura final ficou abaixo do alvo genético e se atribui um efeito da corticoterapia no crescimento. O mecanismo pelo qual a corticoterapia possa interferir no crescimento é complexo e multifatorial. Níveis levemente suprafisiológicos podem ser suficientes para diminuir a velocidade de crescimento. Além disso, risco aumentado de desenvolver obesidade é outra possível consequência do hipercortisolismo em crianças com HAC.[31]

Em uma coorte do Reino Unido com mulheres portadoras de deficiência de CYP21A2 que estavam em tratamento com glicocorticoide, 52% das pacientes eram obesas e 28% apresentavam resistência à insulina.[35]

Eficiência, segurança e conveniência de uma dose diária única de DP podem ser uma alternativa boa e relativamente segura ao HC para o tratamento médico contínuo de pacientes com HAC por deficiência de CYP21A2.[31]

Reposição de mineralocorticoide

Nos casos de insuficiência de aldosterona com perda salina e hipovolemia, existe evidente risco de morte para os pacientes, sendo a reposição de mineralocorticoide, assim, obrigatória. Doses orais de 0,1 a 0,2 mg/dia de 9α-flúor-hidrocortisona (fludrocortisona; Florinefe®) são suficientes para promover conservação salina e normalizar os níveis elevados de potássio e da APR. Crianças até 2 anos de idade geralmente necessitam do dobro da dose. Mesmo quando a perda salina não for evidente em exames clínicos, elevação (ainda que discreta ou moderada) da APR indica conservação renal inadequada de sódio, devendo-se associar pequenas doses da fludrocortisona (0,05 a 0,1 mg, em dias alternados).[26-28]

As dificuldades associadas ao tratamento da deficiência de CYP21A2 levaram à investigação de outras opções de tratamento, incluindo comprimidos de HC de liberação prolongada e também infusão subcutânea de HC. Ambos os regimes parecem promissores, mas são necessários mais estudos. A infusão subcutânea de HC requer custos extras e seu uso provavelmente não será generalizado.[33,34]

Uso de análogos de GnRH com ou sem uso do hormônio do crescimento

Crianças com deficiência de CYP21A2, mesmo quando adequadamente tratadas, podem vir a apresentar um quadro de puberdade precoce verdadeira, com elevação de LH e FSH e posterior estímulo gonadal, frequentemente superposto ao da pseudopuberdade precoce de origem adrenal.[39] Nessa situação, impõe-se o uso de análogos do GnRH (triptorrelina, leuprolida) em doses adequadas para supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Assim como já foi demonstrado com a puberdade precoce central, o uso de análogos do GnRH, sozinho ou em combinação com o hormônio do crescimento (GH), foi capaz de melhorar a estatura final dos pacientes.[36,40]

Bloqueio do receptor androgênico

O bloqueio da produção do excesso de andrógenos associado ao bloqueio à ação androgênica pode ser considerado uma importante estratégia no seguimento das crianças portadoras de HAC de formas virilizantes. A *flutamida*, um bloqueador do receptor androgênico, já foi usada no tratamento HAC, em associação com doses baixas de HC (8 mg/m^2/dia), testolactona (um inibidor de aromatase) e fludrocortisona, em um estudo randomizado com 2 anos de duração, resultando em normalização do crescimento linear e da maturação óssea. Antiandrogênicos mais potentes e menos hepatotóxicos (p. ex., *nilutamida* e *bicalutamida*) estão disponíveis para o tratamento do câncer prostático, mas ainda não foram testados em casos de HAC.[37]

Monitoramento do tratamento

Os seguintes parâmetros clínicos para controle do tratamento devem ser observados: ausência de progressão da doença, remissão dos sinais de virilização, normalização do ritmo de crescimento linear e da idade óssea e ausência de sinais de hipercortisolismo.[1-4]

Laboratorialmente, é desejável a normalização dos níveis séricos de androstenediona e testosterona, sendo bem rara a normalização dos níveis de 17-OHP. Sabe-se que a supressão ou até mesmo a normalização da 17-OHP só é conseguida com doses muito elevadas da medicação, em geral associadas a efeitos indesejáveis.[28-30] Assim, recomenda-se que os níveis de 17-OHP não sejam utilizados como parâmetro de bom controle. A posologia ótima de glicocorticoides, que mantém o crescimento linear adequado (escore Z igual ou próximo a zero), costuma estar associada a níveis plasmáticos de 17-OHP na faixa de 600 a 800 ng/dℓ, ou até mesmo valores mais elevados, na faixa de 1.000 a 1.200 ng/dℓ, desde que os androgênios mantenham-se dentro das faixas de normalidade. Do mesmo modo, os níveis de APR são reduzidos, mas não necessariamente normalizados, na vigência de tratamento exclusivo com glicocorticoides. Entretanto, a associação de mineralocorticoides ao regime terapêutico produz esse efeito na maioria dos casos, o que proporciona, ainda, uma apreciável redução na posologia do glicocorticoide e promove ritmo de crescimento mais adequado. Assim, a associação de pequenas doses de fludrocortisona à reposição de glicocorticoides nos parece o esquema terapêutico mais indicado para esses pacientes, mesmo na ausência de quadro clínico evidente de perda renal de sódio.[28-30]

Cirurgia e aconselhamento psicossexual

Conforme o grau de virilização da genitália externa feminina, pode-se indicar correção cirúrgica precoce (de preferência até os 18 meses de idade), o que possibilita melhor identificação e adequação psicossexual e, na época da puberdade, se necessário, correção definitiva (vaginoplastia/neovagina) para que se tenha atividade sexual normal. Orientação e tratamento psicoterápicos devem ser sempre considerados, sobretudo quando observado desvio mais evidente da sexualidade e da conduta psicossexual. A educação do paciente e de seus responsáveis frente à doença deve ser a mais completa possível, o que propicia, assim, maior independência com o médico e assegura um prognóstico sem intercorrências.[1-4,28]

Adrenalectomia bilateral

Alguns autores têm proposto a realização de adrenalectomia bilateral em pacientes com HAC por deficiência de CYP21A2, especialmente nos casos com genótipo característico das formas mais graves. Essa abordagem evita a necessidade de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, de modo que os pacientes necessitam apenas de doses de reposição. Contudo, essa conduta ainda é considerada experimental e implica risco de ocorrência de quadros graves de IA aguda, não sendo recomendada pelas diretrizes da Endocrine Society.[41,42]

Diagnóstico e tratamento pré-natal

Embora os dados disponíveis dos estudos em humanos indiquem que o tratamento pré-natal da deficiência de CYP21A2 pode ser benéfico, existem preocupações no que diz respeito a um possível impacto sobre o futuro desenvolvimento de síndrome metabólica com resistência à insulina, diabetes melito tipo 2 e hipertensão. Foram relatados efeitos negativos sobre a cognição, sobretudo a memória, sem comprometimento do QI. Efeitos contraditórios sobre o comportamento social no que se refere a timidez e inibição têm sido discutidos. Ademais, o uso de doses elevadas em camundongos resultou em malformações congênitas. As diretrizes atuais da Endocrine Society desaconselham o tratamento pré-natal com dexametasona.[41]

Aconselhamento genético

Para este distúrbio autossômico recessivo, há probabilidade de 25% de que cada irmão subsequente do caso-índice tenha HAC e probabilidade de 50% de que cada um deles seja um portador assintomático. Com base em uma incidência clássica de HAC de 1:10.000 a 1:20.000,[1-4] 1:50 a 1:71 pessoas na população geral são heterozigotos. Usando um valor mediano de cerca de 1:60 (2%), um paciente com HAC clássica teria probabilidade de 1:120 de ter um filho com HAC clássica.[4] Em casos da forma não clássica, o paciente sem genotipagem apresenta, teoricamente, um risco de 1:250 de ter uma criança com a forma clássica. Entretanto, em duas análises retrospectivas, esse risco foi maior (1,5 a 2,5%). Para refinar o risco, recomenda-se a genotipagem do *CYP21A2* antes do planejamento da gravidez.[43,44]

Aconselhamento de fertilidade

Mulheres com HAC podem sofrer taxas de fertilidade prejudicadas como resultado do aumento da secreção de andrógenos ou da produção prejudicada de esteroides sexuais.[45,46] A estimativa de fertilidade e gestação espontânea em mulheres com HAC por deficiência de CYP21A2 correlaciona-se com a gravidade do defeito enzimático, com menores taxas de formas perdedoras de sal e com taxas elevadas de HAC não clássica. Anovulação crônica e hipoproliferação do endométrio nessas mulheres estão intimamente relacionadas com hiperprodução adrenal de andrógenos e de progesterona. Foram relatadas taxas muito baixas de fertilidade espontânea (de 0 a 10% entre as mulheres com a forma perdedora de sal e de 40 a 60% naquelas com a forma virilizante simples). Entretanto, entre as mulheres que tentam conceber, as taxas de gravidez são quase normais quando conseguem adequada supressão da progesterona sérica na fase folicular (< 0,6 ng/dℓ).[47,48] Fatores adicionais que podem interferir na taxa de fertilidade das mulheres com HAC são a diminuição da frequência sexual associada às alterações genitais e, até mesmo, uma menor propensão à maternidade. Nas formas virilizantes de HAC, a baixa taxa de gravidez relatada é principalmente secundária a um desejo diminuído de conceber. Uma causa rara de infertilidade são tumores ovarianos de restos adrenais. Na forma não clássica, a taxa de fertilidade parece ser ligeiramente reduzida e 72% das gravidezes resultam em nascimentos vivos.[45,46,48]

A fertilidade de homens com HAC também pode estar prejudicada. Fatores causais incluem a presença de tumores testiculares de restos adrenais (TART), supressão de gonadotrofinas (pelo excesso de androgênios) e insuficiência testicular.[49] A prevalência de TART aumenta com a idade, mas é altamente variável em homens com a forma clássica da HAC (0 a 94%). Esses tumores frequentemente regridem com intensificação da terapia com glicocorticoides, se detectados precocemente. Os TART não apresentam características malignas, mas podem levar a azoospermia obstrutiva e infertilidade.[49] Quando os tumores não respondem à terapia intensificada de glicocorticoides, a extração testicular de espermatozoides testiculares pode ser realizada. Banco de esperma pode ser uma alternativa para manter a fertilidade.[50]

A normalização dos níveis de androgênio e progesterona na fase folicular permite a concepção natural na maioria dos casos.[46] As demais formas de CAH exemplificadas pelas deficiências de StAR, P450scc, POR e 17α-hidroxilase/17-20-liase estão associadas ao comprometimento da produção de esteroides sexuais. Vários fatores estão envolvidos na verdadeira baixa taxa de fertilidade nesse grupo: parada na foliculogênese, hipoplasia uterina e espessura endometrial inadequada relacionada com hiperandrogenismo e secreção de progesterona. Existem relatos de gestações bem-sucedidas a termo alcançadas por meio de hiperestimulação ovárica controlada, seguidas de reposição de estrogênio e fertilização *in vitro*. Cirurgia reconstrutiva da genitália feminina, terapias hormonais individualizadas, avaliação psicossexual e tecnologia de reprodução assistida melhoraram os resultados de fertilidade e gravidez em mulheres com HAC clássica. O sucesso do manejo gestacional em pacientes com HAC requer uma estreita coordenação do tratamento entre endocrinologistas e obstetras.[48] Novas técnicas de reconstrução genital resultam em genitália externa normal e sensibilidade adequada ao instrumental vaginal e ao clitóris, contribuindo para melhorar a atividade sexual em pacientes com formas virilizadas de HAC. Além disso, o aprimoramento da educação sobre a função sexual e o potencial de fertilidade melhorará as taxas de fertilidade.[46,48]

Tratamento durante a gravidez

Para evitar a exposição fetal, as atuais diretrizes recomendam o uso de glicocorticoides que não atravessem a placenta (HC, prednisona ou prednisolona). Dexametasona deve, portanto, ser evitada. Em geral, as doses antes da concepção são mantidas durante a gravidez.[2,46]

Em mulheres com a forma clássica que venham a engravidar, é sugerido manter glicocorticoide e fludrocortisona em doses pré-gravídicas, fazendo ajustes eventuais caso surjam sintomas e/ou sinais de insuficiência glicocorticoide.[51] Para mulheres com a forma não clássica que desejem engravidar, está recomendado o uso de um glicocorticoide que não atravesse a placenta diante de infertilidade ou história de aborto prévio. O manejo gestacional bem-sucedido de pacientes com HAC requer uma estreita coor-denação do atendimento entre obstetras e endocrinologistas.[46,51]

Qualidade de vida

Trabalhos recentes mostram que, mesmo com o tratamento adequado e de início precoce, a qualidade de vida nos pacientes com HAC por deficiência de CYP21A2 a longo prazo encontra-se, em geral, comprometida.[52,53] Alterações metabólicas, como obesidade e dislipidemia, são comuns e se associam a um provável aumento de risco cardiovascular. A redução da fertilidade documentada, tanto em homens quanto em mulheres, também contribui para alterar a qualidade de vida do portador de HAC. Além disso, devido à necessidade da utilização crônica de glicocorticoides, alguns estudos já demonstraram redução significativa na massa mineral óssea.[53,54] Um tratamento integral – capaz de repor o hormônio deficiente (glicocorticoide) de maneira mais próxima da fisiológica, além da normalização da alteração androgênica, seja ela hiper ou hipoandrogenismo –, aliado a apoio psicoterápico e correção precoce das alterações genitais, deve ser buscado de modo contínuo, na tentativa de melhorar a qualidade de vida do portador de HAC.[2,3]

Formas hipertensivas de hiperplasia adrenal congênita

Duas das deficiências enzimáticas na síntese do cortisol podem ocorrer concomitantemente com a presença de hipertensão arterial associada: as deficiências de CYP11B1 (associada a hiperandrogenismo e virilização) e de CYP17A1 (associada a infantilismo e hipogonadismo primário), ambas de ocorrência relativamente incomum.[55,56] Nessas formas, a hipertensão arterial resulta da retenção renal inadequada de sódio e líquidos, com supressão da APR, hipocalemia e possível alcalose metabólica hipocalêmica, caracterizando o quadro típico de hipertensão mineralocorticoide por produção excessiva de 11-deoxicorticosterona (DOC). Os quadros clínico e bioquímico são, entretanto, opostos em relação à presença de hiperandrogenismo.[2,3,55,56]

Deficiência de 11β-hidroxilase

A deficiência de CYP11B1 responde por até 7% de todos os casos de HAC, com uma incidência de 1:100.000 nascimentos vivos.[57] Essa condição resulta em mutações no gene *CYP11B1*, localizado no cromossomo 8q24.3, o que acarreta perda de atividade enzimática e bloqueio na conversão de 11-deoxicortisol em cortisol.[56-58]

■ *Manifestações clinicolaboratoriais*

A deficiência de CYP11B1, à semelhança do tipo virilizante simples da CYP21A2, compromete a síntese do cortisol; o excesso de ACTH resultante produz estímulo crônico da via de síntese androgênica, o que acarreta a produção excessiva de androstenediona, testosterona e DHEA. Os precursores imediatos de CYP11B1, 11-deoxicortisol (composto "S") e DOC, respectivamente nas vias de síntese glicocorticoide e mineralocorticoide, da zona fasciculada e glomerulosa das adrenais (Figura 39.3), encontram-se caracteristicamente elevados e alcançam valores de 20 a 100 vezes o limite máximo normal.[56-58] Não raramente, podem ser encontrados valores de 17-OHP um pouco elevados, os quais, em conjunto com o quadro clínico de virilização, podem induzir um diagnóstico incorreto de deficiência de CYP21A2, em especial no paciente normotenso/normocalêmico, ou no qual não foram percebidos esses parâmetros e nem medidos os níveis do composto S.[1-4,59]

O quadro clínico da deficiência de CYP11B1 é caracterizado, portanto, por virilização da genitália externa nos pacientes de sexo genético feminino (46,XX) e pseudopuberdade precoce, aumento da velocidade de crescimento e avanço de idade óssea, em ambos os sexos, associado, na maioria dos casos, à hipertensão mineralocorticoide (Figura 39.4).[56-58] Uma forma não clássica (deficiência parcial da enzima) tem sido descrita em crianças e mulheres adultas, com ausência de hipertensão arterial e quadro clínico similar ao da SOP.[60]

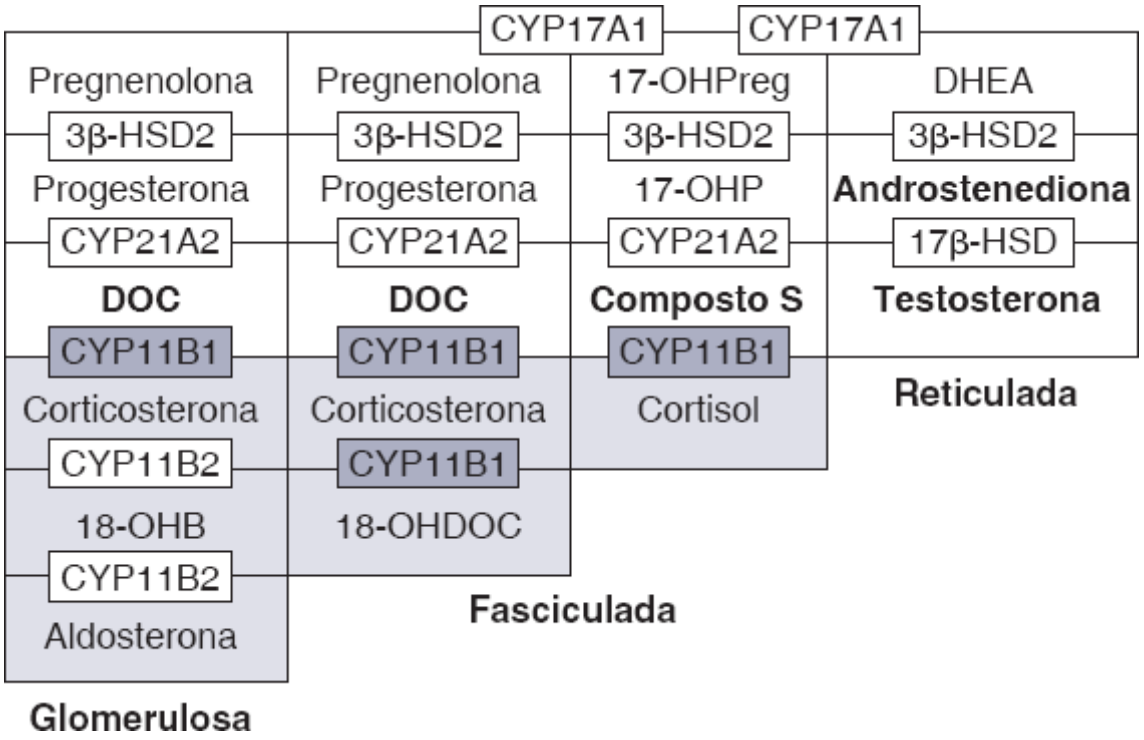


Figura 39.3 Biossíntese dos esteroides adrenais na deficiência de11β-hidroxilase (CYP11B1). Os nomes em *negrito* correspondem aos esteroides secretados em excesso. As zonas *hachuradas* representam as porções comprometidas da esteroidogênese adrenal. DOC: deoxicorticosterona.

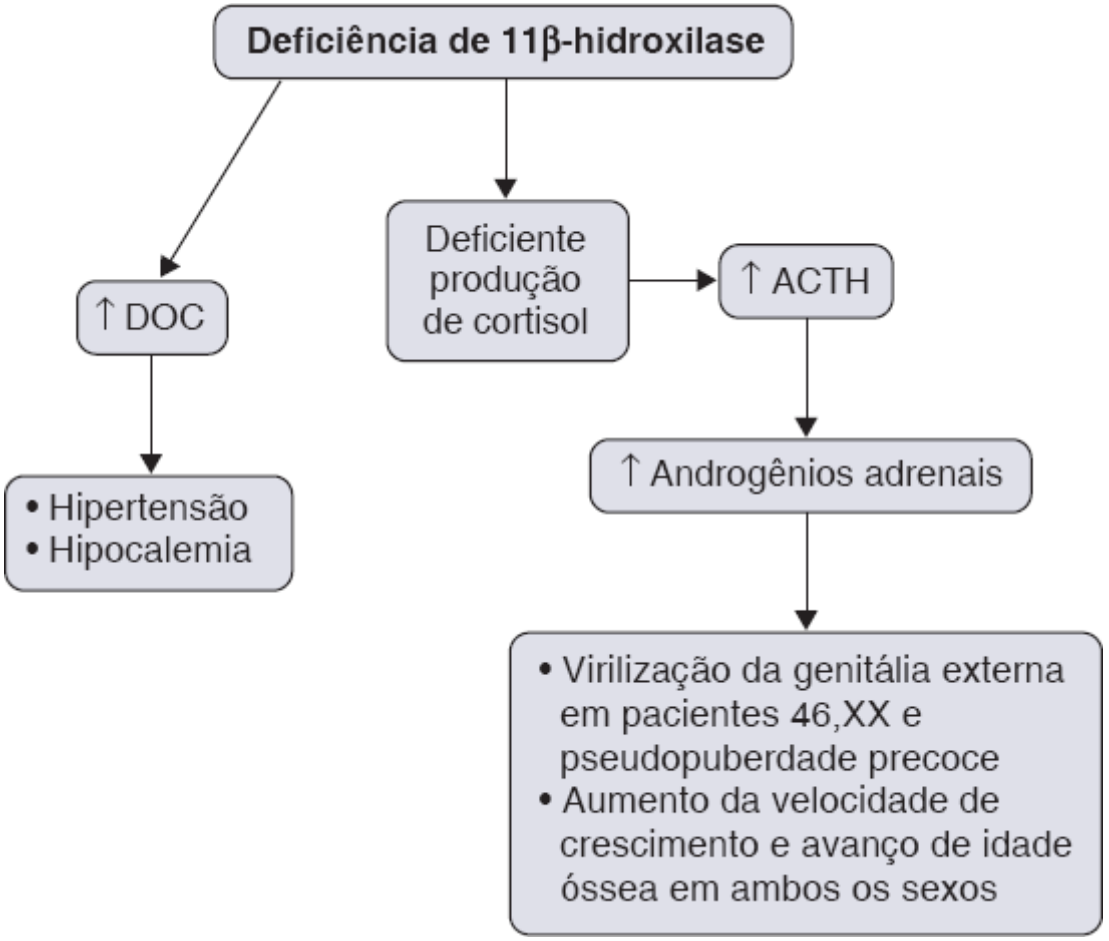


Figura 39.4 Manifestações clinicolaboratoriais da deficiência de 11β-hidro-xilase. DOC: deoxicorticosterona.

■ *Tratamento*

O tratamento de reposição de glicocorticoides em pacientes com tipos graves da deficiência (e que sejam incapazes de produzir aldosterona de modo adequado) faz reverter esse quadro hipertensivo em uma síndrome com excesso de sal.

Entretanto, a redução dos níveis elevados de DOC não se faz acompanhar, de imediato, de produção adequada de aldosterona. Nessa situação, torna-se necessário adicionar, pelo menos durante algum tempo, o mineralocorticoide fludrocortisona.[56-58]

Em geral, os níveis pressóricos e de potássio plasmático normalizam-se logo após o início do tratamento glicocorticoide (é possível usar prednisolona ou HC), não sendo necessária terapia adicional com agentes hipotensores, diuréticos ou até mesmo suplementação dietética com potássio.[57] Às vezes, quando os níveis pressóricos se mantêm elevados ou com difícil controle apenas com a reposição de glicocorticoide, recomenda-se o uso de bloqueadores do receptor mineralocorticoide, como a espironolactona ou a eplerenona (ambos em doses de 25 a 50 mg/dia VO). Outras vezes, há necessidade de terapia anti-hipertensiva adicional, em especial no paciente adulto e naquele com tratamento irregular. Nessa situação, opta-se pelo emprego de um antagonista do canal de cálcio ou de um bloqueador do receptor de angiotensina.[56-58] Essas mesmas recomendações valem para a deficiência de CYP17A1 (ver adiante).[55] A correção cirúrgica da ambiguidade genital exige equipe multiprofissional em serviços especializados e deve ser realizada o mais precocemente possível, considerando a idade e o sexo social da criança.[57]

■ *Diagnóstico molecular*

A enzima CYP11B1 é codificada por um gene localizado no braço longo do cromossomo 8 (8q21-22) – o *CYP11B1* –, composto por 9 éxons (estendendo-se por 7 kb e contendo 503 aminoácidos), distante apenas 40 kb de outro – *CYP11B2* –, com o qual apresenta 95% de homologia e que codifica outra enzima da esteroidogênese, a aldosterona sintetase.[57-60]

Em pesquisa feita em janeiro de 2020 no Human Gene Mutation Database (HGMD) (www.hgmd.cf.ac.uk), foram encontradas 137 mutações descritas no gene *CYP11B1*, das quais 86 são do tipo *missense* ou *nonsense*. As mutações mais frequentes da deficiência de CYP11B1 no Brasil são: Q356X (*nonsense*), que responde por mais de 70% dos casos brasileiros e apresenta um possível efeito fundador de origem africana, trazido pelos escravos no período da colonização do país, e R404+C (*frameshift*) e G267S (*missense*), todas associadas à forma clássica da doença. Sete mutações do *CYP11B1* foram estudadas em ensaios de atividade enzimática, comprovando função cinética residual de 20 a 50%, em comparação ao gene selvagem e, portanto, compatível com o fenótipo não clássico de HAC por deficiência da 11β-hidroxilase (11βOHD).

O diagnóstico de HAC por 11βOHD tardio deve ser suspeitado em crianças com hipertensão arterial, estatura alta e pseudopuberdade precoce. Os pacientes podem desenvolver TART desde a infância. A 11βOHD deveria, portanto, ser incluída nos programas de triagem neonatal, pelo menos em RN de famílias indexadas, a fim de permitir o diagnóstico precoce e o início do tratamento para reduzir a morbidade.[56-58]

Deficiência de 17α-hidroxilase

A deficiência de CYP7A1, sempre referida como muito rara na literatura mundial, aproxima-se de 1:50.000 nascimentos vivos, sendo considerada o segundo tipo mais comum de HAC no Brasil e entre os menonitas da Holanda.[55] O perfil bioquímico tipicamente se caracteriza pela ausência de compostos 17-hidroxilados na urina (17-OH e 17-KS), bem como por níveis séricos muito baixos ou indetectáveis de cortisol e hormônios sexuais.[55,61-63]

A posição da enzima CYP17A1 nas vias de síntese esteroide é tal que sua deficiência impede a formação de toda a linhagem de andrógenos e, por consequência, também de estrógenos. Além disso, um único *locus* gênico (*CYP17A1*) codifica duas enzimas, a 17α-hidroxilase e a 17,20 desmolase, ambas presentes em tecido adrenocortical e gonadal (ovários e testículos).[63] Assim, a incapacidade para hidroxilar a pregnenolona e a progesterona na posição C17α impossibilita a formação de toda a linhagem de glicocorticoide e de hormônios sexuais, o que resulta em hipogonadismo hipergonadotrófico em ambos os sexos. O desvio da cascata esteroidogênica promove acúmulo dos mineralocorticoides DOC e corticosterona, bem como da progesterona (Figura 39.5).[55,63]

■ *Manifestações clinicolaboratoriais*

A maioria dos pacientes descritos com essa síndrome, embora sejam geneticamente femininos ou masculinos, é fenotipicamente feminina. Por isso, o diagnóstico quase sempre é estabelecido apenas no período pós-puberal, em função da presença de amenorreia primária, ausência de desenvolvimento de características sexuais secundárias e proporções eunucoides (hipogonadismo hipergonadotrófico), associada a hipertensão arterial e alcalose hipocalêmica (Figura 39.6).

Indivíduos afetados do sexo masculino (46,XY), por apresentarem fenótipo feminino, são caracterizados como ADS 46,XY.[55,61]

Na deficiência da CYP17A1, os níveis de corticosterona e DOC encontram-se muito elevados, sendo responsáveis, respectivamente, pela ausência de sintomatologia de insuficiência glicocorticoide e pela excessiva atividade mineralocorticoide, resultando em supressão da APR, hipertensão e hipocalemia. O excesso de corticosterona, que, em geral, alcança valores na faixa de 10.000 a 30.000 ng/dℓ (elevação de cerca de 50 a 100 vezes os limites máximos normais), proporciona atividade glicocorticoide próxima àquela do cortisol (cujos níveis médios diários ficam em torno de 5.000 a 20.000 ng/dℓ, embora tenha 25 a 30% da sua atividade biológica).[61-63] Da mesma maneira, DOC apresenta concentrações entre 100 e 400 ng/dℓ, muito acima da faixa normal (4 a 15 ng/dℓ), o que resulta em uma atividade mineralocorticoide próxima, se não maior, do que aquela encontrada em pacientes com hiperaldosteronismo primário. Níveis tão elevados desses esteroides promovem aumento sérico de seus derivados (18-OH B e 18-OH DOC, respectivamente), assim como de seus metabólitos urinários, que podem ser devidamente mensurados em urina de 24 horas. O diagnóstico laboratorial da HAC por deficiência de CYP17A1 é confirmado, portanto, pela elevação de B, DOC, 18-OH B e 18-OH DOC.[55,61-63] Considerando que esses ensaios ainda são pouco disponíveis em nosso meio, a dosagem da progesterona sérica é uma alternativa eficiente para diagnóstico inicial da doença, visto que os pacientes afetados apresentam um perfil clinicolaboratorial único de hipogonadismo hipergonadotrópico acompanhado de elevação sérica acentuada de progesterona.[55] Nos casos habituais de disgenesia ou falência gonadal primária, seus níveis são baixos ou normais-baixos, ao passo que, na deficiência de CYP17A1, alcançam valores médios de 750 ng/dℓ e podem superar 2.000 ng/dℓ.[59,64]

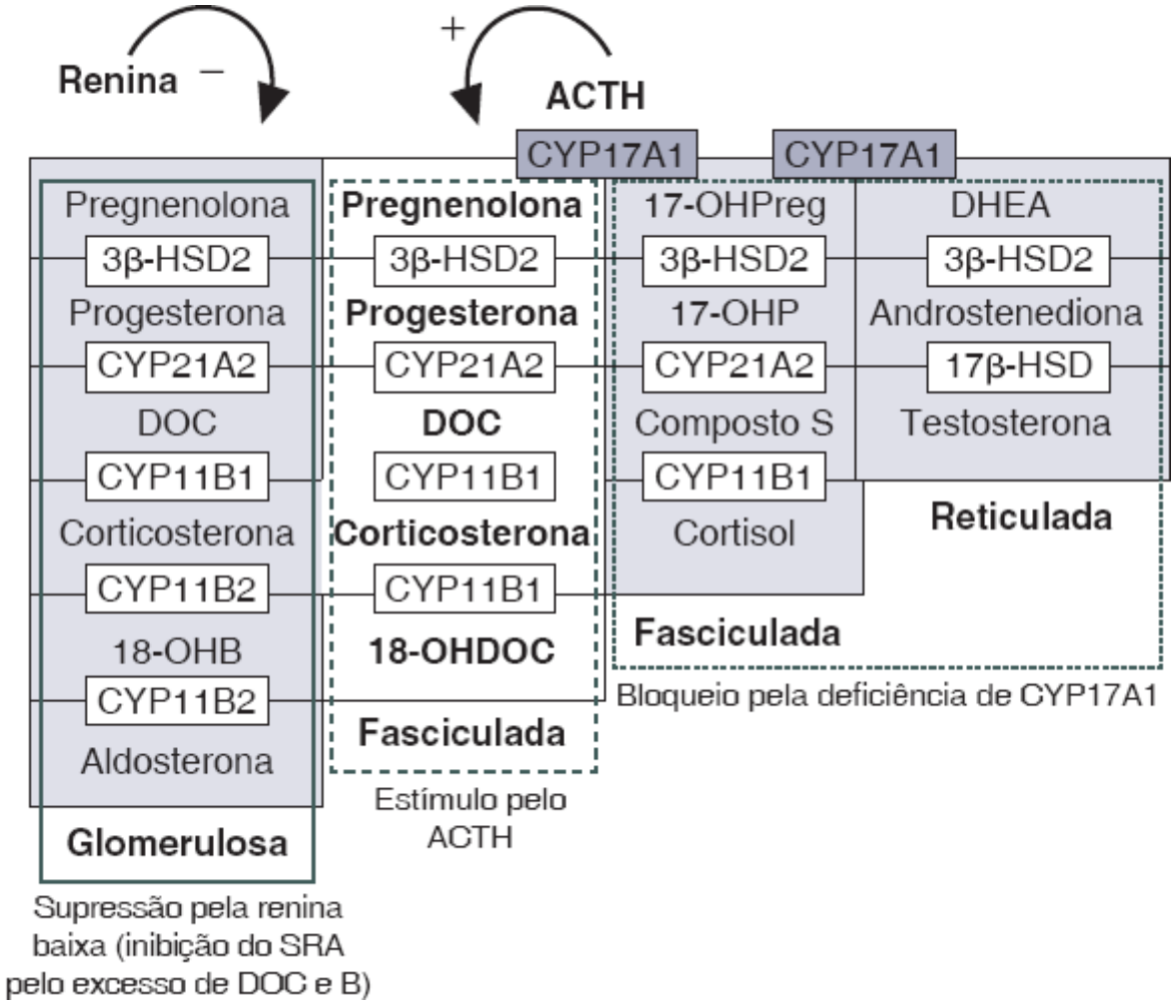


Figura 39.5 Biossíntese dos esteroides adrenais na deficiência da 17α-hidroxilase (CYP17A1). Os nomes em negrito correspondem aos esteroides secretados em excesso. As zonas hachuradas representam as porções comprometidas da esteroidogênese adrenal. DOC: deoxicorticosterona.

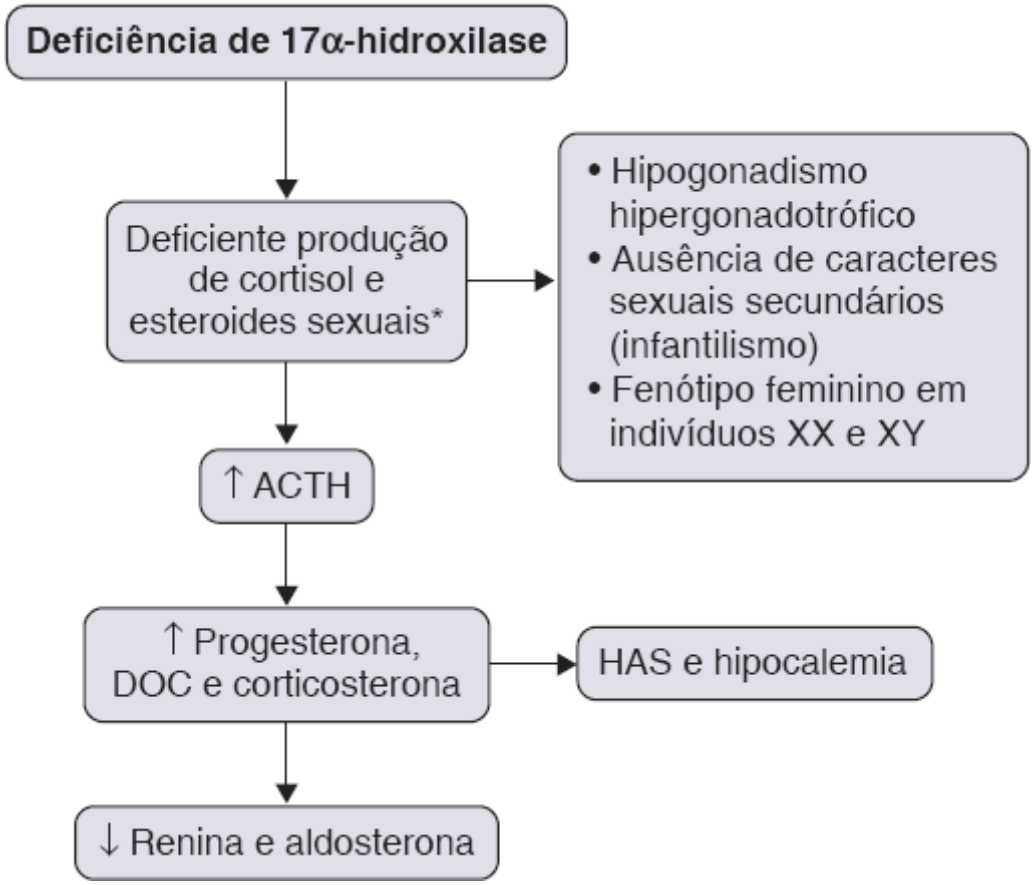


Figura 39.6 Manifestações clinicolaboratoriais da deficiência de 17α-hidroxilase. *Redução da atividade da 17α-hidroxilase também ocorre nas gônadas, levando a um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico. DOC: corticosterona; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Antes da confirmação da deficiência de CYP17A1, os pacientes acometidos são, com frequência, erroneamente diagnosticados, na maioria das vezes rotulados como portadores de hipertensão essencial e/ou disgenesia gonadal (Figura 39.7).[55] Formas parciais da deficiência da CYP17A1 também foram descritas mais raramente, de modo que existem três subtipos de HAC da CYP17A1: (1) deficiência completa de 17-hidroxilase/17,20 desmolase;(2) deficiência parcial de 17-hidroxilase/17,20 desmolase; e (3) deficiência isolada de 17,20 desmolase. A deficiência parcial da 17-hidroxilase/17,20 desmolase permite a produção de quantidades suficientes de esteroides sexuais, que causam algum grau de desenvolvimento de características sexuais secundárias nas mulheres ou virilização incompleta nos homens, como hipospadia ou escroto bífido. A deficiência isolada da 17,20 desmolase, por sua vez, envolve alterações no complexo sistema catalítico dessa enzima, causada, sim, por mutações no *CYP17A1*, mas também por alterações na transferência de elétrons das enzimas P450 oxirredutase – POR (ver adiante) ou do cofator b5, que atua seletivamente na ação da enzima 17,20 desmolase.[61,63]

■ *Diagnóstico molecular*

A enzima CYP17A1 é codificada por um gene localizado no braço longo do cromossomo 10 (10q24.3). Em pesquisa realizada em janeiro de 2020 no HGMD, foram encontradas 123 mutações descritas no gene *CYP17A1*, das quais 75 são do tipo *missense* ou *nonsense*. As mutações mais frequentes da deficiência de CYP17A1 no Brasil são a W406R e a R362C, com prevalências estimadas em 50 e 30%, respectivamente. Ambas parecem ter um efeito fundador, com possível origem durante o período de colonização do Brasil, de espanhóis (nas regiões Sul e Sudeste) e portugueses (na região Nordeste), respectivamente.[55,61-64]

■ *Tratamento*

O tratamento substitutivo com glicocorticoides resulta em normalização dos níveis de ACTH e da produção de DOC, corticosterona e seus derivados, com redução dos níveis pressóricos e normalização da concentração plasmática de potássio. A ativação gradativa do sistema renina-angiotensina, concomitante à normalização dos níveis de potássio, resulta em reativação da produção de aldosterona.[61,64] Pacientes de ambos os sexos são criados como mulheres e passam a

receber, a partir da puberdade, medicação substitutiva à base de estrógenos (em alguns casos, esteroides anabolizantes), com o objetivo de complementar a feminização e proporcionar adequada massa mineral óssea. Nos casos de ADS 46,XY, a retirada de remanescentes testiculares intra-abdominais ou em canal inguinal é obrigatória, devido ao risco aumentado de malignização.[59,63,64]

Deficiências de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD) e da proteína de regulação aguda da esteroidogênese (StAR)

Essas duas formas de HAC são de ocorrência bastante rara, respondendo por menos de 1% dos casos.[65-67] As deficiências enzimáticas comprometem, por sua vez, a formação de progesterona a partir da pregnenolona e desta a partir do colesterol, tanto no córtex adrenal quanto nas gônadas. Na deficiência de StAR (antes considerada uma deficiência de colesterol desmolase), o acúmulo exclusivo de colesterol na glândula, graças à inabilidade em ser transportado para a mitocôndria, resulta em ausência de produção de qualquer outro esteroide. A deficiência de StAR, também chamada *hiperplasia lipoídica*, apresenta manifestações graves de insuficiência adrenal de difícil suspeição e tratamento, tendo esses pacientes uma sobrevida muito limitada (a maioria morre no período neonatal ou na infância).[65,66] Em pesquisa realizada em janeiro de 2020 no HGMD, foram encontradas 77 mutações descritas no gene StAR, sendo 36 do tipo *missense* ou *nonsense*.

A deficiência de 3β-HSD impede a formação de progesterona e, portanto, de toda a linhagem mineralocorticoide e glicocorticoide (ver Figura 39.1).[67] O acúmulo de pregnenolona possibilita a produção excessiva de DHEA e androstenediol, que, por serem androgênios de menor potência biológica, são incapazes de virilizar por completo a genitália externa masculina, mas apresentam ação suficiente para promover certo grau de ambiguidade genital no sexo feminino. Manifestações mais discretas (deficiências enzimáticas parciais), em geral de aparecimento mais tardio, têm sido descritas com grande frequência.[65-67] Em janeiro de 2020, no *site* do HGMD, foram encontradas 55 mutações descritas no gene 3β-HSD, sendo 46 do tipo *missense* ou *nonsense*.

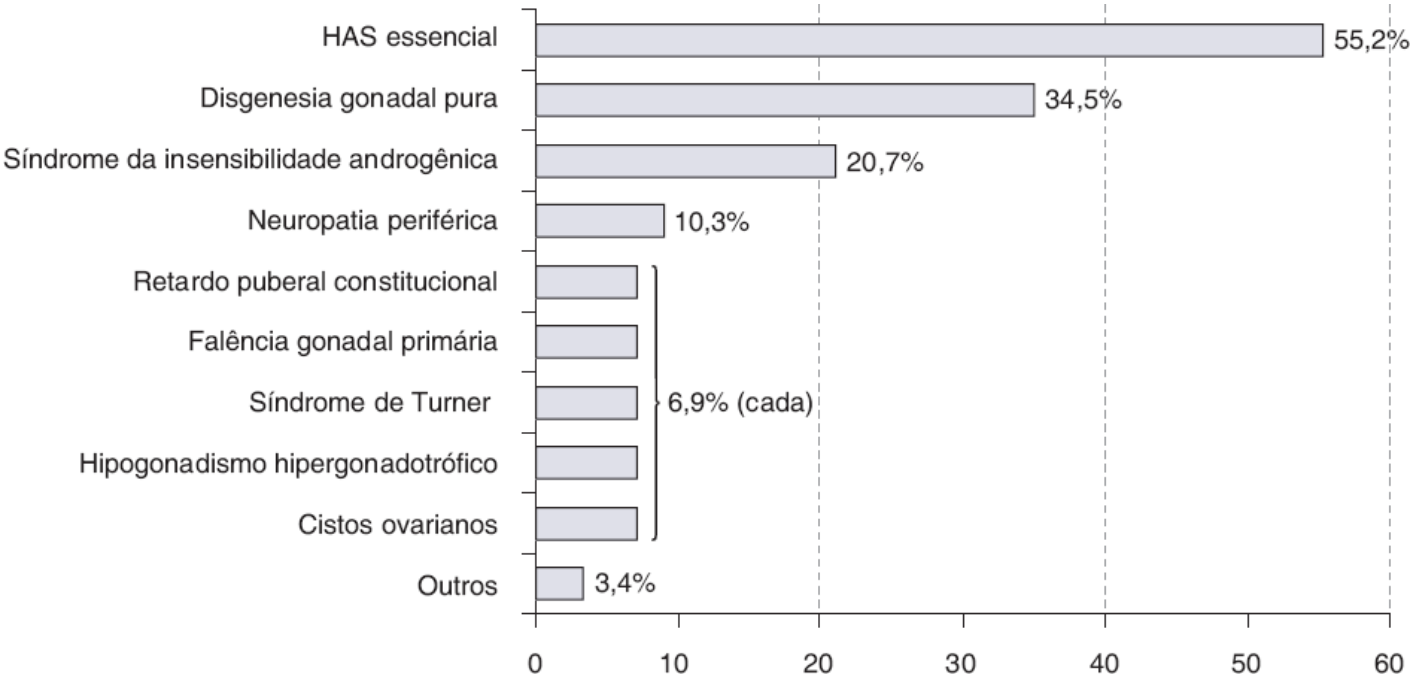


Figura 39.7 Distribuição de frequência de diagnósticos preliminares dados a 40 pacientes posteriormente diagnosticados com deficiência de 17-hidroxilase. Cada paciente recebeu um ou mais (até 4); portanto, a soma das porcentagens excede 100%. HAS: hipertensão arterial sistêmica. (Adaptada de Fontenele et al., 2018.)[55]

O tratamento dessas formas de HAC deve incluir correção da genitália externa se necessário, reposição de glicocorticoide e mineralocorticoide tão logo o diagnóstico seja confirmado e, ainda, reposição dos hormônios sexuais, no período puberal.[65-67]

Deficiência de P450 oxidorredutase (POR)

Trata-se de um tipo raro de HAC, confirmado pela primeira vez em 2004. Desde então, 82 mutações recessivas na POR foram identificadas, sendo 45 do tipo *missense* ou *nonsense* (pesquisa em janeiro de 2020 no HGMD). Duas mutações de ponto são as mais comuns e afetam pacientes europeus e japoneses, respectivamente: A287P e R457H. POR é um doador

obrigatório de elétrons para todas as enzimas microssomais P450, como as enzimas esteroidogênicas CYP17A1, CYP21A2 e CYP19A1 (ver Figura 39.1).[66-68] A deficiência de POR pode provocar um desordenado desenvolvimento sexual, manifestado como virilização deficiente em RN 46,XY, bem como virilização excessiva naqueles 46,XX.[67,68]

Seu perfil esteroide aparenta uma deficiência parcial combinada de 21-hidroxilase e da 17-hidroxilase/17,20-liase. As manifestações clínicas são resultado da aromatização deficiente dos androgênios fetais.[68] Por meio de três achados principais, já é possível a realização do diagnóstico pré-natal da deficiência de POR: (1) virilização materna, (2) graves malformações ósseas detectadas por ultrassonografia e (3) análise de metabólitos da urina da mãe. A combinação de baixos níveis de estriol (de origem materna) e elevação de pregnanediol e androsterona (de origem fetal) possibilitou o diagnóstico de deficiência de POR a partir da 12ªsemana de gestação.[66-68]

Resumo

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) compreende um grupo de distúrbios autossômicos recessivos causados por biossíntese deficiente dos corticosteroides adrenais, cuja expressão clinicolaboratorial depende da enzima envolvida. Os tipos mais comuns são as deficiências de 21-hidroxilase (CYP21A2), 11β-hidroxilase (CYP11B1) e 17α-hidroxilase (CYP17A1). A primeira responde por 90% dos casos e se manifesta por deficiente produção de cortisol e aldosterona, bem como excessiva produção de androgênios adrenais, levando a um quadro de virilização. A forma não clássica (com atividade residual de 20 a 50% na função da CYP21A2) é bem mais frequente e se caracteriza sobretudo pelo excesso de androgênios (acne, hirsutismo e irregularidade menstrual). Na deficiência de CYP11B1, observam-se hipocortisolismo, hiperandrogenismo e hipertensão. Na deficiência de CYP17A1, são preponderantes o excesso de mineralocorticoides (levando a hipocalemia e hipertensão, muitas vezes grave) e ausência de características sexuais secundárias e hipogonadismo primário, devido ao comprometimento concomitante da esteroidogênese gonadal. O tratamento da HAC se baseia fundamentalmente na reposição de glicocorticoide, enquanto a reposição de mineralocorticoide somente se faz necessária habitualmente na forma perdedora de sal da deficiência de CYP21A2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baranowski ES, Arlt W, Idkowiak J. Monogenic disorders of adrenal steroidogenesis. Horm Res Paediatr. 2018; 89; 292-310.
2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1-46.
3. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2017; 390:2194-210.
4. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:2645-55.
5. Therrell BL Jr., Berenbaum SA, Manter-Kapanke V et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 1998; 101:583-90.
6. Pearce M, DeMartino L, McMahon R et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. Mol Genet Metab Rep. 2016; 7:1-7.
7. Nascimento ML, Cristiano AN, Campos T et al. Ten-year evaluation of a neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:765-71.
8. Silveira EL, Elnecave RH, dos Santos EP et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Clin Genet. 2009; 76:503-10.
9. Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM et al. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. J Pediatr (Rio J). 2014; 90:300-7.
10. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. BMC Pediatr. 2017; 17:22.
11. Speiser PW, Dupont BO, Rubinstein P et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet. 1985; 37:650-7.
12. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. BMC Pediatr. 2017; 17:22.
13. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol. 2010; 2010:625105.
14. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. Endocrine. 2015; 50:32-50.
15. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:275-96.
16. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES et al. Sceening for 21-hydroxylaser-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. Fertil Steril. 1999; 72:915-25

Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management. Curr Pharm Des. 2016; 22:5603-13.
17.
18. Tonetto-Fernandes V, Lemos-Marini SH, Kuperman H et al. Serum 21-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone, and11-deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia: clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11beta-hydroxylase deficiency among a large group with alleged 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2179-84.
19. Tonetto-Fernandes V, Lemos-Marini SH, De Mello MP et al. 21-hydroxylase deficiency transiently mimicking combined 21-and 11beta-hydroxylase deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008; 21:487-94.
20. Concolino P, Costella A. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency: a comprehensive focus on 233 pathogenic variants of CYP21A2 gene. Mol Diagn Ther. 2018; 22:261-80.
21. Simonetti L, Bruque CD, Fernández CS et al. CYP21A2 mutation update: comprehensive analysis of databases and published genetic variants. Hum Mutat. 2018; 39:5-22.
22. Carvalho DF, Miranda MC, Gomes LG et al. Molecular CYP21A2 Diagnosis in 480 Brazilian patients with congenital adrenal hyperplasia before newborn screening introduction. Eur J Endocrinol. 2016; 175:107-16.
23. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Procedure for neonatal screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Horm Res. 2001; 55:201-5.
24. Sharma R, Seth A. Congenital adrenal hyperplasia: issues in diagnosis and treatment in children. Indian J Pediatr. 2014; 81:178-85.
25. Nordenstrom A, Falhammar H. Management of endocrine disease: diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol. 2018 Dec 1. [Epub ahead of print]
26. Joint LWPES/ESPE CAH Working group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:4048-53.
27. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. J Endocr Soc. 2019; 3:1227-45.
28. Speiser PW. Emerging medical therapies for congenital adrenal hyperplasia. F1000Res. 2019; 8:363.
29. Caldato MC, Fernandes VT, Kater CE. One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48:705-12.
30. Merke DP, Cho D, Calis KA et al. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:441-5.
31. Ahmed SEAM, Soliman AT, Ramadan MA et al. Long-term prednisone *versus* hydrocortisone treatment in children with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) and a brief review of the literature. Acta Biomed. 2019; 90:360-9.
32. Turcu AF, Auchus RJ. Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016; 23:225-32.
33. Verma S, Van Ryzin C, Sinaii N et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed-and extended-release hydrocortisone (ChronocortTM) vs. conventional hydrocortisone (CortefTM) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. Clin. Endocrinol (Oxf). 2010; 72:441-7.
34. MallappaA, Sinaii N, Kumar P et al. A phase 2 study of Chronocort®, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metabol. 2015; 100:1137-45.
35. Arlt W, Willis DS, Wild SH et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:5110-21.
36. Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD et al. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clini Endocrinol Metab. 2001; 86:1511-7.
37. Siddiqui K, Klotz LH. Emerging drugs for prostate cancer. Expert Opin Emerg Drugs. 2009; 14:455e70.
38. Merke DP, Keil MF, Jones JV et al. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1114e20.
39. Turcu AF, Auchus RJ. Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016; 23:225-32.
40. Loechner KJ, McLaughlin JT, Calikoglu AS et al. Alternative strategies for the treatment of classical congenital adrenal hyperplasia: pitfalls and promises. Int J Pediatr Endocrinol. 2010; 2010:670960.
41. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2993-8.
42. Gmyrek G, New MI, Sosa RE et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics. 2002; 109:E28.
43. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. Endocr Dev. 2011; 20:96-105.
44. Meyer-Bahlburg HF. Brain development and cognitive, psychosocial, and psychiatric functioning in classical 21-hydroxylase deficiency. Endocr Dev. 2011; 20:88-95.
45. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier M-B et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1182-90.
46. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi MG. Infertility and reproductive function in patients with congenital adrenal hyperplasia: pathophysiology, advances in management, and recent outcomes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:705-22.
47. Reisch N. Pregnancy in congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019; 48:619-41.
48. Gomes LG, Bachega TASS, Mendonca BB. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. Fertil Steril. 2019; 111:7-12.
49. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A et al. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: time to conceive and outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 87:552-6.

50. Reisch N, Flade L, Scherr M et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1665-70.
51. Arlt W, Willis DS, Wild SH et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:5110-21.
52. Kavoussi PK, Summers-Colquitt RB, Odenwald KC et al. Sperm retrieval and concomitant tumor resection in azoospermic men with congenital adrenal hyperplasia and bilateral testicular adrenal rest tumors: a case report. J Assist Reprod Genet. 2016; 33:545-8.
53. Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E et al. Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res. 2007; 67:268-76.
54. Arlt W, Willis DS, Wild SH et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:5110-21.
55. Fontenele R, Costa-Santos M, Kater CE. 17α-hydroxylase deficiency is an underdiagnosed disease: high frequency of misdiagnoses in a large cohort of Brazilian patients. Endocr Pract. 2018; 24:170-8.
56. White PC. Congenital adrenal hyperplasia owing to 11β-hydroxylase deficiency. Adv Exp Med Biol. 2011; 707:7.
57. Breil T, Yakovenko V, Inta I et al. Typical characteristics of children with congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency: a single-centre experience and review of the literature J Pediatr Endocrinol Metab. 2019; 32:259-67.
58. Soardi FC, Penachioni JY, Justo GZ et al. Novel mutations in CYP11B1 gene leading to 11 beta-hydroxylase deficiency in Brazilian patients. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:3481-5.
59. Tonetto-Fernandes V, Lemos-Marini SH, Kuperman H et al. Serum 21-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia: clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11beta-hydroxylase deficiency among a large group with alleged 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2179-84.
60. Parajes S, Loidi L, Reisch N et al. Functional consequences of seven novel mutations in the CYP11B1 gene: four mutations associated with nonclassic and three mutations causing classic 11-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:779-88.
61. Neres MS, Auchus RJ, Shackleton CH et al. Distinctive profile of the 17-hydroxylase and 17,20-lyase activities revealed by urinary steroid metabolomes of patients with CYP17 deficiency. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54:826-32.
62. Marsh CE, Auchus RJ. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency and isolated 17,20-lyase deficiency. Fertil Steril. 2014; 101:317-22.
63. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev. 2011; 32:81-151.
64. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ. Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:49-60.
65. Baquedano MS, Ciaccio M, Marino R et al. A novel missense mutation in the HSD3B2 gene, underlying nonsalt-wasting congenital adrenal hyperplasia. New insight into the structure-function relationships of 3β-Hydroxysteroid dehidrogenase type II. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:191-6.
66. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017; 165:18-37.
67. Miller WL. Mechanisms in endocrinology: rare defects in adrenal steroidogenesis. Eur J Endocrinol. 2018; 179:R125-41.
68. Reisch N, Idkowiak J, Hughes BA et al. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by P450 oxidoreductase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:528-36.

40

Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial da Síndrome de Cushing

Lucio Vilar • Tânia Longo Mazzuco • Manuel Faria • Mauro A. Czepielewski • Oscar Domingo Bruno

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é a condição resultante da exposição prolongada a quantidades excessivas de glicocorticoides (GC). Pode resultar da administração prolongada de doses suprafisiológicas de GC (*SC exógena* ou *iatrogênica*) ou, bem menos frequentemente, da hiperprodução crônica de cortisol (*SC endógena*).[1,2]

Inicialmente descrita em 1912, a SC endógena ainda persiste como a doença endócrina mais desafiadora em termos de avaliação diagnóstica. Diversos fatores contribuem para isso, entre eles o fato de muitas das manifestações clínico-laboratoriais da SC serem observadas em doenças bem mais frequentes (p. ex., obesidade e síndrome dos ovários policísticos), eventuais alterações clínico-laboratoriais muito sutis (que podem facilmente passar despercebidas) ou hipercortisolismo cíclico, inexistência de exames laboratoriais com acurácia diagnóstica plena e variabilidade biológica dos tumores.[1-3]

Neste capítulo, serão avaliados os principais aspectos relativos ao diagnóstico e ao diagnóstico diferencial da SC endógena.

EPIDEMIOLOGIA

A SC endógena pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum em adultos, com idade mediana de 41,4 anos ao diagnóstico, e predomínio no sexo feminino (3:1).[1,4] Trata-se de doença rara, com incidência estimada de 0,7 a 2,4 casos novos por milhão de habitantes por ano e prevalência estimada de 37 a 39 por milhão em várias populações.[1] No entanto, maior prevalência foi relatada para o hipercortisolismo subclínico (HCSC) em indivíduos com diabetes melito tipo 2 (DM2) mal controlado (2 a 3%), hipertensão (0,5 a 1%), incidentalomas adrenais (até 10%) e osteoporose de início precoce (até 11%).[5,6]A SC está associada a elevadas taxas de morbidades e mortalidade (razão de mortalidade padronizada [SMR] entre 2 e 5), que, mesmo sendo reduzidas, não necessariamente serão revertidas com o tratamento adequado.[7-9]Entre pacientes com adenomas hipofisários secretores do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) – *doença de Cushing* – que obtiveram reversão do hipercortisolismo após a cirurgia transesfenoidal, a normalização da SMR foi demonstrada em alguns estudos,[7] mas não em todos.[9] Da mesma forma, podem persistir, em uma significativa proporção de casos, fatores de risco cardiovasculares (obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidemia), transtornos psiquiátricos (depressão e ansiedade) e transtornos cognitivos.[1,10]

ETIOLOGIA

As causas da SC dividem-se em duas categorias, de acordo com os níveis circulantes de ACTH, também chamado corticotrofina: ACTH-dependentes (71 a 80% dos casos) e ACTH-independentes (20 a 29% dos casos) (Quadros 40.1 e 40.2). A doença de Cushing (DC) é a etiologia mais comum (cerca de dois terços dos casos), seguida dos distúrbios adrenais e da síndrome do ACTH ectópico (SAE).[4,10-12] Em uma coorte com 154 pacientes, observou-se DC em 61,7% dos casos; os distúrbios adrenais em 29,2% e a SAE em 7,1% (Figura 40.1).[10]

Síndrome de Cushing ACTH-dependente

A SC ACTH-dependente ocorre quando o hipercortisolismo se origina da secreção excessiva de ACTH. Em cerca de 80 a 90% dos pacientes, o fator etiológico é um adenoma hipofisário secretor de ACTH (também denominado corticotropinoma ou adenoma corticotrófico), caracterizando a DC. Os casos restantes decorrem da secreção ectópica de ACTH (ver Quadro 40.1) ou, bem mais raramente, do hormônio liberador da corticotrofina (CRH).[2,8] Em alguns casos, a fonte de secreção de ACTH pode permanecer incerta.[1,12]

Quadro 40.1 Etiologias da síndrome de Cushing (SC) endógena em adultos.

Etiologia	Prevalência (%)
SC ACTH-dependente	**69 a 80**
Doença de Cushing	62 a 70
Síndrome do ACTH ectópico	5 a 10
Síndrome do CRH ectópico	< 1
Síndrome do ACTH/CRH ectópico	< 1
Carcinoma corticotrófico	Raro
SC ACTH-independente	**20 a 31**
Adenoma adrenal	8,6 a 27
Carcinoma adrenal	5 a 6
Hiperplasia adrenal macronodular primária	< 2
Doença adrenocortical nodular pigmentar primária	< 2

Adaptado de Machado et al., 2016;[3] Vilar et al., 2017.[10]

Quadro 40.2 Etiologias da síndrome de Cushing endógena (dados de 4 séries).

Série	DC (%)	SAE (%)	Adenoma adrenal (%)	Carcinoma adrenal (%)	Hiperplasia (%)
Valassi et al.[4] (*n = 481*)[a]	66,0	5,0	27,0	–	2,0
Invitti et al.[11] (*n = 426*)[b]	67,6	8,0	18,8	5,6	2,1
Newell-Price et al.[12] (*n = 320*)[c]	68,7	10,0	8,6	5,8	1,5
Vilar et al.[10] (*n = 154*)[d]	61,7	7,1	24	5,2	2,6

[a]The ERCUSYN Study Group. [b]Study group of the Italian Society of Endocrinology. [c]Hospital São Bartolomeu, Londres (1969–1999). [d]Centro de Pesquisas Endocrinológicas de Pernambuco e Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife. DC: doença de Cushing; SAE: síndrome do ACTH ectópico.

■ *Doença de Cushing*

A DC resulta, na maioria dos casos, de um microadenoma (diâmetro < 10 mm) hipofisário secretor de ACTH. Apenas 10 a 20% dos casos são associados a um macroadenoma (Figura 40.2), e os carcinomas são extremamente raros. A DC tem predomínio no sexo feminino (M:H = 8:1), início, em geral, entre 20 e 40 anos de idade e progressão lenta (vários anos de sintomas).[6,7,10] Nos casos pré-puberais, contudo, há maior ocorrência no sexo masculino.[13]

As bases genéticas da DC ainda são pouco conhecidas; sabe-se, todavia, que a maioria dos casos são esporádicos. Raramente, a DC surge como parte da neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipos 1 ou 4,[14] ou em consequência de mutações germinativas do gene da proteína de interação do receptor aril-hidrocarboneto (AIP).[1,4] Recentemente, tem sido mostrado que mutações no gene da protease 8 ubiquitina-específica (USP8) são frequentes nos corticotropinomas.[7,15,16] De fato, em 148 pacientes submetidos a cirurgia, 48 (36%) apresentavam as referidas mutações, as quais se mostraram mais frequentes nas mulheres do que nos homens (43 *versus* 17%), bem como mais assídua em adultos do que na população pediátrica (41 *versus* 17%).[15]

■ *Síndrome do ACTH ectópico*

Também chamada de secreção ectópica de ACTH, a SAE integra 5 a 10% dos casos de SC e cerca de 20% dos casos de SC ACTH-dependente.[1,6] Ela é um pouco mais prevalente no sexo masculino, com maior incidência entre 40 e 60 anos de idade.[17-19] Em contraste, entre mulheres com SC ACTH-dependente, a DC é cerca de 9 vezes mais comum do que a SAE.[12] É muito rara a ocorrência de SAE em crianças e adolescentes.[18,20]

A SAE pode originar-se de diversos tumores, porém, provavelmente, a causa mais comum é o carcinoma pulmonar de células pequenas. Estima-se que até 12% dos casos desse carcinoma desencadeiem a SAE.[12] No entanto, poucos pacientes acometidos buscam o endocrinologista, visto que, na maioria das vezes, têm manifestações atípicas da síndrome, com predomínio de sintomatologia da malignidade em si (tosse, perda de peso e anemia), eventualmente associada a hiperglicemia, hipertensão e/ou hipocalemia.[12,17] Por isso, na grande maioria das séries oriundas de centros endocrinológicos, os tumores carcinoides brônquicos constam como a etiologia predominante.[17-19,21] Outras causas bem documentadas são os carcinoides tímicos e, menos comumente, os carcinoides de outros órgãos (vesícula, fígado, intestino delgado, cólon etc.), o feocromocitoma, o carcinoma de ilhotas pancreáticas e o carcinoma medular da tireoide (CMT).[18,22-25] Em 6 séries de pacientes com SAE, feocromocitoma foi a fonte da secreção de ACTH em 19 de 363 pacientes (5,2%).[22] Estima-se que somente 0,6% dos CMT causem SC por secretar ACTH ou CRH.[23]

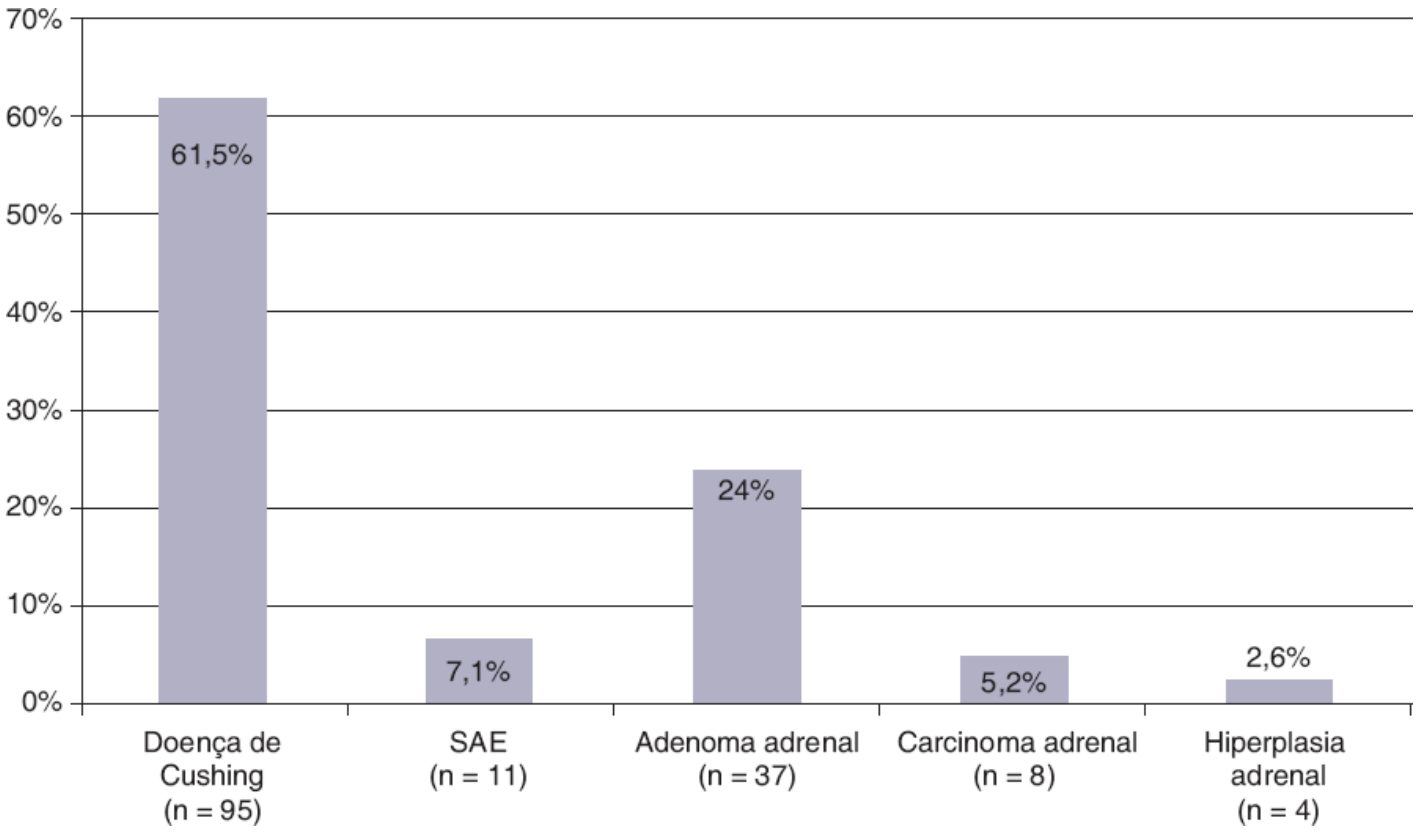


Figura 40.1 Etiologias da síndrome de Cushing endógena em 154 pacientes. SAE: síndrome do ACTH ectópico. (Adaptada de Vilar et al., 2017.)[10]

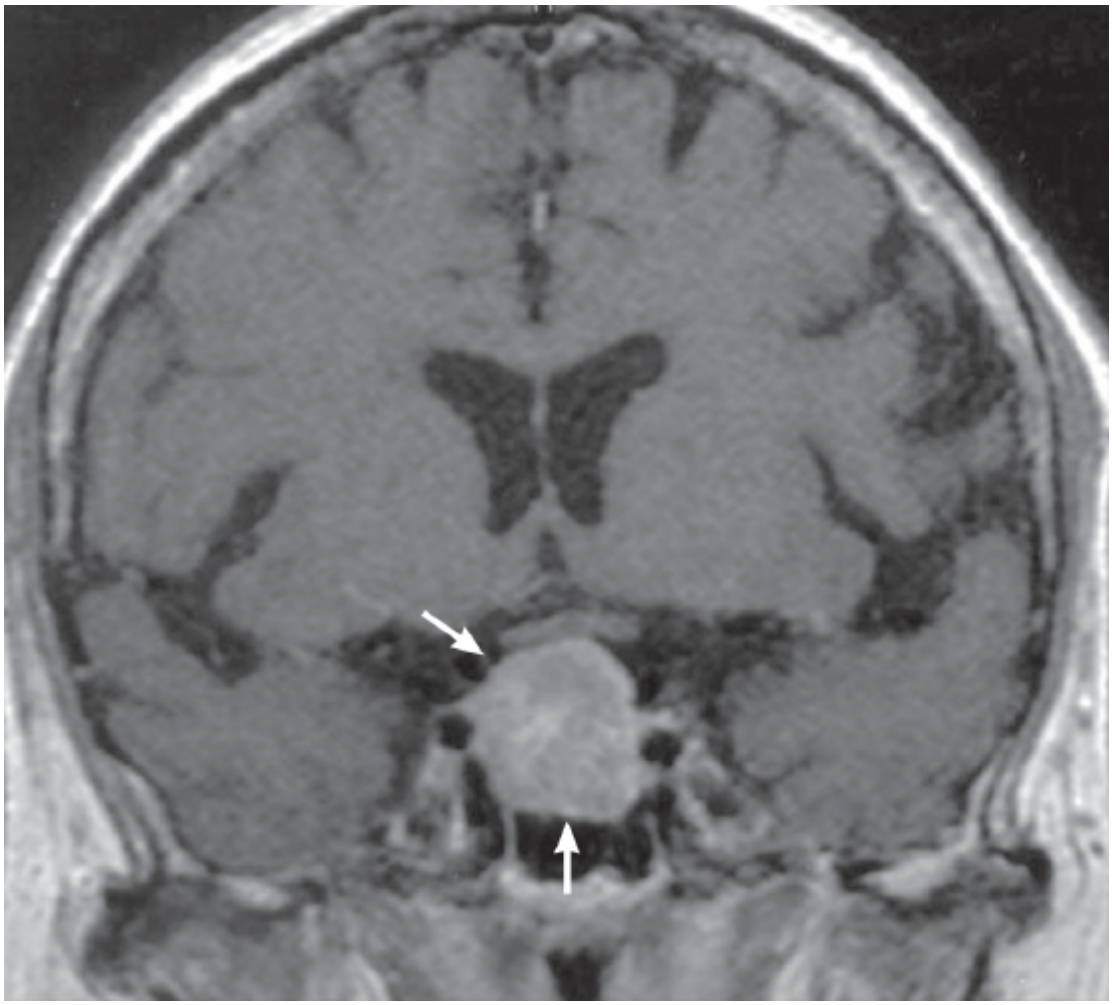


Figura 40.2 Macroadenomas secretores de ACTH (*setas*) respondem por apenas 10 a 20% dos casos de doença de Cushing.

Causas bem mais raras de SAE incluem outros tipos de carcinomas (p. ex., ilhotas pancreáticas, ovário, próstata, vesícula biliar, células pequenas da vagina etc.), tumores ovarianos (p. ex., androblastoma, carcinoma de células de Sertoli, tumor carcinoide, teratoma e tumor de células esteroides), paraganglioma nasal, neuroblastoma olfatório etc.[17,18,25]Recentemente, foi relatado o primeiro caso de SAE relacionado com uma doença tireoidiana benigna (*adenoma oncocítico*).[26]

Convém ressaltar que, não raramente (até 10 a 15% dos casos), o tumor causador da SAE pode permanecer oculto ou eventualmente ser detectado após vários anos.[17,18]

■ *Síndrome do CRH ectópico*

Esta síndrome é bastante rara (menos de 30 casos descritos na literatura) e difícil de ser diagnosticada.[17,18,25] A maioria dos casos é secundária a carcinoides brônquicos, CMT e carcinoma prostático.[17,27] A secreção combinada de ACTH e CRH é muito mais comum do que a secreção isolada de CRH.[28] Recentemente, foram relatados casos de SC resultante da produção de CRH por tumor pancreático,[28] hamartoma hipotalâmico,[29] metástases hepáticas de CMT,[30] feocromocitoma[31] e carcinoma pulmonar metastático.[32]

Síndrome de Cushing ACTH-independente

■ *Distúrbios adrenais*

Os distúrbios adrenais primários representam até 30% dos casos da SC.[10,33] Em geral, são causados por um adenoma (cerca de 80%) ou, menos comumente, um carcinoma produtor de cortisol. Normalmente os adenomas medem menos de 3 cm, são unilaterais e facilmente visualizados à tomografia computadorizada (TC) ou à ressonância magnética (RM).[34,35]Causas muito raras de SC de origem adrenal são a hiperplasia nodular pigmentada primária bilateral, o complexo de Carney, a hiperplasia adrenal macronodular bilateral e a síndrome de McCune-Albright (SMA).[1,6,34] Em crianças com idade < 5 anos, os tumores adrenais, sobretudo os carcinomas, destacam-se como uma das principais causas, senão a mais prevalente.[12,34,35]

Carcinomas

Os carcinomas adrenocorticais (CAC) representam cerca de 20% do total de casos de SC ACTH-independentes. Geralmente, são grandes (> 6 cm), quando diagnosticados, e até 10% são bilaterais. Sua distinção histológica com os adenomas pode ser, contudo, difícil. Devem ser sempre suspeitados, quando o tumor adrenal for > 6 cm e/ou cursar com hipercortisolismo associado a marcante hiperandrogenismo, na presença de achados à TC sugestivos de malignidade (ver adiante). A incidência dos CAC é de, aproximadamente, 0,2 por milhão ao ano. Eles são 1,5 vez mais comuns em mulheres e têm uma distribuição etária bimodal, com picos na infância e na adolescência, bem como ao final da vida.[10-12,35]

Adenomas

Em geral, são lesões pequenas (a maioria é < 3 cm) e unilaterais, com características de benignidade. Diferentemente dos CAC, tendem a cursar com hipercortisolismo de início mais gradual e menor intensidade, bem como produção excessiva de apenas uma classe de esteroides. Ocorrem com mais frequência em torno de 35 anos de idade, são significativamente mais comuns em mulheres e têm incidência de, aproximadamente, 0,6 por milhão ao ano.[34,35]

Mutações ou a ativação das vias de sinalização dependentes de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) ou da β-catenina foram relatadas em adenomas.[1] Aberrantes expressão e função de vários receptores acoplados à proteína G (GPCR) são igualmente descritas, mas são mais comuns na hiperplasia adrenal macronodular bilateral.[1] Mutações somáticas do *GNAS* foram relatadas em 5 a 17% dos adenomas secretores de cortisol, ao passo que a frequência de mutações no gene da β-catenina (*CTNNB1*) atingiram 16%.[1,36] Mutações somáticas no gene da subunidade reguladora da proteinoquinase A tipo 1A (*PRKAR1A*) são observadas em 20% dos adenomas, e perdas no *locus PRKAR1A*, em 23%.[37] Interessantemente, 3 mutações somáticas no gene que codifica a subunidade catalítica da proteinoquinase A (*PRKACA*) foram identificadas em 35 a 65% dos adenomas de pacientes com SC franca, mas raramente em adenomas associados ao HCSC.[1,38] A ausência dessas mutações explicaria por que estes últimos adenomas raramente evoluem para SC com o tempo.[1,38]

Hiperplasia adrenal micronodular bilateral

O principal representante desta categoria é a doença adrenal nodular pigmentada primária (PPNAD), a qual pode ocorrer isoladamente ou, em mais de 90% dos casos, associada ao complexo de Carney (CNC).[39] PPNAD é encontrada em 25 a 60% dos pacientes com CNC, o qual é familiar (herança autossômica dominante) em mais de 70% dos casos; nos demais, é esporádica, sem antecedentes familiares (mutações *de novo*). O gene mais comumente envolvido é o *PRKAR1A* (localizado no 17q22-24) e mais de 120 mutações já foram descritas.[1,39,40]

PPNAD é uma forma muito rara de SC, com um pouco mais de 100 casos descritos na literatura. Predomina no sexo feminino e caracteriza-se por pequenas glândulas adrenais com múltiplos e pequenos nódulos (< 6 mm) pigmentados, bilaterais (rodeados por córtex atrofiado), que, contudo, podem alcançar 1,5 cm nos pacientes com a progressão da doença. Na TC, os cortes precisam ser < 3 mm; caso contrário, os nódulos podem passar despercebidos.[39,41]

A produção de cortisol pode ser variável, sendo frequentemente cíclica ou periódica. Por isso, muitas vezes, observa-se elevação paradoxal do cortisol durante os testes de supressão com dexametasona (DMS). Tipicamente, o hipercortisolismo da PPNAD manifesta-se em indivíduos com menos de 30 anos de idade (muitas vezes, antes dos 15 anos de idade) e, ocasionalmente, nos primeiros 2 a 3 anos de vida.[1,40] Uma característica clínica marcante do CNC são as lesões cutâneas pigmentadas tipo sardas (sobretudo, em face, lábios e pálpebras) que podem estar presentes desde o nascimento e têm seu número aumentado com o passar dos anos (Figura 40.3).[39-41] O tratamento de escolha da PPNAD é a adrenalectomia bilateral. Em estudos de necropsia, quase todos os pacientes com CNC têm PPNAD, mostrando que, não raramente, a PPNAD pode ser assintomática.[40]

As principais manifestações do raro CNC estão listadas no Quadro 40.3. Entre elas, incluem-se lesões pigmentadas de pele e mucosa, mixomas cardíacos, cutâneos e em outros órgãos, além de tumores endócrinos múltiplos. O principal distúrbio endócrino é a PPNAD.[39,40]

Hiperplasia adrenal macronodular primária

A hiperplasia adrenal macronodular primária (HAMP) é uma causa rara de hipercortisolismo, de fisiopatologia heterogênea, habitualmente insidiosa, que pode apresentar-se de forma uni ou bilateral, caracteristicamente com

macronódulos adrenais.[42] Estudos recentes começam a elucidar aspectos importantes, como prevalência subestimada e hereditariedade da doença.[43]

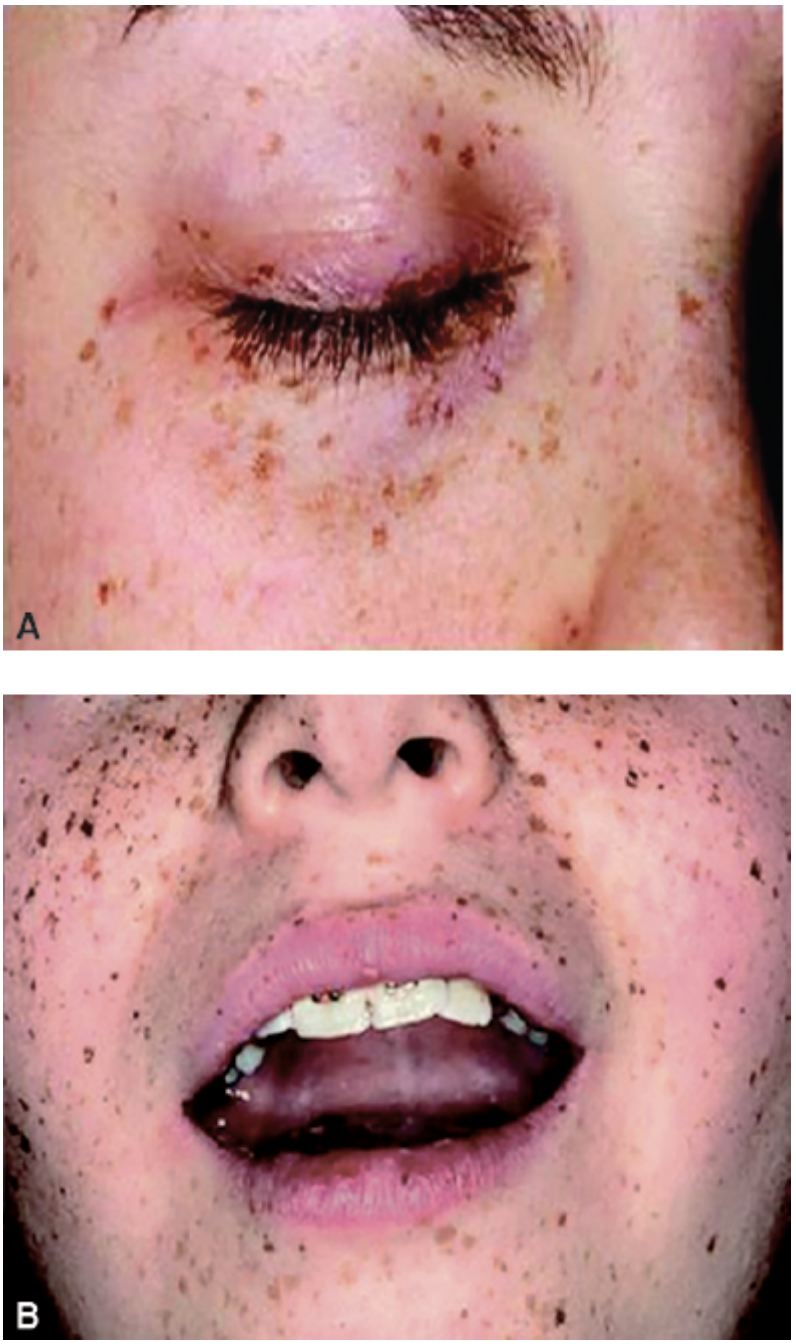


Figura 40.3 Manchas tipo sardas (lentigens) encontradas em pelo menos um terço dos pacientes com o complexo de Carney, em pálpebras (**A**), lábios e face (**B**).

Etiologia e genética

Diversos fenômenos caracterizam a heterogeneidade desta doença (Figura 40.4), sendo a maioria dos casos explicada com base na expressão aberrante ou anômala nas glândulas adrenais de receptores hormonais que não estão normalmente presentes (expressão ectópica) ou pela expressão amplificada de receptores habitualmente presentes (expressão eutópica).[44,45]Assim, a secreção de cortisol nesses pacientes é mediada por receptores para o peptídeo inibidor gástrico (GIP), vasopressina, catecolaminas, interleucina-1, leptina, hormônio luteinizante (LH), serotonina ou, eventualmente, por outros ligantes não reconhecidos.[1,45] Não há indícios de mutações nos genes para esses receptores, cuja ativação estimula a proteína G e o cAMP, iniciando os processos de esteroidogênese e de proliferação celular.[43] Em certos casos, tem sido demonstrada de forma adicional a secreção ectópica de ACTH (Figura 40.5).[42,45]

Estudos mais recentes demonstram mutações germinativas no gene *armadillo repeat containing 5* (*ARMC5*) em mais de 50% dos casos na forma familiar autossômica dominante de hiperplasia adrenal macronodular, incluindo vários casos

aparentemente esporádicos; esse gene atua como supressor tumoral e na regulação da esteroidogênese.[43-45] Além disso, há uma possível associação de mutações no *ARMC5* com o desenvolvimento de meningiomas em pacientes com HAMP.[43]

Quadro 40.3 Manifestações clínicas do complexo de Carney.

Órgão	Manifestação	Frequência (%)
Pele	Lentigens (sardas)	70 a 80
	Nevos azuis	40
	Mixomas cutâneos	30 a 50
	Manchas café com leite etc.	Raras
Hipófise	Hiperplasia somatotrófica	60
	Elevação assintomática de GH, IGF-1 ou prolactina	Até 75
	Adenoma secretor de GH com acromegalia	10 a 12
	Prolactinomas	Raros
Adrenais	PPNAD	25 a 60
	Carcinoma adrenocortical	Raro
Tireoide	Doença cística ou nodular	Até 75
	Adenoma	Até 25
	Carcinoma (papilífero ou folicular)	Até 10
Testículos	Tumor calcificante de células grandes de Sertoli	41
	Tumores de células de Leydig	Raros
	Tumores de restos adrenais	Raros
Ovários	Cistos ovarianos	Raros
	Adenomas serosos	14
	Teratomas císticos	Raros
Coração	Mixomas cardíacos	40
Pâncreas	Carcinoma de células acinares	Raro
	Adenocarcinoma	2,5
	Neoplasia mucinosa intraductal	Rara
Mama	Mixomas de mama e mamilo	Ocasionais
	Adenomas ductais	20
Osso	Osteocondromixoma	Raro

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; PPNAD: doença adrenal nodular pigmentada primária. Adaptado de Correa et al., 2015.[40]

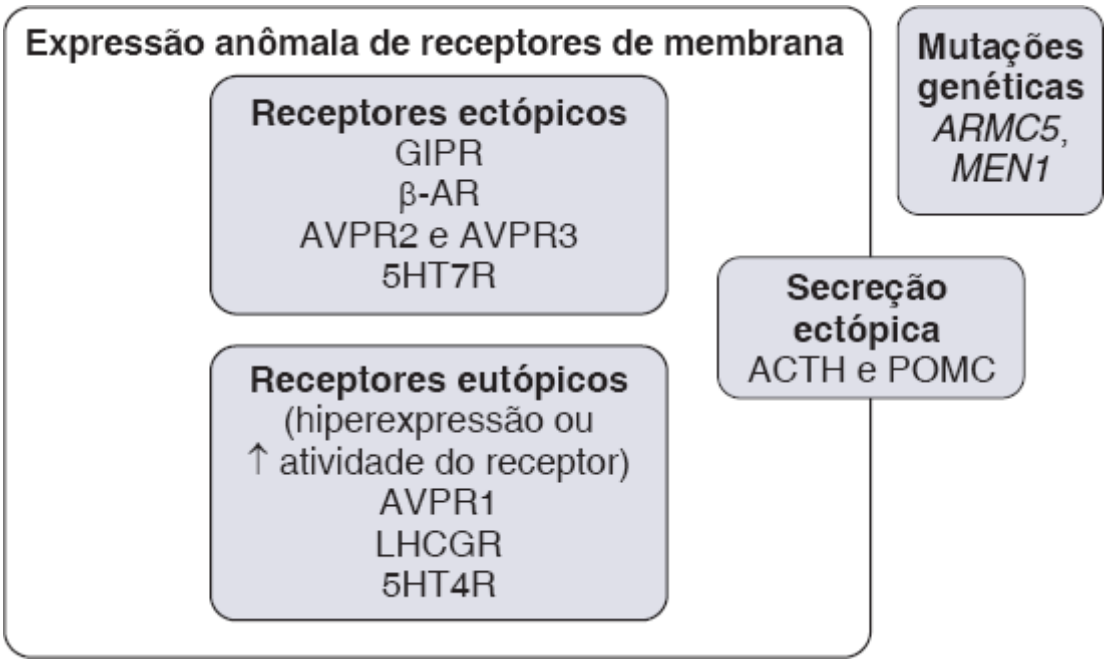


Figura 40.4 Principais alterações encontradas nas células fasciculadas do córtex adrenal relacionadas à etiologia da hiperplasia adrenal macronodular primária (HAMP). Em alguns macronódulos hiperplásicos adrenais, o estímulo a receptores (não mutados) expressos de forma anômala provoca a secreção de cortisol, mas também de derivados da pró-opiomelanocortina (POMC), como ACTH, amplificando o efeito de estímulo sobre a síntese de cortisol. As mutações genéticas estão relacionadas à HAMP na forma hereditária, como no gene *armadillo repeat containing 5* (*ARMC5*) e na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (*MEN1*).

Características clínico-laboratoriais

Morfologicamente, ambas as glândulas podem ter aumento de volume, mas há relatos de famílias com HAMP unilateral. Os nódulos hiperplásicos são caracteristicamente > 1 cm e de coloração amarelada (ver Figura 40.5).[1,46-48] Entretanto, o desenvolvimento da hiperplasia macronodular nem sempre é sincrônico ou com múltiplos nódulos. Considerando que essa doença apresenta esteroidogênese ineficiente, o hipercortisolismo apenas se manifesta quando há aumento considerável do número de células adrenocorticais.[42-45]

A maioria dos casos de HAMP é diagnosticada em mulheres (M:H = 2,5:1) entre 50 e 60 anos de idade; raramente, pode ser detectada na primeira infância, em pacientes com a síndrome de McCune-Albright (SMA).[1,43,47] A HAMP pode ser descoberta na investigação de: (1) incidentaloma adrenal, (2) hipercortisolismo (ou mesmo de hiperaldosteronismo primário), ou (3) rastreamento em familiares por doença hereditária, incluindo a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (35% dos casos apresentam HAMP).[42,47] A principal forma de manifestação é o hipercortisolismo subclínico, relacionado ao estímulo de receptores hormonais, com algumas particularidades quanto ao ritmo circadiano de cortisol. Por exemplo, na expressão anômala do receptor para o peptídeo inibitório gástrico (GIPR), observam-se picos proeminentes do cortisol relacionados às refeições, mas os valores em jejum tendem a ser normais (*SC dependente de alimentos*) (Figura 40.6).[1,44] Por outro lado, a expressão de receptores beta-adrenérgicos causa hipercortisolismo dependente do ortostatismo, que pode se apresentar com valores normais de cortisol em decúbito (ver Figura 40.6).[49,50] Para a investigação do padrão de resposta do cortisol, existe um protocolo de rastreamento que consiste na utilização de estímulos fisiológicos para os principais receptores anômalos.[44,45]

Síndrome de McCune-Albright

Na SMA, displasia fibrosa poliostótica e manchas café com leite podem estar associadas à hiperfunção de hipófise, tireoide, adrenais e gônadas. A apresentação mais comum é puberdade precoce, porém manifestações de excesso de hormônio do crescimento (gigantismo/acromegalia), hipertireoidismo ou síndrome de Cushing (por hiperplasia adrenal nodular) podem acontecer. O hipercortisolismo pode ocorrer como manifestação isolada da síndrome.[51,52]

As anormalidades subjacentes na SMA são as mutações ativadoras do gene *GNAS1* que codifica a subunidade α da proteína G estimuladora (Gs). Essas mutações resultam na ativação constitutiva da proteína Gs, simulando um estímulo constante do ACTH na adrenal. Com os níveis de ACTH suprimidos, eventualmente adenomas adrenais podem surgir.[51,53] A SMA é a etiologia mais frequente de SC no período neonatal e na infância precoce.[51,54] Entre 19 casos de SC

associada à SMA, 17 (89,5%) ocorreram nos primeiros 7 meses de vida, enquanto os dois restantes foram diagnosticados à idade de 1,5 ano e 2 anos.[51]

A história natural da SC na SMA é heterogênea, com algumas crianças evoluindo com resolução espontânea do hipercortisolismo, enquanto outras têm um quadro mais grave, eventualmente necessitando de adrenalectomia bilateral.[51]

■ *Distúrbios extra-adrenais*

Muito excepcionalmente, a etiologia da SC ACTH-independente é a transformação adenomatosa ou maligna de restos embrionários ectópicos das adrenais.[55,56] Esses tecidos podem ter localização variada (eixo celíaco, testículos, cordões espermáticos, espaço retro-hepático ou retrocaval, ligamento largo etc.), mas a maioria é não funcionante.[55,57] Em um caso notável, a lesão apresentava-se como um nódulo pararrenal esquerdo.[55] Outras vezes, ela pode simular um tumor primário dos órgãos nos quais se encontram restos adrenais.[56] Mais raros ainda são os relatos de carcinomas ovarianos[58] ou feocromocitomas[59] secretores de cortisol como causa de SC ACTH-independente.

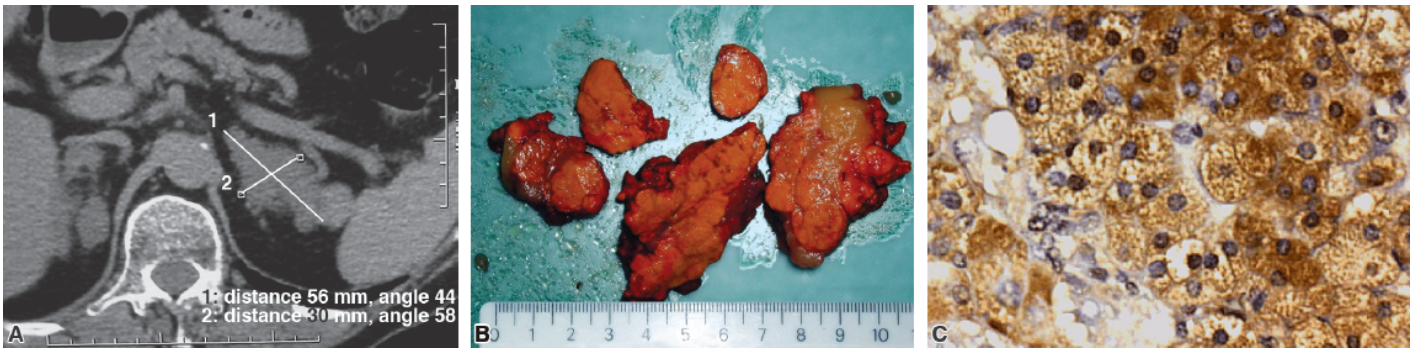


Figura 40.5 Hiperplasia adrenal macronodular primária em paciente de 64 anos com síndrome de Cushing (SC) manifesta, caracterizada por ganho de peso, fácies pletórica, amiotrofia, fragilidade cutânea, diabetes e hipertensão. Trata-se de um caso de expressão anômala de receptores beta-adrenérgicos com expressão ectópica de ACTH, causando hiperplasia adrenal bilateral visualizada em exame de tomografia computadorizada (**A**) e peça de adrenalectomia esquerda (**B**). A marcação imuno-histoquímica demonstra a síntese de ACTH em macronódulos hiperplásicos (**C**); o efeito do hipercortisolismo em resposta ao ortostatismo é amplificado pela ação parácrina e autócrina do ACTH.

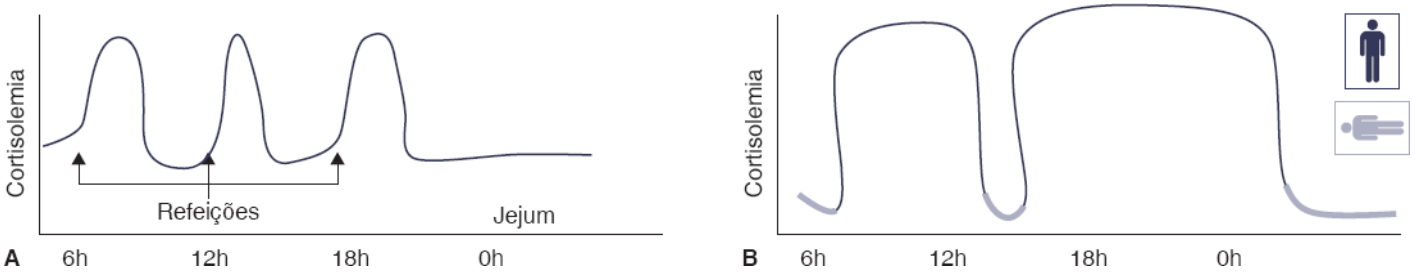


Figura 40.6 Representação esquemática da variabilidade da cortisolemia em 24 horas na hiperplasia adrenal macronodular primária causando síndrome de Cushing (SC) dependente da alimentação (**A**), por expressão ectópica do receptor do peptídeo inibitório gástrico (GIPR) ou na SC sensível ao ortostatismo (**B**), por expressão ectópica de receptores beta-adrenérgicos.

Outras considerações clínicas

■ *Estados de pseudo-Cushing*

A terminologia *síndrome ou estado de pseudo-Cushing* (EPC) refere-se a certas condições que se manifestam com um fenótipo clínico e/ou laboratorial similar ao da SC, associado a hipercortisolismo leve ou moderado (ou seja, valor do cortisol livre urinário, no máximo, 3 a 4 vezes o limite superior da normalidade).[12,33,60] Diversas situações podem levar ao EPC, sendo a depressão e o etilismo crônico as mais reconhecidas. Outras causas relevantes são obesidade (principalmente, a visceral), síndrome dos ovários policísticos, síndrome de abstinência alcoólica, insuficiência renal crônica, síndrome de resistência ao GC generalizada e outras doenças psiquiátricas (p. ex., síndrome do pânico, ansiedade crônica, psicoses e anorexia nervosa).[12,60]

O hipercortisolismo no EPC não apresenta uma causa bem definida. Acredita-se que decorra, sobretudo, do aumento de secreção de CRH, em função da hiperativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA). Em geral, para uma adequada distinção diagnóstica entre SC e EPC, é necessário tratar ou eliminar o fator indutor do

hipercortisolismo.[12,60] Por exemplo, demonstrou-se, muitas vezes, que é imprescindível adotar a abstinência etílica por um período de cerca de 2 a 4 meses para que o eixo HHA retorne ao estado normal.[61,62]

■ *Síndrome de Cushing exógena ou iatrogênica*

O uso crônico de GC representa a causa mais comum de SC, devendo ser descartado em qualquer paciente com manifestações cushingoides. Estas últimas costumam surgir com doses diárias excedendo 7,5 mg de prednisona, 0,75 mg de DMS ou 30 mg de hidrocortisona.[12]Ocasionalmente, o quadro pode ser desencadeado pelo uso prolongado de preparações nasais de GC (para o tratamento de rinite alérgica), o que, muitas vezes, não é informado pelos pacientes, por julgarem que são inócuas e de efeitos limitados ao nariz (Figura 40.7).[33] A utilização prolongada de cremes e colírios contendo GC pode também resultar em síndrome de Cushing exógena (SCE).[33] O emprego concomitante de substâncias que inibam a metabolização hepática dos GC pelo citocromo P450 (p. ex., itraconazol, inibidores de proteases, fluoxetina, sertralina etc.) aumenta o risco de SCE durante o uso de GC pelas vias oral ou inalatória.[63] A SCE foi também descrita em pacientes medicados com acetato de megestrol.[64]

Alguns autores têm utilizado a terminologia *síndrome de Cushing factícia*, quando o uso de GC é deliberadamente omitido pelos pacientes, ocasionando grande dificuldade diagnóstica.[65]

Na SCE, devido à supressão do eixo HHA, encontram-se tipicamente baixos os níveis séricos e urinários de cortisol (exceto nos casos decorrentes do uso de hidrocortisona) e ACTH.[8] Contudo, existe a possibilidade de reações cruzadas com GC sintéticos (sobretudo, a prednisolona), gerando valores falsamente elevados do cortisol, os quais podem ser desmascarados, quando se utiliza a cromatografia líquida associada à espectrometria de massas em *tandem* (HPLC-MS/MS).[65]

■ *Síndrome de Cushing cíclica*

Por motivos desconhecidos, certos pacientes com SC apresentam secreção cíclica de cortisol, que pode flutuar e remitir espontaneamente, por muitos meses e, até mesmo, anos. Os sinais e sintomas da SC, como miopatia, hipertensão e diabetes, oscilam com o nível de cortisol circulante. Essa dinâmica pode causar considerável dificuldade diagnóstica, e, não raramente, são necessárias reinvestigações em várias ocasiões. É crucial que qualquer avaliação diagnóstica apenas seja feita quando houver hipercortisolemia, de modo que repetidas admissões no serviço de endocrinologia podem ser necessárias.[10,33,66,67]

Ciclicidade pode ocorrer com todas as causas de SC.[2,33] Dos 65 casos, ela originou-se de um adenoma hipofisário corticotrófico em 54%, de produção ectópica de ACTH em 26% e de um tumor adrenal em cerca de 11%, sendo o restante não classificado.[67]

■ *Hipercortisolismo subclínico*

Também denominado secreção autônoma de cortisol,[68] o HCSC caracteriza-se pela ausência de sinais ou sintomas clássicos de hipercortisolismo em indivíduos com evidência laboratorial de produção aumentada de cortisol.[68-70] O HCSC tem sido descrito em 5 a 30% dos pacientes com incidentalomas adrenais, por sua vez encontrados em 4 a 6% da população adulta. Extrapolando esses dados, a prevalência de HCSC em adultos seria de 0,2 a 2%.[68,70] Alguns estudos sugerem que HCSC esteja presente em 1 a 10% dos pacientes com aparente DM2 mal controlado ou com osteoporose com fraturas.[1,5,68]

Embora os pacientes com HCSC não apresentem os estigmas clássicos do hipercortisolismo, eles têm alta prevalência de obesidade, hipertensão e DM2, bem como de redução da densidade mineral óssea. Existem também evidências de que o HCSC se associe a risco aumentado de fraturas vertebrais e infarto agudo do miocárdio.[71] A maior preocupação com esses tumores, entretanto, é o risco do desenvolvimento de insuficiência adrenal aguda no pós-operatório (às vezes, fatal), caso os pacientes não recebam GC.[68,69]

O percentual de pacientes com HCSC que evoluem para a SC clássica é incerto, mas, muito provavelmente, não ocorre em sua maioria. Isso fica bem sugerido pela prevalência significativamente maior do HCSC do que da SC causada por um adenoma adrenal (1,4 por milhão, com uma fase pré-clínica média de 5 anos).[68,69] Como comentado, tal fato poderia estar relacionado à ausência de mutações do gene *PRKACA* nesses adenomas.[1]

Figura 40.7 Paciente de 25 anos de idade com aumento de peso, obesidade abdominal e amenorreia havia 5 meses. Negava veementemente o uso de qualquer medicamento. Diagnóstico final: síndrome de Cushing secundária à automedicação crônica para rinite alérgica. Notar a pletora facial e as estrias violáceas largas.

■ *Síndrome de Cushing durante a gravidez*

A gravidez é rara em mulheres com SC, com cerca de 150 casos relatados na literatura mundial até 2010, uma vez que o hiperandrogenismo e o hipercortisolismo suprimem a secreção hipofisária de gonadotrofinas.[72] No entanto, se não tratada, a SC resulta em alta morbimortalidade materno-fetal.[72-74]

A etiologia da SC difere em grávidas e não grávidas. Assim, os tumores adrenocorticais (sobretudo, os adenomas) respondem por uma porcentagem desproporcionalmente elevada de casos de SC na gravidez (cerca de 55%),[73] em comparação com 14 a 30% na população não gestante (Quadro 40.4).[4,10-12] Por outro lado, a DC parece ser menos comum na gravidez, com taxas de 63 a 69% na população geral,[4,10-12] em comparação com 33% em 122 gestantes.[73] A explicação para esse fato seria, possivelmente, maior taxa de ciclos ovulatórios em mulheres com adenomas adrenais (menor produção de andrógenos).[73,74]

Lindsay et al.,[73] ao revisarem 136 gestações em 122 mulheres com SC, encontraram as seguintes etiologias em 113 delas: DC em 40; adenoma adrenal em 56; carcinoma adrenal em 12; SAE em 4; CNC em 1; hiperplasia ACTH-independente em 5, possivelmente resultante de estimulação de receptor aberrante.

Mais rara ainda é a SC induzida pela gravidez (SCIG), havendo na literatura menos de 20 casos descritos.[72,73] O quadro regride após o parto ou o abortamento, porém pode recidivar em gestações subsequentes.[73] A etiologia da SCIG é desconhecida, mas parece estar relacionada com a produção placentária de um ou mais peptídeos. Entre os possíveis agentes desencadeadores incluem-se o CRH e o ACTH. A expressão ectópica de receptores para hormônio luteinizante/gonadotrofina coriônica humana (LH/hCG) nas glândulas adrenais também foi sugerida como fator etiológico em alguns casos.[71-73]

Quadro 40.4 Comparação da etiologia da síndrome de Cushing (SC) em gestantes e na população adulta não grávida.

Etiologia	Grávidas (n = 122)[a]	População adulta não grávida (n = 1.375)[b]
Doença de Cushing	33%	61 a 69%
Tumores adrenocorticais	56%	14 a 30%
Secreção ectópica de ACTH	3%	5 a 10%
Outras/não identificada	8%	Até 6,5%*

*Casos de SC ACTH-dependente. [a]Adaptado de Lindsay et al., 2005.[73] [b]Adaptado de Valassi et al., 2011;[4] Vilar et al., 2017;[10] Invitti et al., 1999;[11] Newell-Price et al., 1998.[12]

O diagnóstico de SC em gestantes pode ser difícil, já que, na gravidez normal, o cortisol sérico (CS) eleva-se em duas a três vezes, devido ao aumento de produção do cortisol e da globulina de ligação do cortisol (CBG). Além disso, o cortisol livre urinário (UFC) também se eleva, e a supressão do cortisol com DMS é menor do que a observada em não gestantes.[72,73]

Vale a pena salientar que, em gestantes, cerca de 50% dos tumores adrenais secretores de cortisol cursam com valores de ACTH não suprimidos (> 10 pg/mℓ), devido à produção placentária de CRH e ACTH.

■ *Síndrome de Cushing pediátrica*

A SC pode ocorrer em qualquer idade; contudo, as etiologias diferem de acordo com os grupos etários. Em algumas séries, distúrbios adrenais (incluindo adenomas e carcinomas, PPNAD e SMA) correspondem a 65% dos casos em crianças.[75,76] Em outras, a DC aparece como a etiologia mais prevalente no grupo etário acima de 5 anos.[76] Em contraste, a secreção ectópica de ACTH é extremamente rara na infância.[18,20,77-79]A SC exógena ou iatrogênica é comum em crianças e, na maioria das vezes, resulta da administração indevida de GC pelos pais ou cuidadores (Figura 40.8).[76] Um achado quase invariável na SC pediátrica é a parada do crescimento, que pode preceder outras manifestações, como ganho de peso, retardo puberal, fadiga, depressão e hipertensão.[75,76]

ASPECTOS CLÍNICOS

Entre as manifestações clássicas associadas à síndrome de Cushing (SC) incluem-se ganho de peso, letargia, fraqueza, irregularidades menstruais, perda da libido, hirsutismo, acne, estrias cutâneas purpúricas, miopatia proximal, disfunção erétil e transtornos psiquiátricos (p. ex., depressão, ansiedade e, mais raramente, psicose).[12,80] Sua maior ou menor frequência dependerá da duração e da intensidade do hipercortisolismo.[6] Mais de 70% dos pacientes com SC manifestam sintomas psiquiátricos, que variam de ansiedade ou instabilidade emocional a depressão ou franca psicose. Tais manifestações psiquiátricas podem, ocasionalmente, ser a apresentação inicial da síndrome, a exemplo da hiperglicemia, da hipertensão, das fraturas osteoporóticas ou dos distúrbios gonadais.[80,81] Problemas associados, como hipertensão e diabetes melito (DM), são comuns e podem ser o motivo que leva os pacientes a procurar assistência médica.[6,12,33] Raramente, observa-se necrose asséptica da cabeça do fêmur, mas ela já foi relatada como manifestação inicial da síndrome.[82]

Figura 40.8 A. Síndrome de Cushing por uso de Trok® (betametasona creme), para prevenção de assaduras, recomendado pela enfermeira do Programa Saúde da Família. **B.** Trinta dias após a interrupção do medicamento. (Cortesia da Dra. Jacqueline Araújo, HC-UFPE.)

Quadro 40.5 Frequência dos sinais e sintomas da síndrome de Cushing.

Sinais/sintomas	

	Prevalência (%)
Gerais	
Obesidade ou ganho de peso	70 a 95
Face arredondada (face de lua cheia)	81 a 90
Fraqueza	56 a 90
Aumento da gordura supraclavicular/retrocervical (giba de búfalo)	34 a 67
Cutâneos	
Adelgaçamento da pele	84
Pletora facial	70 a 90
Hirsutismo/alopecia	64 a 87
Calvície feminina	13 a 51
Estrias violáceas ou purpúricas	44 a 64
Acne	20 a 35
Equimoses aos mínimos traumatismos ou espontâneas	35 a 65
Cicatrização diminuída das feridas	42
Gonadais	
Irregularidade menstrual	70 a 80
Diminuição da libido (homens/mulheres)	33 a 100
Disfunção erétil	85
Neuropsiquiátricos	
Depressão, ansiedade ou instabilidade emocional	40 a 85
Cefaleia	47 a 58
Psicose/mania	Raramente
Disfunção cognitiva	Ocasionalmente
Distúrbios do sono	Frequentemente
Musculoesqueléticos	
Fraqueza/atrofia muscular	60 a 82
Osteopenia ou fraturas	40 a 70
Diminuição do crescimento linear em crianças	70 a 80
Metabólicos	
Hipertensão	70 a 85

Intolerância à glicose	45 a 70
Dislipidemia	39 a 70
Esteatose hepática	20
Nefrolitíase	15 a 50
Alcalose hipocalêmica	17

*Insônia, sonhos vívidos, apneia obstrutiva do sono. Adaptado de Nieman, 2018;[8] Newell-Price et al., 1998.[12]

Os sinais associados à SC são extremamente variados e diferem em sua gravidade; porém, muitas vezes, são inespecíficos (Quadro 40.5). Sinais como "giba de búfalo" (aumento da gordura retrocervical), pletora facial, obesidade e hirsutismo são pouco úteis na distinção entre SC e os estados de pseudo-Cushing (Figura 40.9). Entretanto, equimoses surgidas espontaneamente ou aos mínimos traumatis-mos (consequentes ao adelgaçamento da pele e ao aumento da fragilidade capilar), miopatia proximal (afetando, sobretudo, os membros inferiores) ou estrias violáceas ou purpúricas mais extensas do que 1 cm tornam a possibilidade diagnóstica de SC bastante elevada em um paciente com obesidade central (Figuras 40.10 e 40.11).[6,12,81] Osteopenia e osteoporose, especialmente na ausência de outra causa predisponente, podem fornecer uma evidência adicional de hipercortisolismo (Figura 40.12).[6,12]

A miopatia proximal, mais bem demonstrada quando se solicita ao paciente que se levante com os braços cruzados estando agachado ou sentado, pode ser, às vezes, a queixa dominante na doença de Cushing (DC), na ausência de suas alterações fenotípicas clássicas (Figura 40.13).[12]

Nos pacientes com hipercortisolismo leve, as manifestações típicas podem ser mínimas (Figura 40.14).[12,80] Além disso, já foi relatado o caso de uma paciente com DC sem o fenótipo cushingoide, devido a uma conversão defeituosa da cortisona em cortisol e aumento da depuração do cortisol, aparentemente por um defeito parcial na atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1.[83]

Clinicamente, é impossível distinguir a SC decorrente de um tumor adrenal daquela secundária à DC. Da mesma maneira, conforme mencionado, os aspectos cushingoides estão frequentemente presentes na SAE produzida por tumores de curso mais benigno e lento, como, por exemplo, os carcinoides brônquicos e tímicos (Figura 40.15).[12,81] Quando a SAE resulta de carcinomas pulmonares de pequenas células, habitualmente os aspectos cushingoides estão ausentes e tendem a predominar os sintomas e sinais de malignidade (anemia, perda ponderal, anorexia etc.) associados a hipertensão, hipocalemia (presente em 70 a 100% dos casos), fraqueza muscular intensa e hiperpigmentação (consequente aos altos níveis circulantes do ACTH).[6,12] As três últimas manifestações são mais comuns na SAE do que na DC. O mesmo aplica-se à maior intensidade do hipercortisolismo e dos níveis de ACTH, andrógenos e desoxicorticosterona (DOC). Contudo, ocasionalmente, a DC manifesta-se com perda de peso, hiperglicemia, miopatia e hipertensão, simulando a SAE (ver Figura 40.13 A). Observa-se também predominância de manifestações de malignidade em pacientes com carcinomas adrenais.[2,12,80,81]

Figura 40.9 Apesar de serem frequentes na síndrome de Cushing, são pouco específicos os achados de: face arredondada (“face de lua cheia”) e pletora facial (**A**), e hirsutismo e aumento da gordura retrocervical (“giba de búfalo”) (*seta* em **B**).

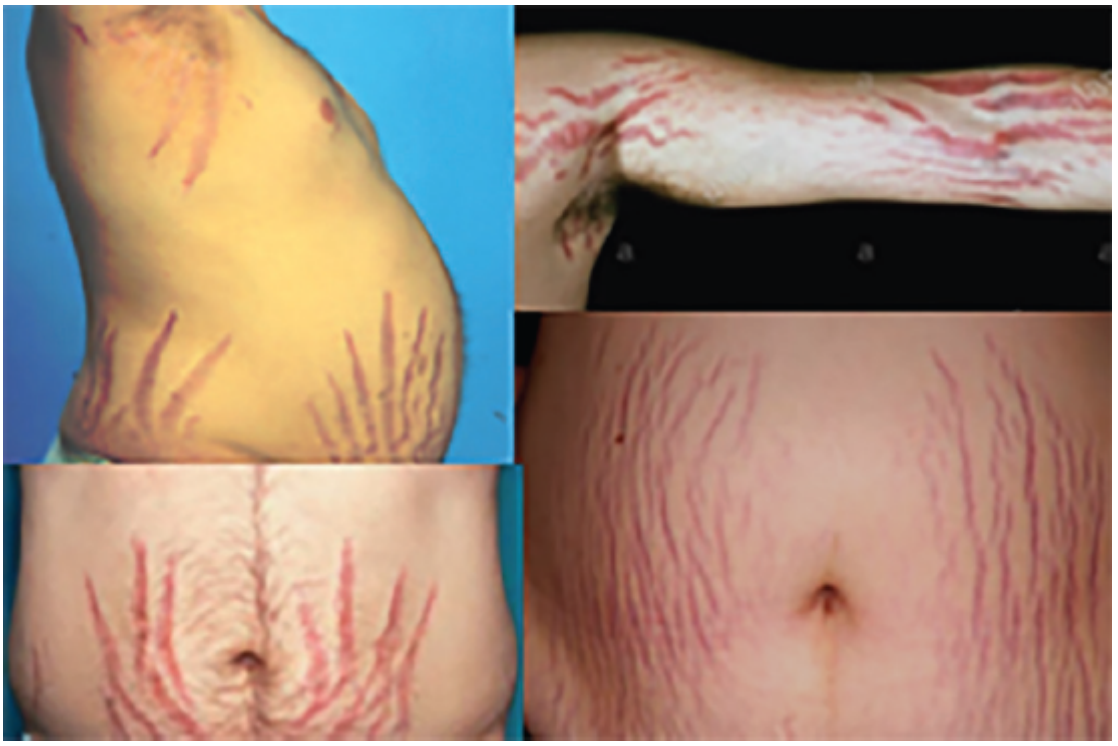


Figura 40.10 Estrias purpúricas estão presentes em até dois terços dos casos de síndrome de Cushing. Têm maior especificidade e poder diagnóstico quando são mais largas que 1 cm.

Figura 40.11 Equimoses de aparecimento fácil (espontaneamente ou aos mínimos traumatismos), a exemplo da miopatia proximal e da osteoporose, são bastante sugestivas da síndrome de Cushing em indivíduos com obesidade central.

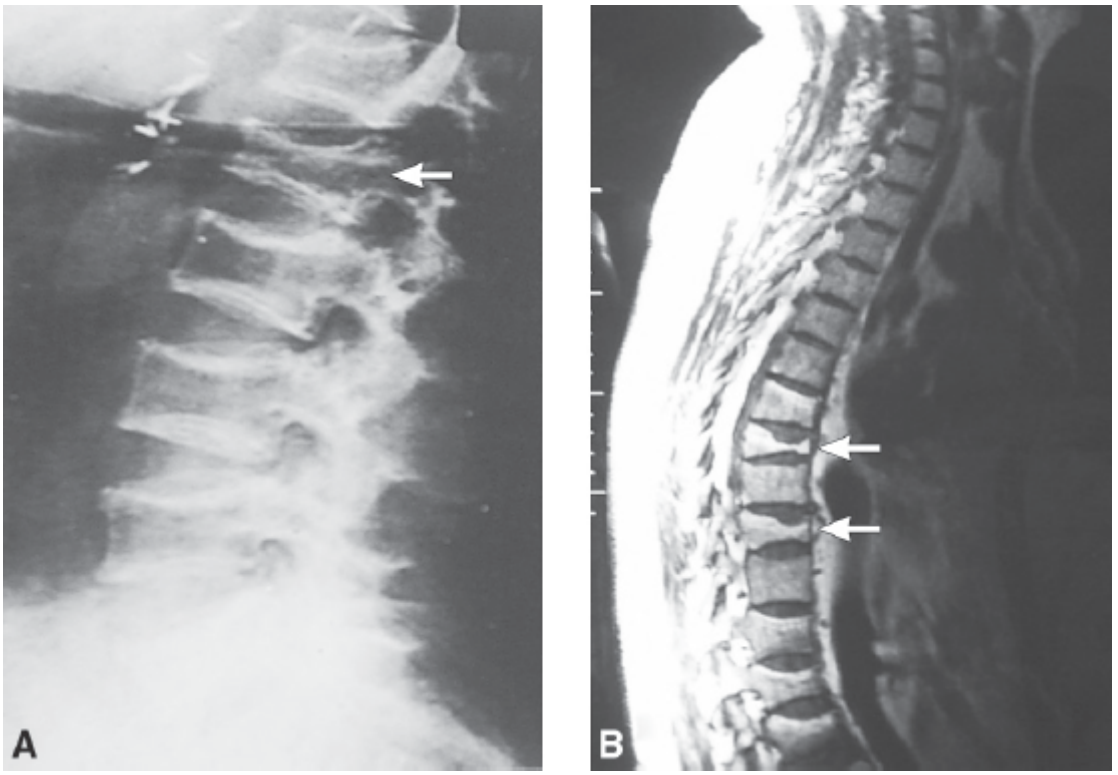


Figura 40.12 Fraturas vertebrais osteoporóticas (*setas*) observadas à radiografia simples (**A**) e à ressonância magnética (**B**).

Figura 40.13 Dois casos da doença de Cushing com manifestações clínicas distintas. Em **A**, o paciente teve o diagnóstico inicial de diabetes melito descompensado, com hiperglicemia e perda de 15 kg. A presença de grave miopatia proximal levou à suspeita de síndrome de Cushing. Em **B**, nota-se o fenótipo clássico (mas não patognomônico) da síndrome de Cushing, com "face de lua cheia", pletora facial e obesidade em tronco.

Algumas características, tais como aumento na pressão intraocular, catarata, hipertensão intracraniana benigna, necrose asséptica da cabeça do fêmur, osteoporose e pancreatite, são mais comuns na SC iatrogênica do que na SC endógena. Em contraste e outras características, notadamente hipertensão, hirsutismo e oligomenorreia/amenorreia, são mais prevalentes na SC endógena.[12,80,81]

Os pacientes com SC costumam apresentar hipercoagulabilidade e risco aumentado de complicações tromboembólicas.[6,84] Isso se deve, sobretudo, a aumento nos níveis séricos do fator de von Willebrand e do fator VIII induzido pelo cortisol.[84]

Em crianças, as manifestações são, em geral, similares às dos adultos, mas a obesidade tende a ser generalizada. Além disso, uma característica marcante nesse grupo etário é a grande diminuição da velocidade do crescimento (Quadro 40.6).[75,76] O hipercortisolismo antagoniza a ação do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) na placa de crescimento e, assim, a SC deve ser suspeitada em toda criança com história de ganho de peso e retardo do crescimento (Figura 40.16). Em cerca de 40% dos casos, observa-se um quadro de virilização (clitoromegalia, aumento peniano e incremento da pilificação corporal) – resultante da produção excessiva de andrógenos adrenais –, que pode ser a manifestação dominante.[12,75,76]

Alterações bioquímicas

Entre os pacientes com SC, 30 a 40% têm DM, e tolerância alterada à glicose ocorre em 20 a 30%.[12,85] Dislipidemia – caracterizada por elevação dos triglicerídeos e LDL-colesterol, além de redução do HDL-colesterol – também é comum na SC.[85]

DIAGNÓSTICO

Diante da suspeita clínica de SC, deve-se, de início, descartar o uso de glicocorticoides (por qualquer via de administração), frequentemente omitido pelos pacientes.[12] A investigação da SC endógena inclui duas etapas: confirmação do hipercortisolismo e definição de sua etiologia. Convém salientar que não existe consenso sobre a melhor forma de alcançar tais objetivos. No entanto, a maioria dos protocolos de investigação utiliza, no mínimo, dois testes funcionais que enfocam diferentes aspectos da fisiopatologia do eixo HHA (Quadro 40.7). A confirmação do estado de hipercortisolismo precisa ser estabelecida antes de qualquer tentativa de diagnóstico diferencial. Caso contrário, essa abordagem resultará em diagnóstico equivocado e tratamento inadequado. Os exames de imagem somente devem ser realizados após a adequada avaliação hormonal. [12,33,80]

Confirmação do hipercortisolismo

Os três principais instrumentos diagnósticos atualmente empregados para estabelecer o diagnóstico de SC são o teste de supressão noturna com 1 mg de DMS (1 mg-DST), a dosagem do cortisol salivar ao final da noite e a medida do cortisol livre urinário (em amostra de 24 h). Recomenda-se a utilização de pelo menos dois desses testes. Diante de resultados inconclusivos ou discordantes, pode-se lançar mão de testes complementares, como o teste de supressão com 2 mg de dexametasona durante 48 h e a dosagem do cortisol sérico no final da noite. Por fim, há os chamados testes de segunda linha, com maior utilidade na diferenciação entre a doença de Cushing e os estados de pseudo-Cushing (ver adiante) (Quadro 40.8).[3,6,86]

Figura 40.14 A e **B.** Paciente de 22 anos de idade com doença de Cushing por macroadenoma, sem os aspectos fenotípicos clássicos do hipercortisolismo e com discreta elevação do cortisol livre urinário. Relatava ganho de 10 kg e irregularidade menstrual nos últimos 12 meses (peso = 68,8 kg; IMC = 26,5 kg/m^2). **C.** Cura após a cirurgia transesfenoidal. (Cortesia do Dr. Paulo Augusto Miranda.)

Figura 40.15 Síndrome de Cushing por tumor carcinoide brônquico secretor de ACTH, clinicamente indistinguível da doença de Cushing. O paciente apresentava ganho de peso, sobrepeso, estrias purpúricas largas, hipertensão e fraqueza muscular.

Quadro 40.6 Frequência dos sinais e sintomas clínicos da síndrome de Cushing em duas séries de crianças e adolescentes, totalizando 71 pacientes.

Sintomas/sinais	Frequência (%)
Gerais	
Ganho de peso/obesidade	90 a 93
Crescimento linear diminuído	80 a 83
Fraqueza	45 a 50
Hipertensão	61
Face arredondada (“de lua cheia”)	58 a 78
Edema	47 a 58
Giba de búfalo	20
Idade óssea aumentada	8
Calvície feminina	20
Cutâneos	
Hirsutismo	58 a 78
Equimose de aparecimento fácil	45 a 50
Acne	47 a 58

Cicatrização diminuída das feridas	11
Hiperpigmentação	8 a 14
Musculoesqueléticos	
Osteopenia ou fratura	48 a 83
Neuropsiquiátricos	
Instabilidade emocional ou depressão	25
Cefaleia	50
Disfunção gonadal	
Alterações menstruais	20 a 78

Adaptado de Newell-Price et al., 1998.[12]

Figura 40.16 Síndrome de Cushing em crianças causada pelo uso crônico de dexametasona (**A**) e por um carcinoma adrenal (**B**). Ambas apresentavam crescimento deficiente e hipertensão, além de obesidade.

■ *Testes de supressão com doses baixas de dexametasona*

Os testes de supressão com doses baixas de DMS (LDSST) visam demonstrar a perda da inibição por retroalimentação (*feedback*) do cortisol normal no eixo HHA, tipicamente observada na SC.[86,87] Dois tipos de testes são mais empregados: supressão noturna com 1 mg de DMS (1 mg-DST) e administração de 2 mg (0,5 mg a cada 6 horas) durante 48 horas (2 mg-DST), denominado no passado de teste de Liddle 1. O 1 mg-DST é frequentemente usado como rastreamento, devido

à sua maior simplicidade e por ser facilmente realizado ambulatorialmente.[12,86] O 2 mg-DST é, em geral, reservado para situações em que os outros testes de rastreamento de primeira linha não tornem possível uma definição diagnóstica.[80]

Teste da supressão noturna com 1 mg de dexametasona

Racional. Este teste, assim como o 2 mg-DST, visa demonstrar a perda da inibição por retroalimentação (*feedback*) negativa do cortisol normal no eixo HHA, tipicamente observada na SC.[86,87] Administra-se 1 mg de DMS às 23 h por via oral (VO), com dosagem do CS na manhã seguinte às 8 h. Em crianças, a dose é de 10 µg/kg de peso.[12,87]

Procedimento. Administra-se 1 mg de DMS às 23 h por via oral (VO), com dosagem do CS na manhã seguinte às 8 h. Em crianças, a dose é de 10 µg/kg de peso.[12,87]

Quadro 40.7 Exames para o diagnóstico da síndrome de Cushing.

Confirmação do hipercortisolismo

- Teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona
- Dosagem do cortisol salivar no final da noite (*entre 23 h e meia-noite*)
- Dosagem do cortisol livre urinário (*em amostra de 24 h*)
- Teste de supressão com 2 mg de dexametasona por 48 h
- Dosagem do cortisol sérico à meia-noite

Determinação da causa do hipercortisolismo

- Dosagem do ACTH basal
- Teste de estímulo com o CRH
- Teste de estímulo com a desmopressina
- Teste de supressão com altas doses de dexametasona
- Cateterismo bilateral do seio petroso inferior
- Exames de imagem (tomografia computadorizada, ressonância magnética, OctreoScan®, PET/CT com 18F-FDG, 18F-DOPA ou 68 Ga-DOTATATE)

Quadro 40.8 Testes para o diagnóstico da síndrome de Cushing (confirmação do hipercortisolismo).

Testes diagnósticos	Pontos de corte para resposta normal	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Testes de 1ª linha			
1 mg-DST	CS > 1,8 µg/dℓ	> 95	80
	CS > 5,0 µg/dℓ	> 80	97
Cortisol salivar no final da noite	2 × LSN	92 a 100	93 a 100
Dosagem do cortisol livre urinário (UFC)	> LSN	90	45 a 100
	≥ 4 × LSN	–	95 a 100
Testes complementares aos de 1ª linha			

2 mg-LDDST	CS > 1,8 µg/dℓ	92 a 100	92 a 100
Cortisol sérico (CS) à meia-noite (*com o paciente acordado*)	> 7,5 µg/dℓ	96	87 a 100
CS à meia-noite (*com o paciente dormindo*)	CS > 1,8 µg/dℓ	100	20
Testes de 2ª linha			
Teste DMS-CRH*	> 1,4 > 3,2		67 a 100 (média, 70) 100
Teste da desmopressina*	Diferentes critérios entre os estudos		

*Maior utilidade na diferenciação entre síndrome de Cushing e estados de pseudo-Cushing. 1 mg-DST: teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona; 2 mg-LDDST: teste de supressão com baixa dose (2 mg/dia) de dexametasona por 48 h; LSN: limite superior da normalidade; DMS-CRH: dexametasona-CRH. Adaptado de Machado et al., 2016;[3] Vilar et al., 2017;[10] Invitti et al., 1999;[11] Vilar et al., 2007.[33]

Interpretação. Classicamente, um valor do CS ≤ 1,8 µg/dℓ (50 nmol/ℓ) descarta o hipercortisolismo, enquanto um valor > 5 µg/dℓ (138 nmol/ℓ) é altamente sugestivo.[1,2,88]

Acurácia. Usando-se o ponto de corte de 1,8 µg/dℓ, o 1 mg-DST tem sensibilidade > 95% e especificidade de 80%.[10,80] Existem relatos de que até 8% dos pacientes com doença de Cushing (DC) poderiam suprimir o CS abaixo de 1,8 µg/dℓ.[89] No entanto, esse percentual mais elevado possivelmente deveu-se à inclusão de casos de hipercortisolismo cíclico. Em estudo recente, entre 148 pacientes com SC confirmada, apenas 4 pacientes (2,7%) sem hipercortisolismo cíclico apresentaram CS < 1,8 µg/dℓ durante o 1 mg-DST e, em 126 (85%), esse valor excedeu 5 µg/dℓ (> 10 µg/dℓ em 64%).[10] Outras causas de resultados *falso-negativos* são o uso de medicamentos que diminuem o metabolismo hepático da DMS pelo CYP3A4 (amiodarona, fluoxetina, aprepitanto, fluconazol, ciprofloxacino, ritonavir etc.) e hepatopatias crônicas (Quadro 40.9).[2,80,86]

Resultados *falso-positivos* podem ser observados em condições associadas a hipercortisolemia não resultante da SC (p. ex., obesidade, doenças psiquiátricas, etilismo, elevação da CBG (fármacos, gravidez, hipertireoidismo etc.), insuficiente liberação da DMS na circulação (p. ex., não ingestão, absorção reduzida ou depuração hepática aumentada), diminuição da depuração renal da DMS (p. ex., insuficiência renal) etc. (ver Quadro 40.9).[2,6,86]

Diversos fármacos diminuem as concentrações plasmáticas da DMS, por induzirem aumento de sua depuração hepática, mediada pelo CYP3A4 (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, álcool, pioglitazona etc.). O ideal é que tais medicamentos sejam interrompidos antes da investigação.[2,33,87] Não supressão do CS é também observada em até 50% das mulheres que fazem uso de fármacos que elevem a CBG (p. ex., estrógenos, tamoxifeno, mitotano etc.) (ver Quadro 40.9).[2] Portanto, se for possível, tais fármacos devem ser interrompidos por um período de 4 a 6 semanas antes da investigação, visando ao retorno da CBG a valores normais.[89]

Quadro 40.9 Armadilhas na interpretação dos testes de supressão noturna com doses baixas de dexametasona (DMS).

Resultados falso-positivos (*falta de supressão*)

- Hipercortisolemia não resultante da síndrome de Cushing
  - Obesidade*
  - Estresse
  - Etilismo
  - Doenças psiquiátricas (anorexia nervosa, depressão, mania)

- Níveis elevados da CBG (estrógenos, gravidez, tamoxifeno, mitotano, hipertireoidismo)
- Resistência aos glicocorticoides

- Problemas relacionados com o teste
  - Erros de laboratório
  - Interferência com o ensaio
- Insuficiente liberação de DMS na circulação
  - Não ingestão ou uso incorreto da DMS
  - Absorção diminuída (doença celíaca e outras síndromes de má absorção)
  - Fármacos que aceleram o metabolismo hepático da DMS, por indução do CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, pioglitazona, primidona, rifapentina, etossuximida etc.)
- Diminuição da depuração renal do cortisol
  - Insuficiência renal crônica

Resultados falso-negativos

- Fármacos que alteram o metabolismo da DMS, por inibição do CYP3A4 (amiodarona, aprepitanto/fosaprepitanto, itraconazol/fluconazol, ritonavir/indinavir/nelfinavir, fluoxetina, diltiazem, cimetidina, ciprofloxacino/norfloxacino etc.)
- Hepatopatias crônicas
- Hipercortisolismo cíclico

*Somente com o teste de supressão noturna com 1 mg. CBG: globulina de ligação do cortisol; DMS: dexametasona. Adaptado de Machado et al., 2016;[3] Vilar et al., 2007;[33] Nieman et al., 2008.[80]

Na avaliação de respostas falso-positivas e falso-negativas, alguns especialistas preconizam a dosagem simultânea de cortisol e DMS para se certificarem de níveis plasmáticos adequados dessa última (0,22 µg/dℓ).[12,80] Entretanto, essa abordagem, ainda que desejável, fica limitada pela indisponibilidade de ensaios para DMS na maioria dos laboratórios privados.

Entre 140 obesos (índice de massa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m^2) submetidos ao 1 mg-DST, foram observados os seguintes resultados: CS < 1,8 µg/dℓ em 80% dos casos e < 10 µg/dℓ em 100%.[90] Nos 30 pacientes com SC, o cortisol pós-supressão revelou-se > 10 µg/dℓ em 87% e entre 3 e 10 µg/dℓ em 13%. Em contraste, todos os pacientes com obesidade apresentaram um cortisol pós-supressão < 1,8 µg/dℓ no 2 mg-DST (Figura 40.17).[90]

Teste de supressão com 2 mg de dexametasona

Procedimento. Administra-se 0,5 mg de DMS a cada 6 horas (às 9h, 15h, 21h e 3h) durante 48 horas. O sangue é coletado para dosagem do CS antes e depois de 24 e 48 horas (6 horas após a última tomada de DMS). Em crianças, a dose é de 20 µg/kg/dia.[12,88]

Interpretação. Em indivíduos saudáveis, o valor do CS deve se reduzir para menos de 1,8 µg/dℓ (50 nmol/ℓ) após 24 e/ou 48 horas.[9,88] Valores > 1,8 µg/dℓ são indicativos de hipercortisolismo. Na maioria dos pacientes com SC, os níveis do CS diminuem, mas mantêm-se > 5 µg/dℓ (140 nmol/ℓ). Resultados *falso-positivos* são os mesmos citados para o 1 mg-DST, com a possível exceção de obesidade.[3,33,88]

Acurácia. Na revisão de Wood et al.,[88] a supressão do CS para menos de 1,8 µg/dℓ teve sensibilidade de 98 a 100% e especificidade de 95 a 100% no diagnóstico da SC. Na série de Newell-Price et al.,[91] somente 3 entre 150 casos de SC (2%) tiveram o cortisol suprimido para menos de 1,8 µg/dℓ com esse teste. Em contraste, dados mais recentes revelaram especificidade de apenas 70% entre 92 indivíduos saudáveis[80] e sensibilidade de 96% entre 59 casos de SC.[92]

O 2 mg-DST pode ser muito útil na distinção entre obesidade e SC. Na comparação entre 28 obesos sem supressão no 1 mg-DST e 30 casos de SC, ausência de supressão do CS para menos de 1,8 µg/dℓ teve 100% de especificidade e só ocorreu na SC.[90]

Dosagem do cortisol livre urinário

Procedimento. Obtém-se a dosagem do cortisol livre urinário (UFC) analisando-se uma amostra urinária de 24 h, em que é incluída a segunda micção do dia em que a coleta é iniciada até a primeira do dia seguinte.

Racional e interpretação. O UFC de 24 horas fornece um índice integrado do cortisol livre (não ligado) que circulou no sangue durante esse período. Diferentemente dos níveis do CS, que refletem o cortisol total, ligado e não ligado à CBG, o UFC não é afetado por fatores que influenciam a concentração dessa proteína.[12,80,81]

Níveis leves a moderadamente elevados do UFC podem ser observados em outras condições que não a SC, tais como na depressão (em até cerca de 40% dos casos), na ansiedade crônica, na síndrome dos ovários policísticos (em até, aproximadamente, 50%), em alcoólatras, na obesidade (em menos de 5% dos casos), em gestantes e em indivíduos cronicamente doentes (Quadro 40.10).[2,12,80,86] A ingestão excessiva de líquidos (≥ 5 ℓ /dia) também aumenta significativamente o UFC. Entretanto, valores excedendo em quatro vezes o limite superior da normalidade (LSN) praticamente apenas ocorrem na SC.[33]

Pelo menos, 10 a 15% dos pacientes com SC têm uma de quatro determinações do UFC dentro da variação normal.[93,94] Por isso, se o primeiro exame for normal, diante de elevada suspeita clínica, deve-se realizar a análise de até duas amostras urinárias adicionais para se evitarem resultados falso-negativos, resultantes de uma doença branda, hipercortisolismo intermitente ou eventuais erros de coleta. Por outro lado, se três coletas do UFC de 24 horas forem normais, o diagnóstico de SC torna-se altamente improvável, na ausência de insuficiência renal.[93,94] A creatinina urinária pode também ser dosada para avaliar a adequação da amostra de urina coletada.[80]

Acurácia. Uma análise retrospectiva de grandes séries revelou valores elevados do UFC em 89,6% dos casos de SC.[95] Entre 73 pacientes com hipercortisolismo endógeno confirmado, constatou-se que 11,5% tinham valores normais do UFC. Os demais testes utilizados, LDDST (1 e 2 mg) e dosagem do cortisol à meia-noite (sérico ou salivar), tiveram sensibilidade diagnóstica de 100%.[81]

Convém também comentar a possibilidade de reação cruzada com algum glicocorticoide (GC) sintético (sobretudo a prednisolona) elevar o UFC, quando se empregam imunoensaios.[93]Diante dessa suspeita, deve-se repetir a dosagem usando a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em *tandem* (LC-MS/MS). Desta forma, será obtido o valor correto do UFC e o GC sintético poderá ser identificado.[93,95] Outras armadilhas na análise do UFC são pseudoelevação em pacientes em uso de carbamazepina, digoxina ou fenofibrato, quando o UFC é dosado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), bem como o uso de medicamentos que inibam a hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 (p. ex., carbenoxolona).[2,33,93] Valores falsamente baixos ocorrem em função de erros frequentes na coleta da amostra urinária de 24 horas, bem como da presença de taxa de filtração glomerular [TFG] < 30 mℓ/minuto), a despeito da existência de hipercortisolismo (ver Quadro 40.10).[2,33]

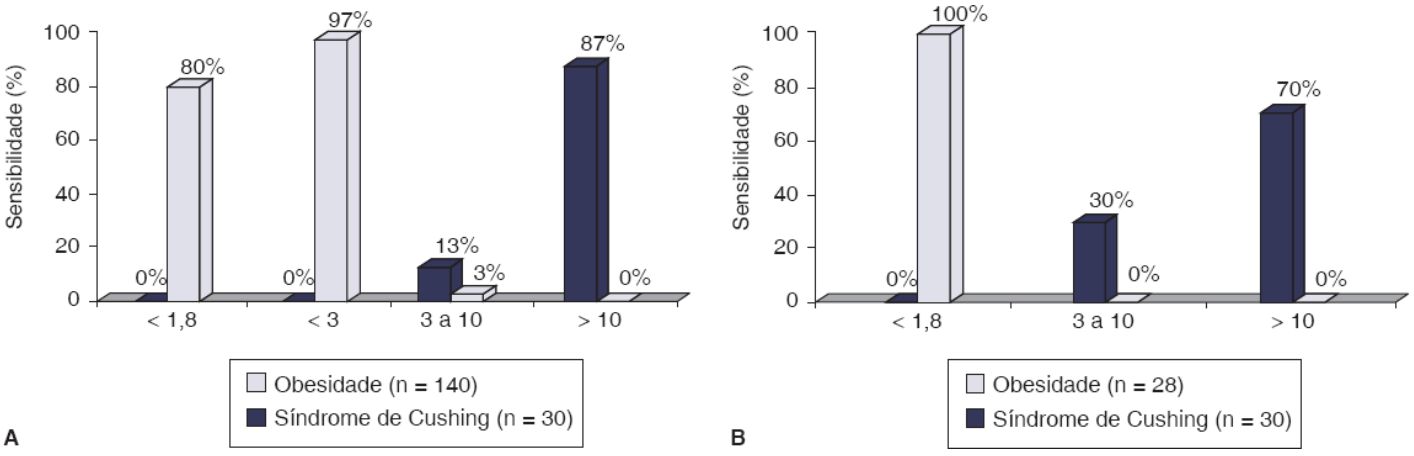


Figura 40.17 Comportamento do cortisol sérico (µg/d ℓ) nos testes de supressão com 1 mg (**A**) e 2 mg (**B**) de dexametasona. Nesse estudo, o 2 mg-DST teve 100% de especificidade na distinção entre obesidade e síndrome de Cushing, usando-se 1,8 µg/dℓ como ponto de corte. (Adaptada de Vilar et al., 2002.)[89]

Quadro 40.10 Situações que podem modificar os níveis do cortisol livre urinário (UFC).

Níveis elevados
• Síndrome de Cushing
• Depressão
• Síndrome dos ovários policísticos
• Etilismo
• Obesidade
• Indivíduos cronicamente doentes
Níveis falsamente elevados
• Terapia com carbamazepina, digoxina ou fenofibrato*
• Reação cruzada com glicocorticoides exógenos**
• Fármacos que inibem a HSD2 (carbenoxolona etc.)
• Ingestão excessiva de líquidos (≥ 5 ℓ/dia)
Níveis falsamente normais ou reduzidos
• Erros de coleta
• Insuficiência renal crônica (TFG < 60 mℓ/min)

*Quando UFC é dosado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). **Quando UFC não é dosado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). HSD2: hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2.

As dificuldades metodológicas na coleta da urina de 24 horas e na precisão do ensaio têm tornado o UFC cada vez menos popular como técnica de rastreamento. Outras limitações são a elevada prevalência de hipercortisolismo leve, cíclico ou subclínico (situações em que o UFC muitas vezes é normal), bem como o fato de o cortisol não ser uniformemente secretado durante o dia. Por isso, alguns especialistas recomendam que seja dada a preferência a outros exames.[96] No entanto, como comentado, valores > 4 vezes o LSN são diagnósticos de SC.[33,86]

Dosagem do cortisol salivar no final da noite

Racional. A secreção do cortisol é caracterizada por uma ritmicidade circadiana. Em indivíduos saudáveis com estáveis ciclos sono–vigília convencionais, os níveis plasmáticos de ACTH começam a subir entre 3 e 4 h da manhã, alcançando pico entre 7 e 9 h, quando, a partir daí, caem ao longo do resto do dia. Os valores do CS e salivar espelham tal fato, sendo os níveis mais altos das 8 às 9 h da manhã, e seu nadir em torno da meia-noite, na ausência de estresse. Esse ritmo circadiano encontra-se alterado em pacientes com SC, e relatou-se que a elevação do cortisol ao final da noite é considerada o mais precoce e mais sensível marcador da enfermidade (Figura 40.18). Essa diferença de comportamento dos níveis do cortisol forma a base para a medida do CS à meia-noite e do cortisol salivar (CSa) entre 23 h e meia-noite.[1,86,97]O CSa está altamente correlacionado com o cortisol livre (biologicamente ativo) plasmático e é independente do fluxo de saliva.[98]

A medida do CSa apresenta a vantagem de ser um procedimento simples que pode ser realizado ambulatorialmente, evitando-se, assim, o potencial "estresse" da coleta de sangue, o qual, ocasionalmente, resulta em pequena elevação do CS.[80,98]

Dosado inicialmente por radioimunoensaio (RIA), o CSa tem sido ultimamente medido, na maioria dos laboratórios, por quimioluminescência. No entanto, a LC-MS/MS, ainda que mais laboriosa e mais cara, tem maior acurácia diagnóstica, já que evita a reação cruzada do CSa com esteroides sintéticos.[97]

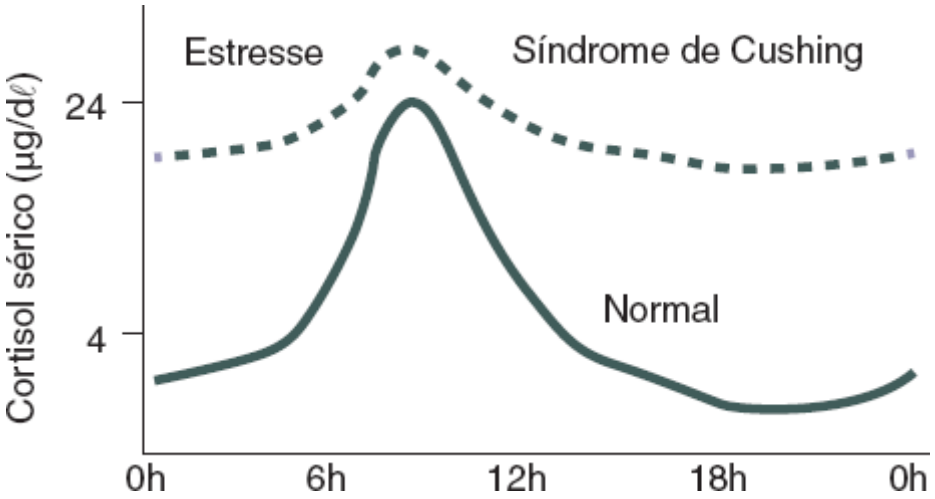


Figura 40.18 Ritmo circadiano do cortisol. Nas pessoas saudáveis, o pico de cortisol ocorre em torno das 8 h da manhã, e seu nadir, próximo à meia-noite. Quase todos os pacientes com síndrome de Cushing endógena têm níveis elevados de cortisol (sérico ou salivar) à meia-noite. No entanto, isso também pode ser detectado em pacientes com pseudo-Cushing ou em situações de estresse.

Procedimento. Classicamente, recomenda-se a coleta do CSa entre 23h e 24h. No entanto, estudos mais recentes sugerem que o CSa poderia ser dosado no horário habitual em que o paciente costuma se deitar.[8] Existem várias maneiras de se coletá-lo. Uma das mais acessíveis é a utilização de tubos plásticos com algodão específicos para a coleta de saliva (Salivette®), de forma fácil e limpa. A amostra salivar é estável à temperatura ambiente (ou na geladeira por várias semanas) e deve ser enviada na manhã seguinte ao laboratório de referência. É recomendável que se realizem duas coletas, com intervalos de 24 a 48 horas.

Interpretação. Uma análise crítica de vários estudos em que o CSa foi dosado por RIA entre 23 h e meia-noite indica que níveis confiáveis para estados de pseudo-Cushing da SC variaram de 130 a 415 ng/d ℓ (média de 250 ± 104).[86] Portanto, na presença de níveis de CSa no final da noite (LNSC) > 350 ng/dℓ (> 12,7 nmol/ℓ), o diagnóstico de SC parece ser bastante provável.[86]Por outro lado, valores < 150 ng/d ℓ (< 5,4 nmol/ ℓ) tornariam improvável esse diagnóstico. Entretanto, diante de valores na chamada zona cinzenta (> 150 e < 350 ng/dℓ), deve-se repetir a dosagem do LNSC e realizar outros testes de rastreamento.[86,94]

Outros autores adotam valores do LNSC > 2 vezes o LSN como indicativos de SC.[97]Ressalvam, contudo, que, diante de níveis > 20 × LSN, deve-se considerar a possibilidade de contaminação da amostra de saliva (erro pré-analítico, ocasionando resultado falso-positivo). Nessa situação, deve-se analisar na amostra cortisol e cortisona por LC-MS/MS. Se a concentração de cortisona for maior do que a do cortisol, confirma-se o hipercortisolismo endógeno. Se o cortisol estiver muito baixo, a amostra deve ser adicionalmente avaliada para esteroides sintéticos, e o paciente, questionado sobre o potencial uso, de forma sub-reptícia ou inadvertida, de esteroides (p. ex., prednisona). Finalmente, se a concentração de cortisona estiver baixa e a do cortisol, elevada, comprova-se a contaminação por hidrocortisona.[97,98]

Na série de Vilar et al.,[10] os níveis do LNSC mostraram-se 1,3 a 22,2 (mediana de 3,6) vezes acima do LSN em pacientes com doença de Cushing (DC).[10]

Acurácia. A dosagem do LNSC tem se revelado bastante útil como rastreamento da SC, tanto em crianças quanto em adultos (sensibilidade de 92 a 100% e especificidade de 93 a 100%).[86,88] Se valores normais forem constatados nas duas amostras salivares, a SC é excluída com uma certeza de 90 a 95%.[97] A mensuração do CSa pode também ser útil na detecção do hipercortisolismo cíclico ou intermitente, por meio de sua realização periódica, sobretudo quando o paciente perceber sintomas da doença.[93,99]

Falso-positivos e falso-negativos. Níveis falsamente elevados do LNSC podem resultar de estresse antes da coleta e, teoricamente, de contaminação da saliva com sangue.[80,98]Contudo, relatou-se que o sangramento moderado resultante de escovação vigorosa dos dentes não tem efeito nos valores do CSa.[100] No entanto, é desconhecido o possível efeito de gengivite ou lesões orais.[80]

As glândulas salivares expressam a 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2), que converte o biologicamente ativo cortisol na inativa cortisona.[98] É teoricamente possível que indivíduos que utilizem alcaçuz ou goma de mascar de tabaco (ambos contêm o ácido glicirrízico, inibidor da 11β-HSD2) tenham valores falsamente elevados do LNSC.[80,101] Em apoio a isso, evidenciou-se, em um estudo, que tabagistas têm níveis mais elevados de LNSC do que os

não fumantes.[99,101] Deste modo, parece prudente evitar o tabagismo no dia da coleta.[2,80] Discreta elevação do LNSC pode também resultar do uso da carbamazepina.[99,101]

Ainda que o LNSC normal seja útil para descartar o diagnóstico de SC, um valor anormal não deve ser considerado isoladamente para estabelecê-lo. Assim, é importante salientar que perda do ritmo circadiano ocorre em muitos pacientes com depressão, em pacientes criticamente enfermos e em pessoas que trabalham à noite, tais como vigilantes e profissionais da saúde submetidos a frequentes plantões noturnos etc.[100] Resultados positivos foram também relatados em idosos, sobretudo naqueles com diabetes melito tipo 2 e hipertensão.[102]

O LNSC representa a opção de escolha para rastreamento de pacientes com hipercortisolismo cíclico. Nestes casos, os pacientes devem ser orientados a coletar a amostra salivar quando voltarem a apresentar sintomas.[93-95]

■ *Testes de segunda linha*

Dosagem do cortisol sérico à meia-noite

Racional. O racional deste teste é avaliar a perda do ritmo circadiano do cortisol, uma das anormalidades mais precoces da síndrome de Cushing (SC).[12]

Interpretação/acurácia. No estudo inicial,[91] que envolveu 150 pacientes com SC e 20 indivíduos saudáveis, o teste alcançou 100% de sensibilidade, usando-se um ponto de corte de 1,8 µg/dℓ (50 nmol/ℓ), mas a especificidade não foi testada. Posteriormente, demonstrou-se em estudo retrospectivo maior que valores do cortisol sérico à meia-noite (MNC) de 1,8 e 7,5 µg/dℓ tiveram especificidade de 20% e 88%, respectivamente.[94] O cortisol foi coletado, em ambos os estudos, com os pacientes dormindo. Em dois estudos em que o MNC foi coletado com os pacientes acordados, valores acima de 7,5 e 8,3 µg/dℓ tiveram sensibilidade/especificidade de 96/100%[103] e 92/96%,[104] respectivamente.

Inconvenientes. O principal inconveniente da dosagem do MNC é obrigatoriedade da internação do paciente por, no mínimo, 24 horas para evitar o estresse induzido por ela.[12]Resultados falso-positivos podem ser causados por estresse, infecções graves, estados de pseudo-Cushing e insuficiência cardíaca.[12] Com a popularização do LNSC, a dosagem do MNC foi praticamente abandonada.

Teste da dexametasona-CRH

Racional. Esse teste baseia-se na teoria de que poucos pacientes com doença de Cushing, bem como indivíduos normais, irão mostrar supressão de dexametasona, mas apenas aqueles com doença de Cushing devem responder ao CRH com um aumento no ACTH e no cortisol.[80,105]

Procedimento. Administra-se 0,5 mg de dexametasona a cada 6 h por via oral, em um total de 8 doses, seguidas pela injeção intravenosa (IV) de CRH ovino (1 µg/kg) 2 h após a última dose. Coleta-se amostra para o cortisol 15 minutos após o CRH.[105]

Interpretação/acurácia. No estudo inicial,[105] evidenciou-se que o cortisol sérico, 15 minutos após o CRH, foi < 1,4 µg/dℓ (38 nmol/ℓ) em 100% dos casos de estado de pseudo-Cushing e > 1,4 µg/dℓ em todos os pacientes com SC. Esses resultados não foram reproduzidos em estudos mais recentes.[8] A análise combinada de todos os estudos mostra uma especificidade de apenas 70%, contra 79% com o 2 mg-DST.[8] O teste combinado deve, pois, ser reservado para as situações em que os testes clássicos de rastreamento forem inconclusivos.[1,2,8]

■ *Escolha do teste de rastreamento*

Como nenhum dos testes citados tem 100% de acurácia, em geral é necessária a combinação de dois ou mais exames, cuja escolha vai depender da disponibilidade laboratorial, bem como das características intrínsecas do paciente. Atualmente, tem-se dado preferência à dosagem do cortisol salivar no final da noite (LNSC), em duas coletas separadas por 24 a 48 horas, devido a sua simplicidade e elevada sensibilidade. Caso elas sejam normais, o diagnóstico de SC pode ser excluído com 90 a 95% de segurança. Novas amostras podem, contudo, ser coletadas diante da suspeita de inadequação da coleta ou hipercortisolismo cíclico. Diante de elevação do LNSC, pode-se realizar um teste adicional (de preferência, o teste de supressão noturna com 1 mg de DMS (1 mg-DST), na dependência da intensidade do aumento do LNSC e do grau de suspeição clínica. Uma alternativa ao 1 mg-DST seria o UFC, mais sujeito a resultados falso-negativos por erros de coleta, hipercortisolismo leve ou hipercortisolismo cíclico. No entanto, valores acima de 4 vezes o LSN confirmam o diagnóstico de SC.[80,85] Tem-se reservado o 2 mg-DST para os casos em que os outros exames não possibilitem a definição diagnóstica – por exemplo, ausência de supressão no 1 mg-DST com valores normais ou minimamente alterados do UFC e LNSC. O 2 mg-DST é também uma ferramenta muito útil na distinção entre obesidade e SC.[81] Contudo,

convém ressaltar que, em algumas condições especiais (p. ex., gravidez, epilepsia, hipercortisolismo cíclico, incidentalomas adrenais etc.), alguns testes de rastreamento podem ter maior acurácia que os demais e, portanto, são preferíveis (Quadro 40.11).[80,93,95]

Quadro 40.11 Escolha do(s) teste(s) de rastreamento para a síndrome de Cushing em situações especiais.

Condição	Teste de escolha	2ª opção	Teste(s) menos indicado(s)
Incidentaloma adrenal	1 mg-DST	UFC	LNSC
Gravidez	LNSC	UFC*	1 mg-DST e 2 mg-DST
Estrogenoterapia	LNSC	UFC	1 mg-DST e 2 mg-DST
Uso de antiepilépticos	LNSC	UFC	1 mg-DST e 2 mg-DST
Hipercortisolismo cíclico	LNSC	1 mg-DST	UFC
Insuficiência renal crônica	LNSC	1 mg-DST	UFC
Obesidade grave	LNSC	2 mg-DST	1 mg-DST

*Pode elevar-se em 2 a 3 vezes acima do limite superior da normalidade na gravidez. LNSC: cortisol salivar no final da noite; 1 mg-DST: teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona; 2 mg-DST: teste de supressão com 2 mg/dia de dexametasona; UFC: cortisol livre urinário.

DEFINIÇÃO DA ETIOLOGIA DO HIPERCORTISOLISMO

Uma vez confirmada a SC, segue-se para a identificação de sua etiologia. Para isso, dispõe-se de testes basais e testes dinâmicos, além dos exames de imagem (ver Quadro 40.7). Conforme mencionado, a maior dificuldade diagnóstica consiste na distinção entre a DC e a SAE. Entretanto, é preciso atentar para o fato de que, aproximadamente, 9 a cada 10 casos de SC ACTH-dependente devem-se à DC. É contra essa probabilidade pré-teste que o desempenho diagnóstico dos testes deve ser julgado. Nenhum exame tem 100% de acurácia diagnóstica e, assim, vários testes necessitam ser usados para que se chegue à definição sobre a localização da secreção de ACTH (Quadro 40.12).[6,80,93,105-107]

Testes basais

■ *ACTH plasmático*

Após a confirmação da síndrome de Cushing (SC), o próximo passo é, na vigência de hipercortisolemia, medir o ACTH plasmático. Somente devem ser usados ensaios que, de maneira confiável, detectem níveis de ACTH < 10 pg/mℓ. Além disso, devem ser realizadas, pelo menos, duas dosagens do ACTH plasmático para se evitar interpretação equivocada.[80,86]

Interpretação. O valor normal do ACTH plasmático é de até 46 pg/mℓ, com o ensaio imunométrico quimioluminescente. Tipicamente, entre 8h e 9h da manhã, o ACTH encontra-se suprimido (< 10 pg/mℓ) nos tumores adrenais; elevado ou, menos frequentemente, normal na SAE; e normal (em, aproximadamente, 50% dos casos) ou modestamente elevado na doença de Cushing (DC). Níveis de ACTH > 20 pg/mℓ (4 pmol/ℓ) indicam, confiavelmente, uma causa ACTH-dependente.[1,80,107]

Em geral, valores entre 10 e 20 pg/mℓ resultam também de uma causa ACTH-dependente, mas, às vezes, podem ser observados em pacientes com tumores adrenais.[2,6] Nessa situação, costuma-se recomendar uma nova dosagem do ACTH após estímulo com desmopressina ou CRH. Hipercortisolismo intermitente ou leve são os motivos principais do achado de tumores adrenais sem supressão plena do ACTH.[107] Na SAE, os níveis do hormônio costumam ser > 90 pg/mℓ (20 pmol/ℓ), porém é comum superposição com os valores observados na DC.[12,87,108-110]Contudo, níveis muito elevados (> 400 a 500 pg/mℓ) são sugestivos de SAE.[3] Além disso, na série do National Institutes of Health (NIH), 25 de 79 pacientes com SAE (32%) apresentavam níveis normais de ACTH.[108]

Na série de Vilar et al.,[81] os valores encontrados para o ACTH foram os seguintes: 1,5 a 15 pg/mℓ (média, 7,4) nos tumores adrenais; 18 a 260 pg/mℓ (média, 61,2) na DC; e 70 a 1.820 pg/mℓ (média, 416,5) na SAE. Entre 20 casos de

tumores adrenais, ACTH persistentemente > 10 pg/mℓ ocorreu apenas em um paciente (5%).[81]

Diante da detecção de um valor de ACTH < 10 pg/mℓ (em, pelo menos, duas ocasiões) ou ACTH < 20 pg/mℓ após estímulo com CRH ou desmopressina, indicativos de hipercortisolismo de origem adrenal, as adrenais devem ser avaliadas por meio de TC.[12,107]

■ *Potássio plasmático*

A hipocalemia é bem mais frequente na SAE (presente em, pelo menos, 70% dos casos) do que na DC (encontrada em cerca de 10%).[12,107] Essa diferença deve-se ao fato de que, na SAE, habitualmente, os níveis de cortisol circulante são mais altos do que na DC. Esses níveis altos saturam a enzima 11β-HSD2, tornando possível que o cortisol aja como um mineralocorticoide no rim.[12] Na série de Vilar et al.,[10] 8 dos 10 casos (80%) de SAE tinham níveis de potássio baixos (entre 2,3 e 3,3 mEq/ℓ).

Quadro 40.12 Parâmetros diagnósticos para diferenciar a doença de Cushing (DC) da síndrome do ACTH ectópico (SAE).

Parâmetro	Valor de referência	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)	Comentários
RM selar	–	50 a 60	–	–	–
Teste com CRH ovino (% de aumento)	ACTH > 35% e CS > 20%	86 a 93	92 a 94	–	–
	ACTH > 50%	–	95 a 100	–	–
Teste com CRH humano (% de aumento)	ACTH > 105% e CS > 14%	70 a 85	100	–	–
Teste com DDAVP	ACTH > 35%	75 a 92	60 a 73	–	–
	ACTH > 50%	–	85 a 100	–	–
HDDST (% de supressão no CS)	> 50%	65 a 100	65 a 100	–	–
	> 80%	56	100	63	–
BIPSS (valor do gradiente de ACTH centro-periferia)	> 2 (basal) e > 3 (após CRH ou DDAVP)	90 a 95	95	90 a 94	–
Hipocalemia	–	–	–	–	Presente em 10% dos casos de DC e 70% de SAE
ACTH	–	–	–	–	Normal: DC (40 a 50%) e SAE (0 a 32%)

					Valores > 400 a 500 pg/mℓ são sugestivos de SAE
Polipeptídeos e marcadores tumorais (calcitonina; gastrina; cromogranina A; β-hCG; alfafetoproteína; CEA; CA 19-9; CA 125)	–	–	–	–	Presentes no soro de até 70% dos pacientes com SAE

RM: ressonância magnética; CS: cortisol sérico; HDDST: teste de supressão com dose alta de dexametasona; BIPSS: cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores. Adaptado de Machado et al., 2016;[3] Vilar et al., 2017;[10,33] Nieman et al., 2008.[80]

Testes dinâmicos não invasivos

■ *Teste de supressão com dose alta de dexametasona*

Racional. Os adenomas corticotróficos retêm tipicamente alguma resposta aos efeitos supressivos dos GC; os tumores que causam a SAE e os tumores adrenais não costumam fazer isso. Isso forma o racional para o teste de supressão com dose alta de dexametasona (HDDST), também conhecido como *teste de Liddle 2*.[12,87]

Procedimento. Atualmente, o teste mais empregado é o teste com supressão noturna, em que 8 mg de DMS são administrados às 23 h, em dose única, com dosagem do CS às 8 h ou 9 h da manhã seguinte.[10,111]

Alguns autores, mas não todos, recomendam que o HDDST seja, de preferência, conduzido com o paciente internado, sob observação cuidadosa, devido ao risco de deterioração de seu estado psicológico, podendo, inclusive, desenvolver franca psicose.[12]

Interpretação. Classicamente, supressão do CS > 50% com relação ao valor basal indica DC e < 50% sugere SAE ou tumor adrenal.[12,111-113] Um ponto de corte de 80% tem sido sugerido como preferível, devido a sua maior especificidade.[3,10,111]

Acurácia. Com os critérios clássicos, o HDDST tem sensibilidade e especificidade de 65 a 100%,[12,111-113] já que, em alguns pacientes com tumores carcinoides (sobretudo, carcinoides brônquicos), o CS pode suprimir > 50%.[33,93,114] No caso dos carcinoides brônquicos, essa resposta pode ser observada em até 1/3 dos casos.[114] Pacientes com macrocorticotropinomas tendem a ser menos responsivos.[115] Usando-se um critério mais rígido (supressão > 80%), observou-se, em três estudos, especificidade de 100% (Figura 40.19), embora a sensibilidade do HDDST tenha ficado < 60%.[10,11,111] A combinação do HDDST com o teste do CRH ou o teste da desmopressina é mais acurada que qualquer desses testes isoladamente.[33]

Alguns autores têm proposto que o HDDST deixe de ser realizado, já que sua acurácia diagnóstica seria inferior, por exemplo, à probabilidade pré-teste de uma mulher com hipercortisolismo ter doença de Cushing (DC) (em torno de 90%).[93,116] Ademais, um estudo mostrou que supressão do CS > 30% no 2 mg-LDDST teria elevado valor preditivo positivo para o diagnóstico de DC no grupo pediátrico, tornando desnecessário o HDDST.[117] Contudo, o uso desse teste ainda continua sendo considerado muito útil, sobretudo quando interpretado juntamente com os testes de estímulo com CRH ou desmopressina, ou quando se emprega, como critério de resposta, supressão do cortisol sérico > 80%.[3]

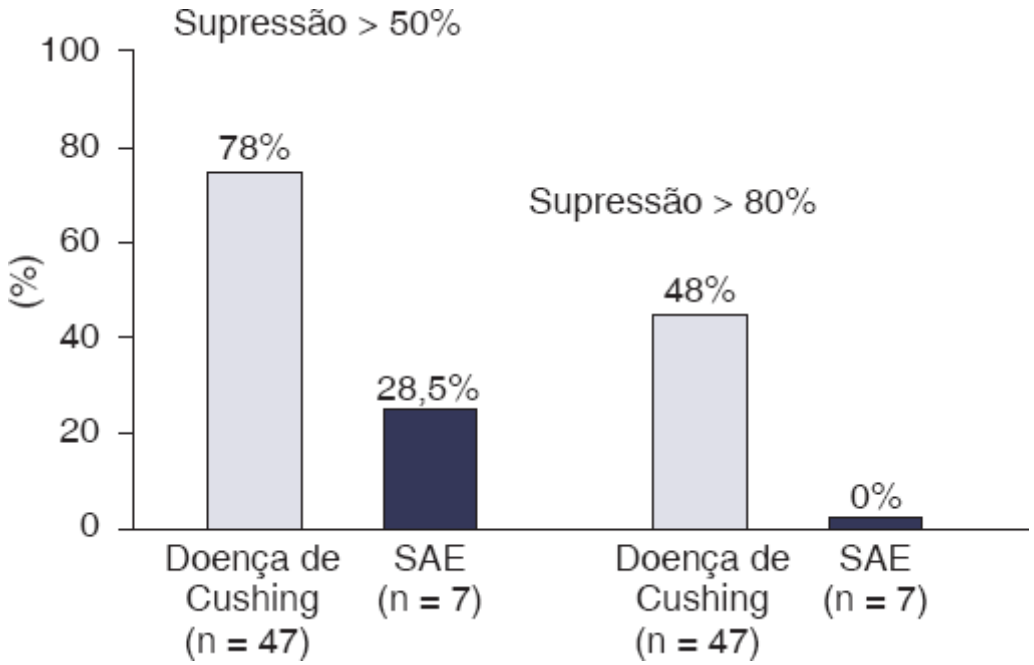


Figura 40.19 Comportamento do cortisol sérico durante o 8 mg-HDDST *overnight* em 53 pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente. Supressão > 80% apenas ocorreu na doença de Cushing. SAE: síndrome do ACTH ectópico. (Adaptada de Vilar et al., 2007.)[80]

■ *Teste do CRH*

Racional. Este teste baseia-se no fato de que a maioria dos corticotropinomas responde à administração do CRH com elevação significativa do ACTH e do cortisol plasmático.[80,107] Tal resposta é rara com os tumores ectópicos produtores de ACTH. O teste não possibilita, contudo, distinguir pacientes com DC dos indivíduos saudáveis.[12,89] Na maioria dos estudos, utilizou-se o CRH ovino, que propicia resposta mais intensa e persistente de que o CRH humano.[107,118,119]

Procedimento. Administram-se 100 µg (ou 1 µg/kg) de CRH ovino em dose única IV, em *bolus*, e dosam-se o CS e o ACTH plasmático nos tempos: −5, −1, 15, 30 e 45 minutos.[118]

Interpretação. Diferentemente da SAE, na DC tipicamente observa-se excessiva elevação do CS e do ACTH após administração do CRH. Na maior série publicada (100 casos de DC e 16 de SAE), um aumento de, pelo menos, 35% no valor médio de 15 e 30 minutos em relação ao valor médio basal (–5 e –1 minuto) teve sensibilidade de 93% e especificidade de 100% na diferenciação entre DC e SAE [118] No entanto, em outros estudos, até 10 a 15% dos pacientes com SAE tiveram uma resposta similar do ACTH ao CRH (aumento ≥ 35%).[12,95,107] Maior especificidade (de 90 a 100%) foi obtida com o ponto de corte de 50% em quatro séries adicionais.[10,33,107,111] Em estudo mais recente, especificidade de 100% somente foi conseguida com aumento de ACTH > 75%.[106]

Um teste do CRH mais simples e mais curto foi proposto em 2015, com dosagem do ACTH imediatamente antes e 15 minutos depois da administração do CRH ovino.[120] Com esse protocolo, um aumento do ACTH ≥ 43% em relação ao valor basal teve sensibilidade de 83%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 98% e valor preditivo negativo de 58% para a DC. Também se observou que a combinação de aumento do ACTH ≥ 43% e supressão do CS > 50% no HDDST apenas ocorreu em casos de DC.[120]

Tolerabilidade. A administração do CRH é bem tolerada, mas pode causar discreto rubor facial, gosto metálico na boca, náuseas ocasionais, taquicardia sinusal transitória e, raramente, sensação de dispneia.[12,107] Pode também resultar em diminuição temporária dos níveis tensionais. Uma complicação rara do teste é a apoplexia hipofisária.[121]

Tolerabilidade. A administração do CRH é bem tolerada, mas pode causar discreto rubor facial, gosto metálico na boca, náuseas ocasionais, taquicardia sinusal transitória e, raramente, sensação de dispneia.[12,107] Pode também resultar em diminuição temporária dos níveis tensionais. Uma rara complicação do teste é a apoplexia hipofisária.[121]

■ *Teste da desmopressina*

Racional. A desmopressina ou DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopressina) é um análogo sintético da vasopressina (AVP), a qual fisiologicamente estimula a secreção do ACTH, tanto por estímulo direto, como potencializando a ação do CRH.[12,107] A desmopressina tem alta afinidade pelos receptores V2 renais, mas, diferentemente da AVP, apresenta baixa afinidade pelos receptores V3 nos corticotrofos não tumorais. Isso explicaria a infrequente resposta do cortisol e do

ACTH à desmopressina em indivíduos saudáveis, bem como naqueles com obesidade ou depressão. Em contrapartida, até 90% dos pacientes com DC apresentam aumento expressivo desses hormônios após a administração da desmopressina.[12,122,123] Tal achado poderia resultar de hiperexpressão do V3 ou expressão anômala do V2 nos adenomas corticotróficos.[12,122,123] Assim, o teste da desmopressina tem sido proposto sobretudo na diferenciação entre SC e os estados de pseudo-Cushing (EPC).[123-126] Ele também tem sido empregado, a exemplo do teste do CRH, na diferenciação entre DC e SAE (ver adiante).[123-126]

Procedimento. O teste consiste na administração por via intravenosa de 10 μg (2,5 ampolas) da desmopressina (DDAVP® – ampolas de 1 mℓ com 4 μg). O CS e o ACTH plasmático são dosados antes (–30 e –15 minutos) e depois da desmopressina (0, 15, 30, 45 e 60 minutos).[126]

Interpretação. Distintos protocolos e pontos de corte têm sido utilizados. Após a administração da desmopressina, a elevação de 20% ou mais no CS (sensibilidade de 79 a 91%) e de 50% ou mais no ACTH (observada em 85 a 93% dos casos) indica DC.[12,89,122,125]Respostas menores são indicativas de SAE.[33,126]

Acurácia. O teste da desmopressina se mostrou com acurácia comparável à do teste do CRH do diagnóstico da DC na maioria dos estudos, com sensibilidade de até 93% quando se usa o ponto de corte de 50% para o aumento do ACTH. No entanto, ele tem eficácia limitada na diferenciação entre DC e SAE, visto que a taxa de falso-positivos varia de 20 a 50%. Na série de Vilar et al.,[111] incremento no ACTH > 50% foi observado em 3 de 7 (45%) pacientes com SAE. No entanto, nenhum deles teve supressão do CS > 50% no HDDST, como também mostrado em outros estudos. Portanto, uma resposta positiva aos dois testes dinâmicos é altamente sugestiva de DC (ver adiante). A presença de receptores V3 ou V2 nos tumores causadores de SAE, sobretudo os tumores carcinoides e o carcinoma medular de tireoide, justificaria a resposta das células tumorais ao DDAVP.[122]

Com relação à distinção da DC com EPC, dados de um recente estudo brasileiro mostraram que um pico de ACTH ≥ 71,8 pg/mℓ ou um incremento no ACTH ≥ 37 pg/mℓ após administração de DDAVP corretamente diagnosticaram 93% e 92% dos pacientes com DC, respectivamente (ver adiante).[127]

■ *Combinação de testes*

A combinação do teste do CRH (ou da desmopressina) com o HDDST propicia maior acurácia diagnóstica do que a obtida com esses testes isoladamente (98 a 100% de sensibilidade, com especificidade de 88 a 100%).[10,33,107,11,120] Em diferentes séries, supressão do CS > 50% com o HDDST e resposta positiva do ACTH ao CRH ou à desmopressina apenas ocorreram na DC (Figura 40.20).[10,81,111,120] Apenas excepcionalmente, resposta similar é observada em pacientes com SAE (presente em 1,2% dos casos da série do NIH).[108] Da mesma forma, resposta combinada negativa é vista em cerca de 90% dos casos de SAE e em apenas 6,5% dos pacientes com DC.[108] A despeito do entusiasmo inicial, em pacientes com o HDDST e o teste de CRH positivos, a realização adicional do teste da desmopressina não é válida.[108]

■ *Testes dinâmicos invasivos*

Cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores

Procedimento. O cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores (BIPSS) é o teste mais confiável na diferenciação entre fontes hipofisárias e não hipofisárias de ACTH. O efluente hipofisário drena para o interior dos seios petrosos via seios cavernosos e, portanto, um gradiente entre o valor do ACTH plasmático obtido nesse local e o de uma amostra plasmática periférica simultânea indica uma fonte central de ACTH.[8-10,77,93]

O BIPSS é uma técnica altamente invasiva e especializada que envolve a colocação de finos cateteres em ambos os seios petrosos, a partir da veia femoral, por um radiologista experiente (Figura 40.21). Coletam-se as amostras basais e administra-se CRH (1 μg/kg IV), obtendo-se amostras adicionais na periferia e no seio petroso após 1, 3, 5 e 10 minutos.[6,12,93] Se o CRH não estiver disponível, pode-se usar a desmopressina (10 μg IV).[128]

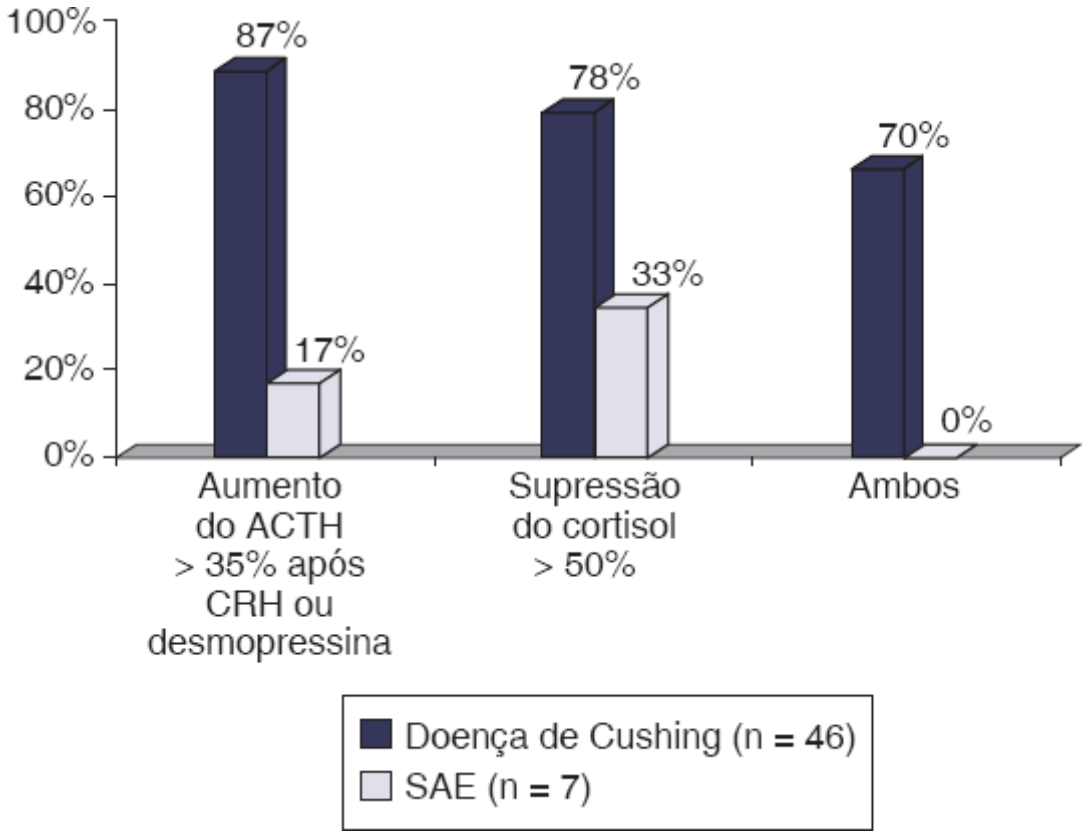


Figura 40.20 A combinação do HDDST com o teste do CRH (ou da desmopressina) é mais acurada do que aplicação de apenas um deles para confirmar a doença de Cushing. Positividade para ambos os testes é excepcional em casos de síndrome do ACTH ectópico (SAE). (Adaptada de Vilar et al., 2008.)[111]

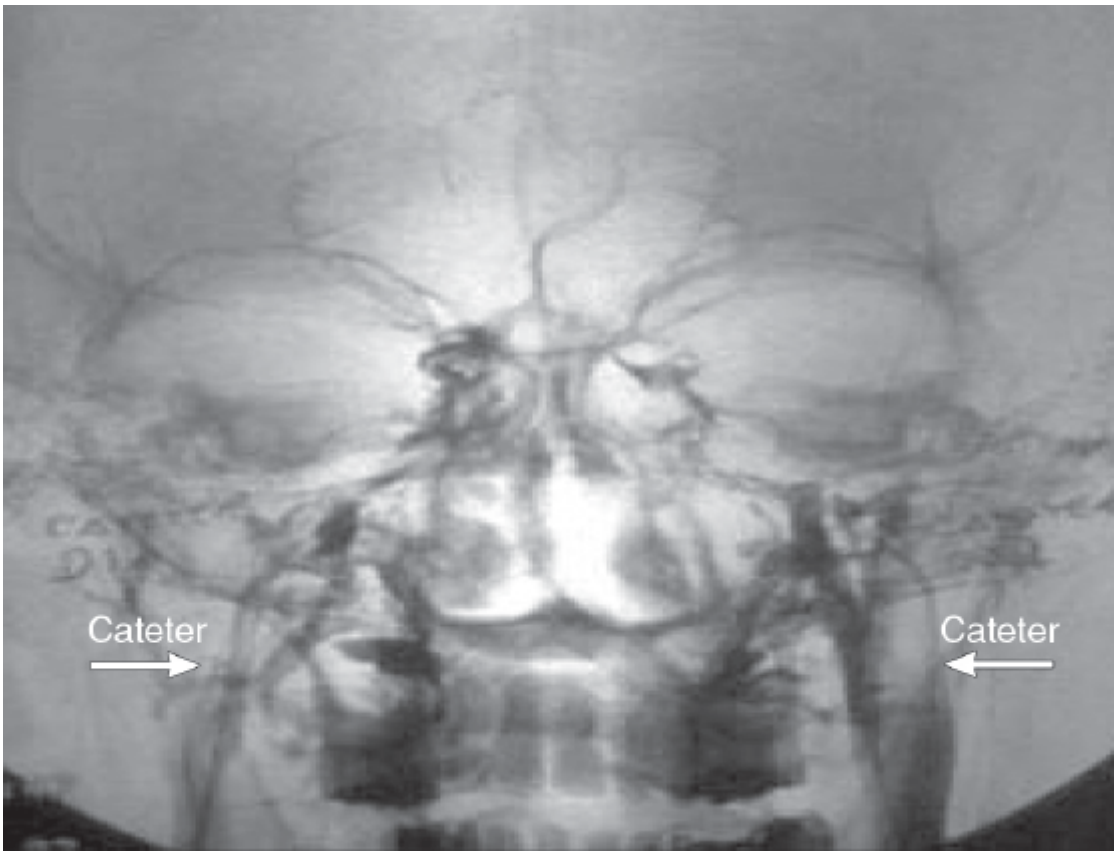


Figura 40.21 O cateterismo bilateral do seio petroso inferior é o exame mais acurado na diferenciação entre a doença de Cushing e a síndrome do ACTH ectópico (sensibilidade e especificidade de 94%).

Interpretação. Um gradiente entre o ACTH basal central e o ACTH basal periférico > 2:1 ou um gradiente estimulado > 3:1 é indicativo de DC. Gradientes menores indicam SAE e raramente são observados na DC.[12,93,107]

Como o BIPSS não diferencia, de modo confiável, indivíduos saudáveis daqueles com EPC de pacientes com DC, é *imprescindível* confirmar a existência de hipercortisolismo antes da realização do exame.[12,93,107]

Acurácia. Nos estudos iniciais, a acurácia diagnóstica do BIPSS foi de 100%.[12] À medida que o teste tornou-se mais difundido mundialmente, passaram a ser relatados casos de resultados falso-positivos e falso-negativos.[33,129] Mais recentemente, a análise de 14 séries publicadas, totalizando 726 pacientes com DC e 112 com SAE submetidos ao BIPSS, detectou 41 resultados falso-negativos e 7 falso-positivos (sensibilidade e especificidade de 94%).[107]

Resultados *falso-positivos*, ou seja, gradiente > 3:1 após administração de CRH ou desmopressina na ausência de lesão hipofisária podem ocorrer em pacientes com SAE e secreção cíclica de ACTH, DC em fase de normocortisolemia (nessa situação, o teste deve ser adiado e realizado mais tarde) ou naqueles em uso de fármacos que reduzam a cortisolemia (p. ex., cetoconazol).[12,107] A secreção ectópica de CRH é uma outra possível causa de falso-positivo.[129] Por outro lado, adenomas hipofisários ectópicos, cuja localização mais comum é o seio esfenoidal, respondem de modo similar àqueles situados na sela túrcica.[93,129] Causas de resultados *falso-negativos* (vistos em 1 a 10% dos casos) incluem drenagem venosa anômala da hipófise e hipoplasia do seio petroso.[12,107,130]

O BIPSS pode também ser utilizado para definir de que lado da hipófise está o corticotropinoma. Entretanto, nesse contexto, sua eficácia é bem menor. Em 19 séries, a localização correta foi conseguida em 50 a 100% dos casos (em média, 78%). Deve-se, portanto, ter cautela se a imagem da RM não for confirmatória.[12,93,107]

Mesmo com profissionais experientes, o cateterismo bilateral do seio petroso inferior, por dificuldades técnicas ou drenagem venosa anômala, não é realizado em até 12% dos pacientes.[131] O BIPSS deve, pois, apenas ser executado em centros especializados, uma vez que sua acurácia diagnóstica e suas complicações dependem da experiência do radiologista.[93,107]

Comentários. Recentemente, foi sugerido que a dosagem da prolactina (PRL) como índice da fidelidade do cateterismo venoso da hipófise pode ajudar a identificar pacientes com DC, mesmo na ausência de gradiente central do ACTH durante o BIPSS.[132,133] Essa abordagem também pode propiciar melhor lateralização do tumor.[1,132]

Complicações. Complicações neurológicas sérias, como acidentes vasculares cerebrais, ocorreram em 1 dentre 508 pacientes (0,2%) da série inicial do NIH.[134] Outros problemas neurológicos já relatados foram sintomas transitórios do tronco cerebral, hemorragia pontina, infarto do tronco cerebral e hemorragia subaracnóidea venosa.[135] Também foi descrito um caso de síndrome de Raymond, caracterizada por isquemia do tronco cerebral com paralisia do nervo abducente e hemiparesia.[136] Complicações neurológicas podem ser evitadas pela interrupção imediata do procedimento e retirada do cateter, tão logo surja qualquer sintoma neurológico ou elevação da pressão arterial.[135] Outras complicações do BIPSS são hematomas na virilha e, menos comumente, arritmias transitórias, tromboembolismo venoso e perfuração da parede do átrio direito. Podem ocorrer em até 20% dos casos.[12,107]

Exames de imagem

■ *Hipófise*

A RM da sela túrcica deve ser realizada em todo paciente com SC ACTH-dependente, no entanto, sua sensibilidade na identificação de microadenomas é de apenas 50 a 60% (Figura 40.22), e a da TC é ainda menor (40 a 50%).[89,93] Isso se deve ao fato de que aproximadamente 50% dos adenomas secretores de ACTH têm diâmetro médio de 5,6 mm; alguns são muito pequenos (diâmetro entre 1 e 2 mm).[137,138] Taxas maiores de sucesso na identificação de microadenomas (até 80%) podem ser obtidas com a técnica SGPR (*spoiled gradient recalled acquisition in the steady state*).[1] A maioria dos adenomas corticotróficos tem sinal hipointenso à RM, que não se intensifica com gadolínio. Entretanto, como cerca de 5% dos microadenomas hipofisários intensificam-se após o gadolínio, imagens pré e pós-contraste são essenciais.[12,137,138]

Comentários. Em pelo menos 10% da população adulta saudável submetida à RM de crânio, observa-se um microadenoma (geralmente < 6 mm), caracterizando os chamados incidentalomas hipofisários.[139] Da mesma maneira, em até 4 a 6% das TC abdominais detecta-se massa adrenal.[140] Por isso, os exames de imagem devem sempre ser interpretados no contexto da avaliação bioquímica previamente realizada.[12,89]

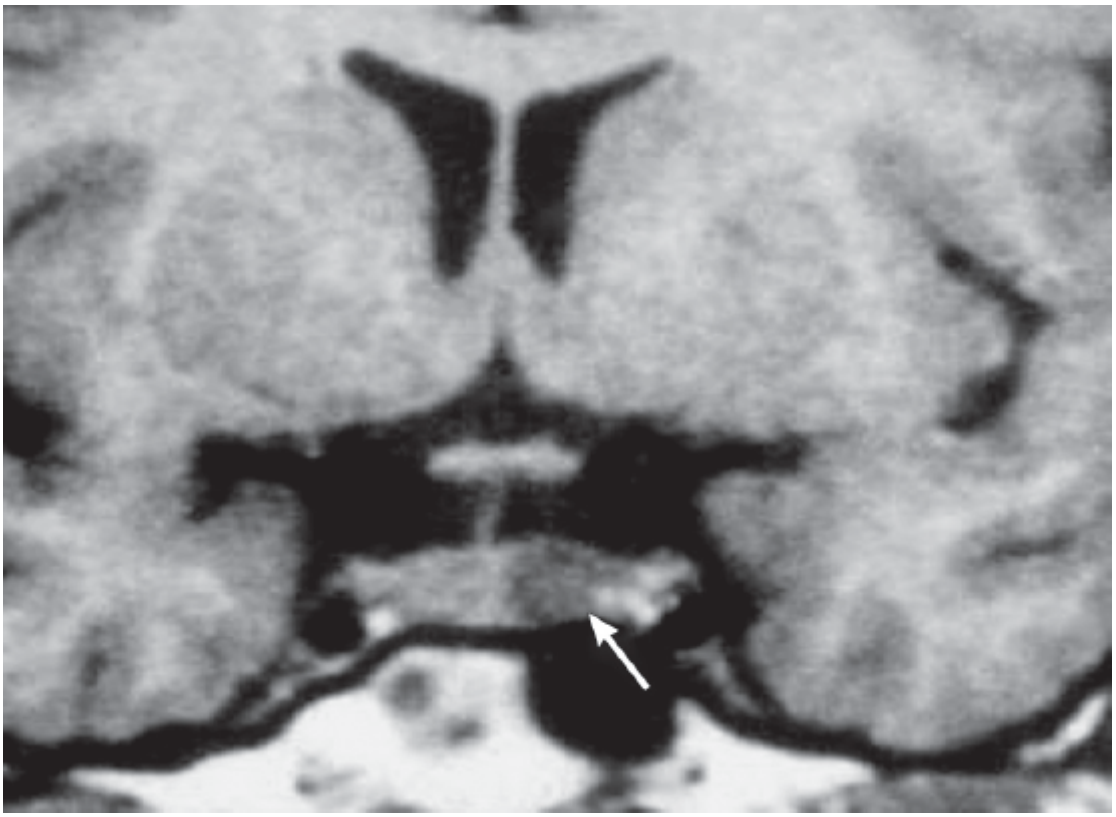


Figura 40.22 Ressonância magnética (corte coronal, T1) mostrando um microadenoma (0,8 cm) (*seta*).

Em um paciente com a apresentação clínica clássica e estudos dinâmicos não invasivos compatíveis com a DC, uma lesão hipofisária focal (> 6 mm) à RM pode indicar um diagnóstico definitivo, tornando desnecessários exames adicionais.[1,107] Por outro lado, o achado de um macroadenoma hipofisário (diâmetro > 10 mm) praticamente confirma o diagnóstico de DC em um paciente com SC ACTH-dependente, já que, nessa situação, macroincidentalomas são excepcionais.[12,33,137]

■ *Adrenal*

A TC permanece como a modalidade de imagem que tem maior resolução espacial para a anatomia adrenal, possibilitando a visualização de quase 100% dos tumores produtores de cortisol. Em geral, os adenomas medem < 3 cm, e a maioria dos carcinomas mede > 6 cm à ocasião do diagnóstico (Figuras 40.23 e 40.24).[12,137,140] Nem a TC nem a RM possibilitam com 100% de certeza a distinção entre adenomas e carcinomas. No entanto, lesões > 6 cm têm elevada probabilidade de serem malignas.[12,140]

Raramente, pode estar presente hiperplasia adrenal macronodular ACTH-independente maciça (com peso de 69 a 149 g), com substituição completa de ambas as glândulas adrenais à TC (Figura 40.25). Nesses casos, a conduta é adrenalectomia bilateral ou a retirada da adrenal maior.[8,45]

■ *Secreção ectópica de ACTH*

Diante da suspeita da SAE, devem ser realizadas TC e/ou RM de pescoço, tórax e abdome. Os tumores carcinoides brônquicos (TCB) e o câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) são as fontes mais comuns de secreção ectópica de ACTH. Embora o CPCP seja, em geral, evidente (visível em cerca de 80% dos casos à radiografia do tórax), os TCB podem mostrar-se extremamente difíceis de ser localizados. Os TCB costumam ser muito pequenos na sua origem (< 1 cm) e até 80% deles podem não ser visualizados na radiografia do tórax. São mais bem detectados por meio de uma TC helicoidal de alta definição (cuja sensibilidade é de 81 a 89%, nesses casos) e tipicamente intensificam-se após a injeção intravenosa de meio de contraste radiográfico (Figura 40.26).[12,17,137]

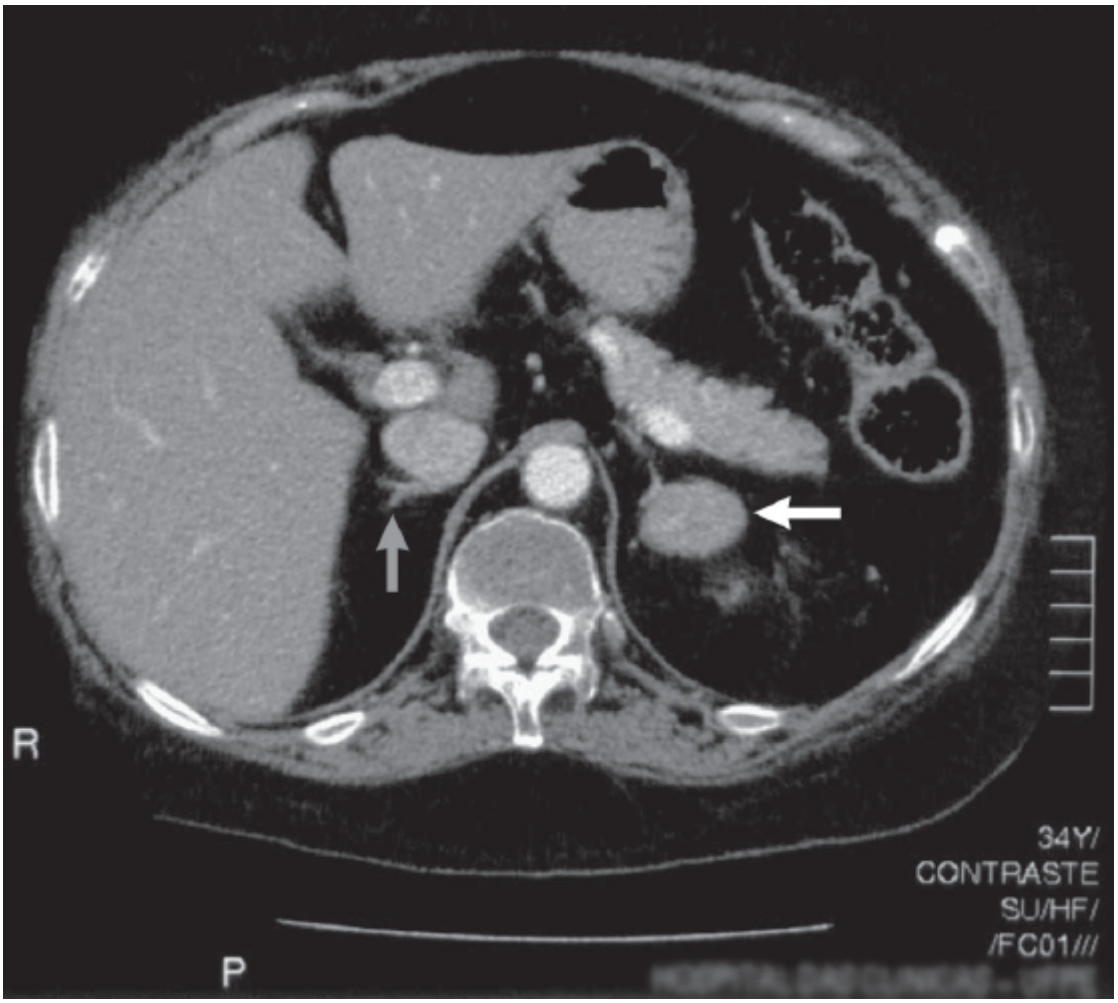


Figura 40.23 Adenoma na adrenal esquerda (*seta branca*), com 2,3 cm, em mulher que havia 3 anos vinha em acompanhamento psiquiátrico devido a grave depressão. Notar a adrenal direita na sua forma habitual, em Y invertido (*seta cinza*).

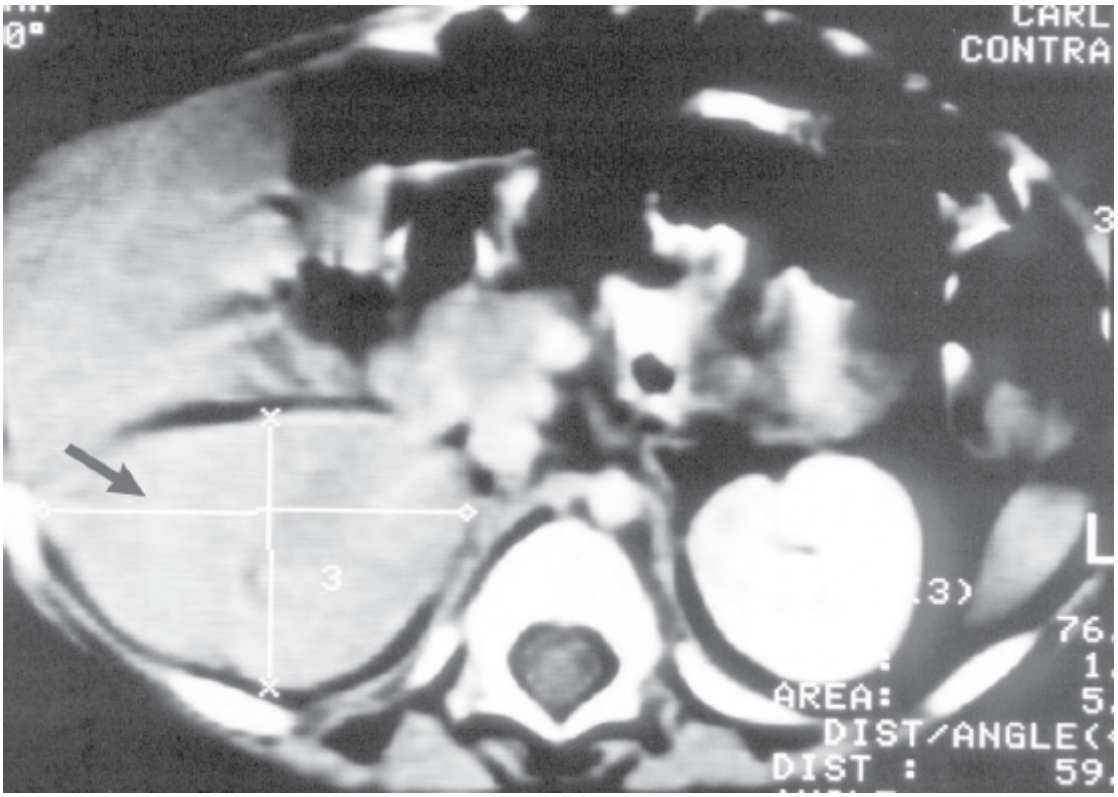


Figura 40.24 Carcinoma na adrenal direita com 8,2 cm (*seta*) em menina de 3 anos de idade com síndrome de Cushing.

Outros tumores neuroendócrinos (NET) (secretores de ACTH são os carcinoides tímicos (Figura 40.27) ou pancreáticos, as neoplasias das ilhotas pancreáticas, o carcinoma medular de tireoide, o feocromocitoma etc. Tumores carcinoides tímicos associados à SAE, em geral, na apresentação têm diâmetro acima de 2 cm e são revelados facilmente na TC. No entanto, somente em torno de 40% são detectados pela radiografia do tórax.[12,16] Neoplasias de ilhotas pancreáticas causando SC são frequentemente grandes à ocasião do diagnóstico, em geral com metástases (até 80% visualizadas pela TC ou RM).[16] Quase todos os feocromocitomas são visualizados por TC ou RM.[12,140]

É importante salientar que uma lesão evidenciada em imagens torácicas ou abdominais na pesquisa da fonte de ACTH ou CRH pode ser não funcionante. Além disso, a despeito de uma extensa avaliação, vários tumores permanecem ocultos. Alguns carcinoides brônquicos podem levar 5 anos ou mais para se tornar visualizáveis pela TC ou pela RM.[12,93,137]

Diante de tumores não visualizados ou mal definidos pelos exames de imagem convencionais, pacientes devem ser submetidos a procedimentos adicionais: (1) cintilografia com octreotide (análogo da somatostatina) marcada com índio-111 (^{111}In) ou tecnécio-99m (^{99m}Tc) (OctreoScan®); (2) tomografia por emissão de pósitrons (PET) acoplada com tomografia computadorizada (PET/CT).[6-9,141,142]

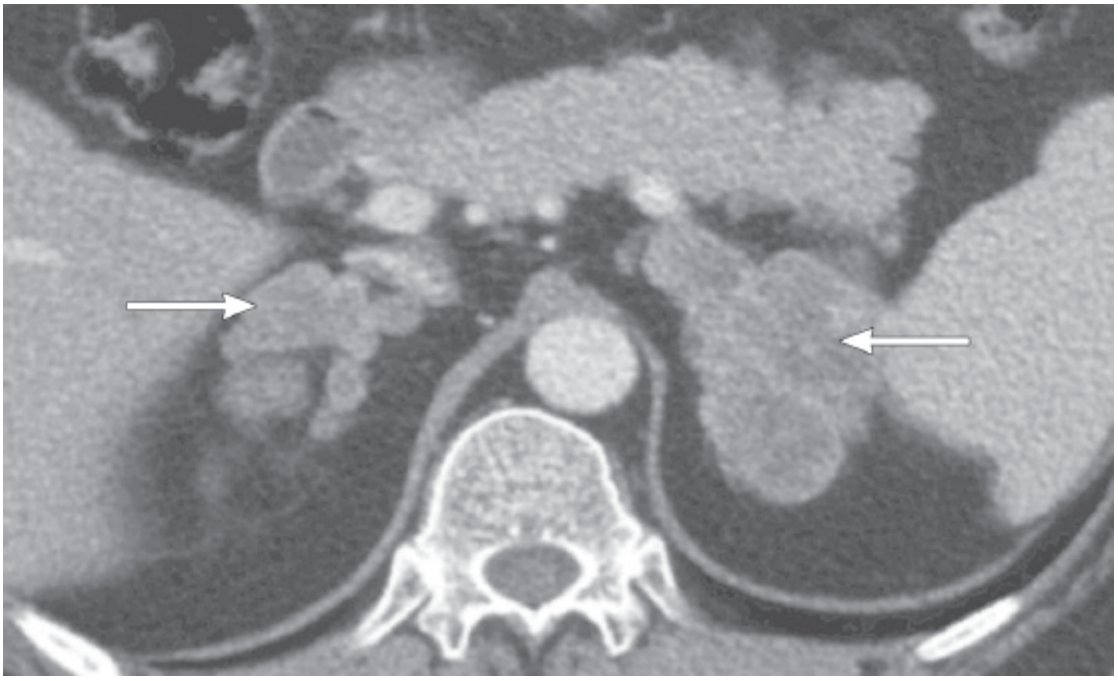


Figura 40.25 Hiperplasia adrenal macronodular primária maciça bilateral (*setas*) em um homem de 50 anos de idade com síndrome de Cushing ACTH-independente.

OctreoScan®

O racional para este exame é o fato de que muitos tumores carcinoides, cânceres pulmonares de células pequenas, carcinomas pancreáticos e carcinomas medulares da tireoide expressam receptores para somatostatina.[12,141-143] Esse exame pode ser particularmente útil na detecção de carcinoides brônquicos ocultos (CBO), com sensibilidade em torno de 40% na maioria dos estudos (Figura 40.28).[141,143] Entre seis casos de CBO, três foram corretamente identificados pelo OctreoScan®; nos casos restantes, a positivação aconteceu após 8, 22 e 27 meses de acompanhamento.[144] A sensibilidade do exame é maior quando ele é combinado com a tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) (Figura 40.29).[144,145]

Resultados *falso-positivos* com o OctreoScan® foram relatados em pacientes com lesões granulomatosas (p. ex., tuberculose pulmonar), lesões por doenças sistêmicas autoimunes, linfomas, fibrose pulmonar e em um caso de adenoma folicular de tireoide.[33,144,145]

PET/CT flúor-18 fluorodeoxiglicose (^{18}F-FDG) foi o primeiro radiofármaco usado na realização do PET e ainda continua sendo o mais empregado, em virtude de sua maior disponibilidade e seu menor custo. O ^{18}F-FDG se acumula nas lesões com taxas metabólicas e utilização de glicose elevadas.[142] Como a maioria dos tumores neuroendócrinos (NET) tende a ser relativamente metabolicamente inativa, a acurácia do ^{18}F-FDG-PET/CT é maior em casos de tumores pobremente diferenciados e que se comportam agressivamente (Figura 40.30). Já nos tumores bem diferenciados, sua sensibilidade é inferior à do OctreoScan®.[143]

Maior sensibilidade na detecção de NET e suas metástases tem sido relatada com o flúor-18-L-3,4-di-hidroxifenilalanina (^{18}F-DOPA).[143] Na série de Hoegerle et al.,[146] o ^{18}F-DOPA-PET/CT apresentou sensibilidade de 65%, em comparação com 29% para ^{18}F-FDG- PET/CT e 57% para a cintilografia com ^{111}In-octreotide. No entanto, o ^{18}F-DOPA ainda tem disponibilidade limitada e apresenta a grande desvantagem de ter captação fisiológica no pâncreas, tornando-o menos sensível para a detecção de pequenas lesões pancreáticas.[143]

O sucesso em imagens para os NET com PET/CT atingiu seu clímax com a introdução de novos peptídeos com afinidade muito alta pelos receptores somatostatínicos (Dotatate, Dotatoc e Dotanoc) marcados com gálio-68 (^{68}Ga-SSTR-PET-CT).[143,147-149] As imagens obtidas são de altas clareza e sensibilidade, devido ao clareamento precoce de peptídeos excedentes do corpo, permitindo um tempo de imagem curto (cerca de 25 minutos) e uma eficácia superior aos demais exames de medicina nuclear (Figuras 40.31 e 40.32).[143]

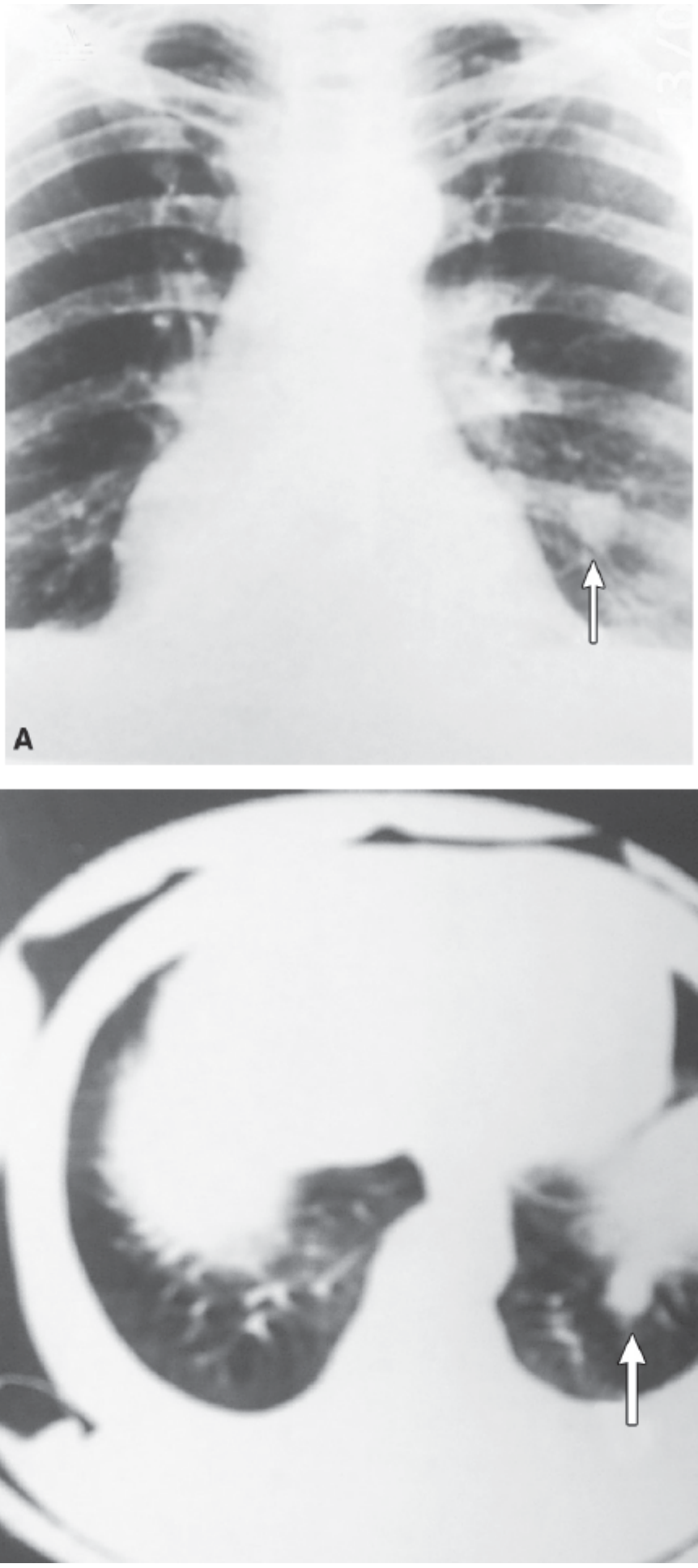


Figura 40.26 Carcinoide brônquico secretor de ACTH (*setas*) na radiografia simples (**A**) e na tomografia computadorizada (**B**).

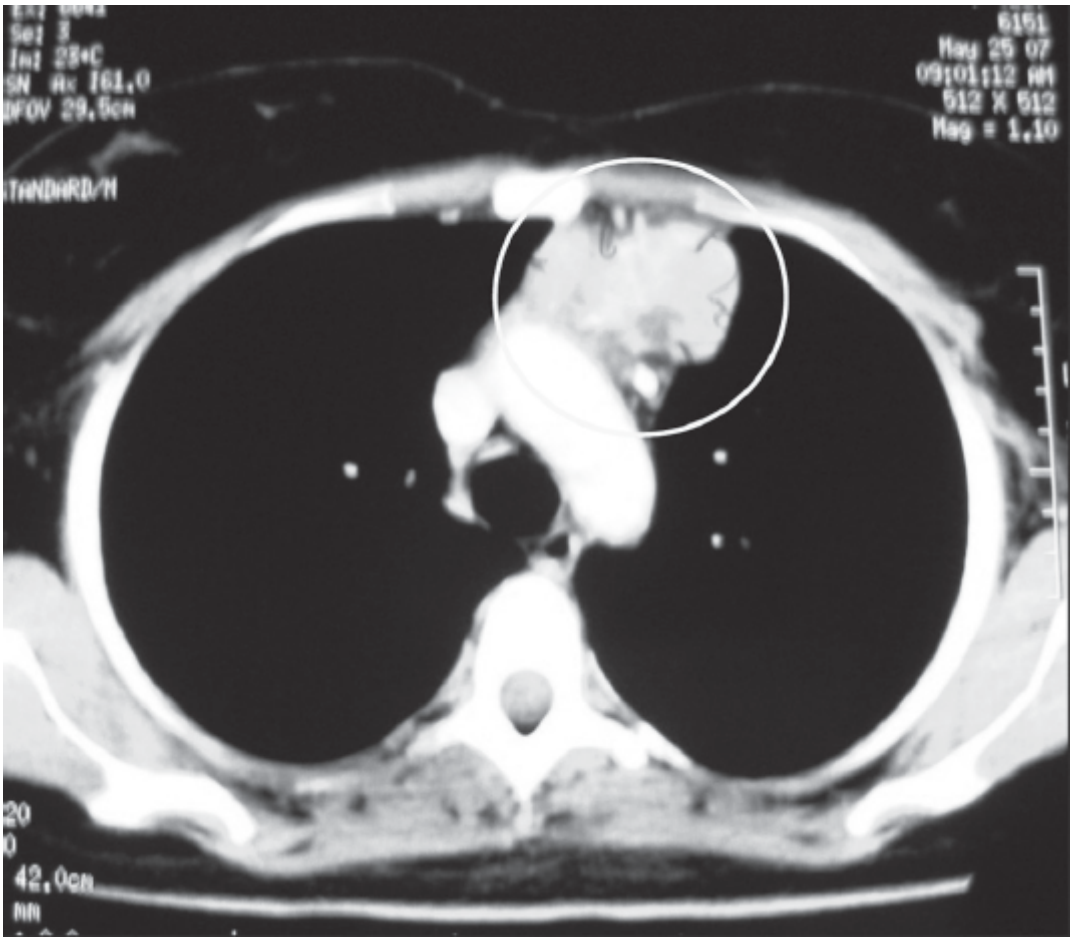
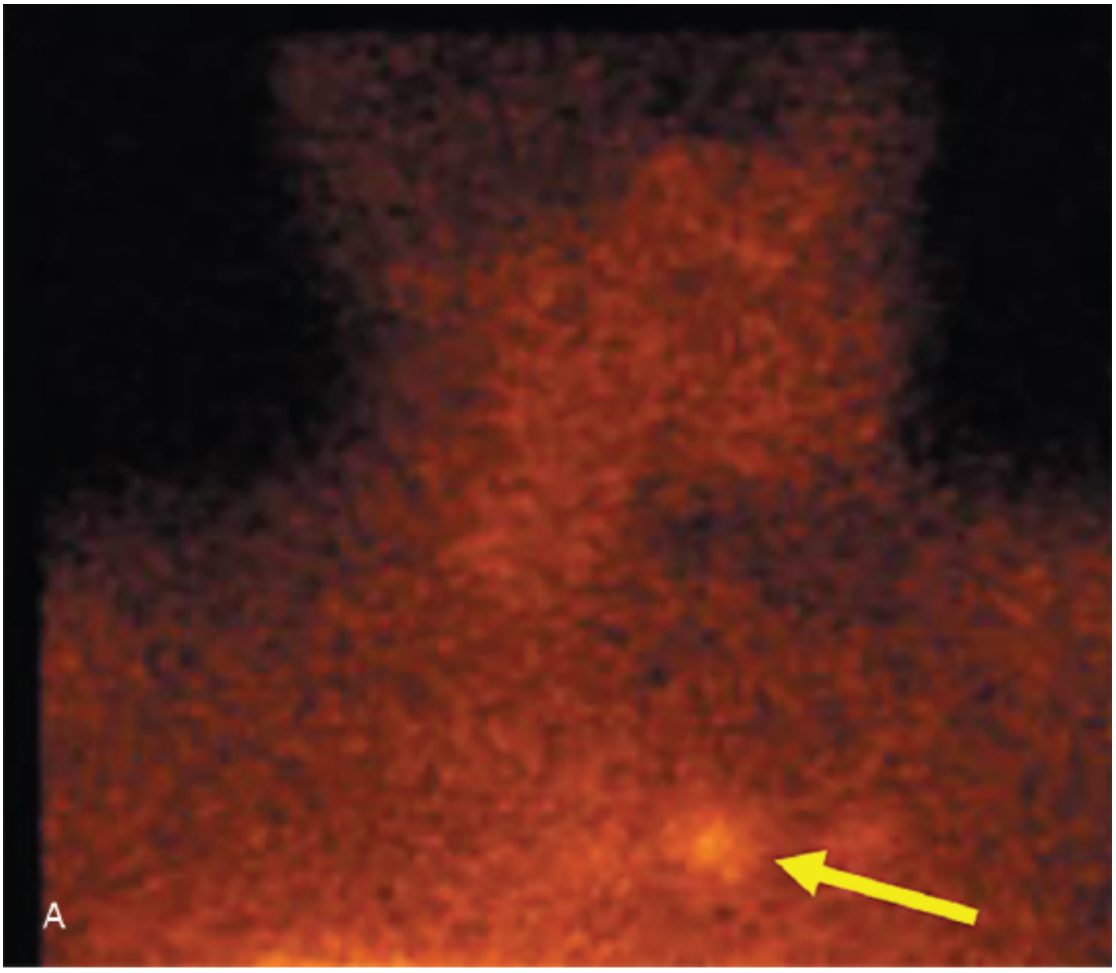
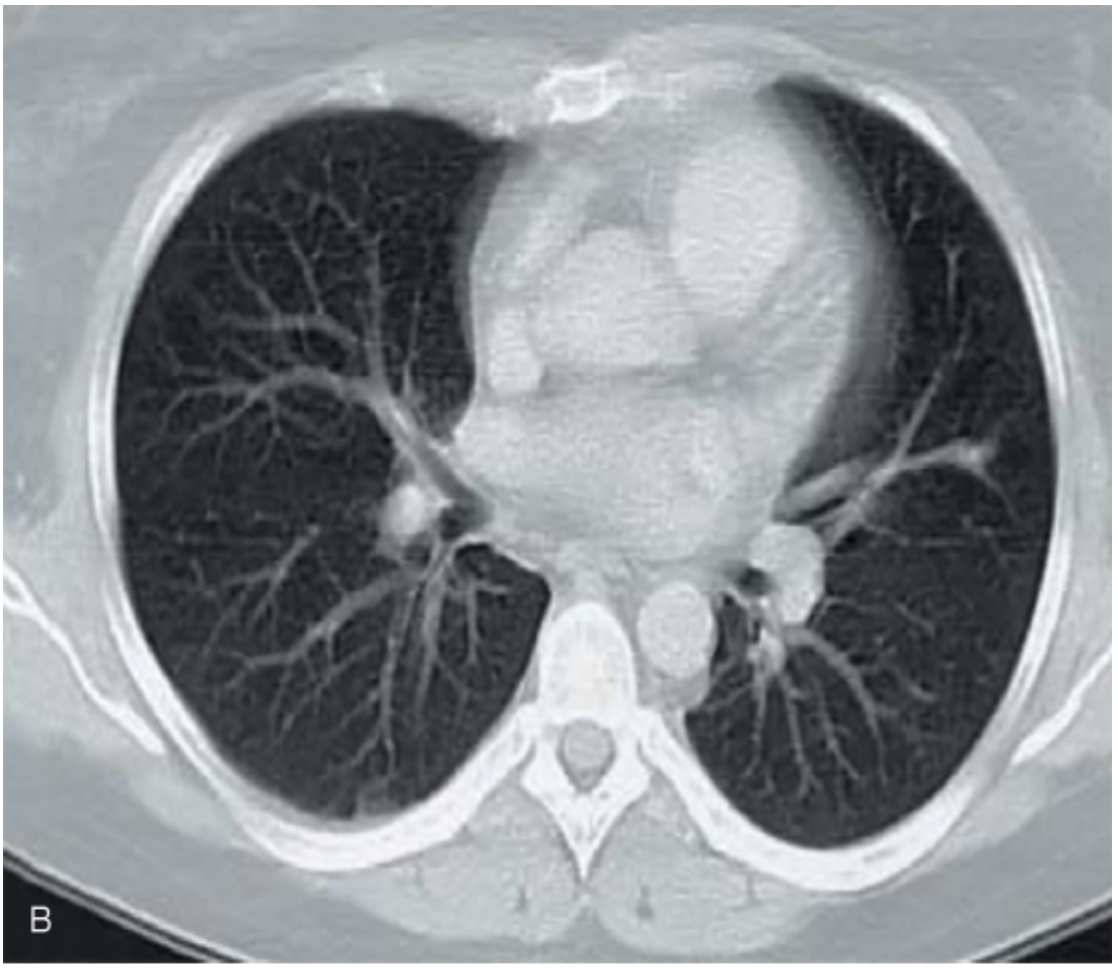


Figura 40.27 Carcinoide tímico secretor de ACTH com 5,6 cm (*círculo*) à tomografia computadorizada, em uma paciente que também apresentava incidentaloma hipofisário com 0,3 cm.





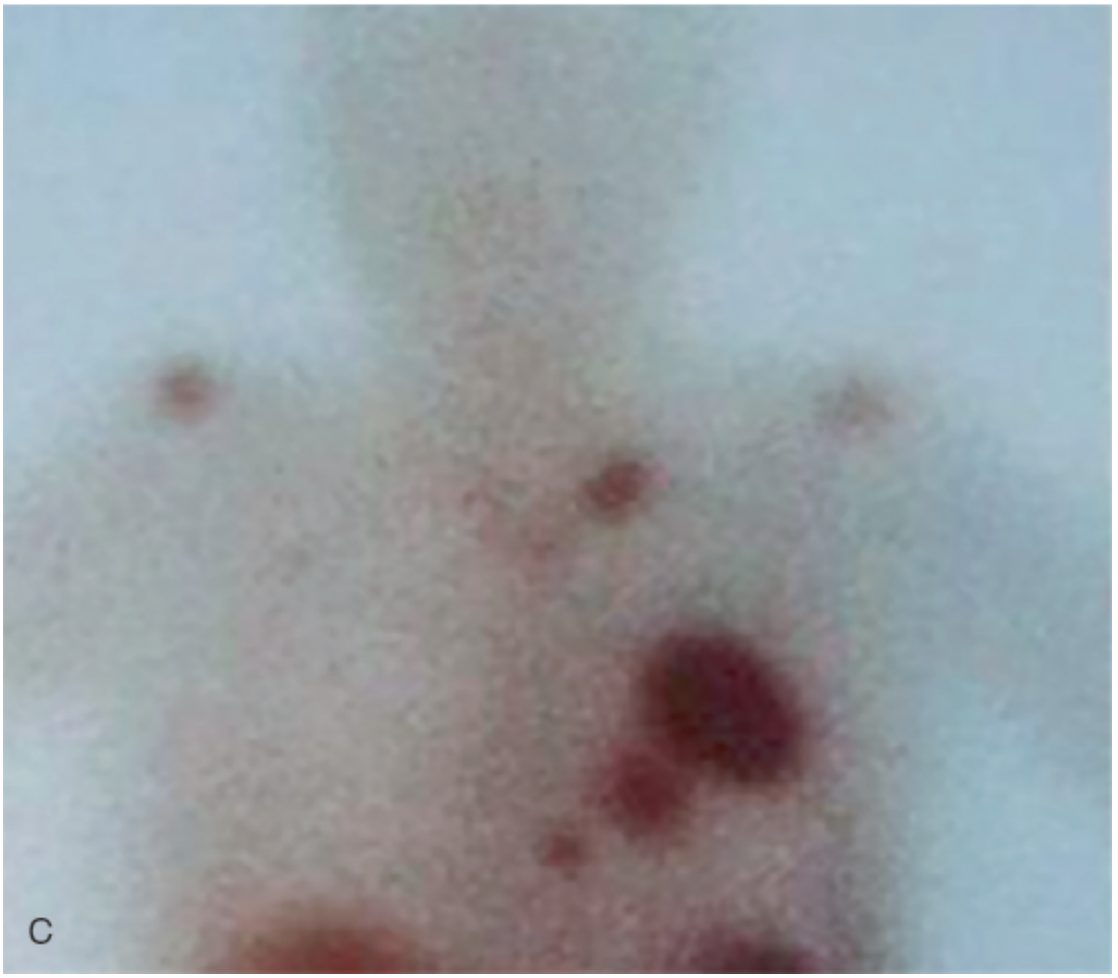


Figura 40.28 A. OctreoScan® revelando carcinoide brônquico (*seta*) não detectado pela tomografia computadorizada (**B**). **C.** As áreas de captação aumentada no terço superior do pulmão esquerdo, nas clavículas e no esterno correspondem

a metástases de tumor carcinoide brônquico.

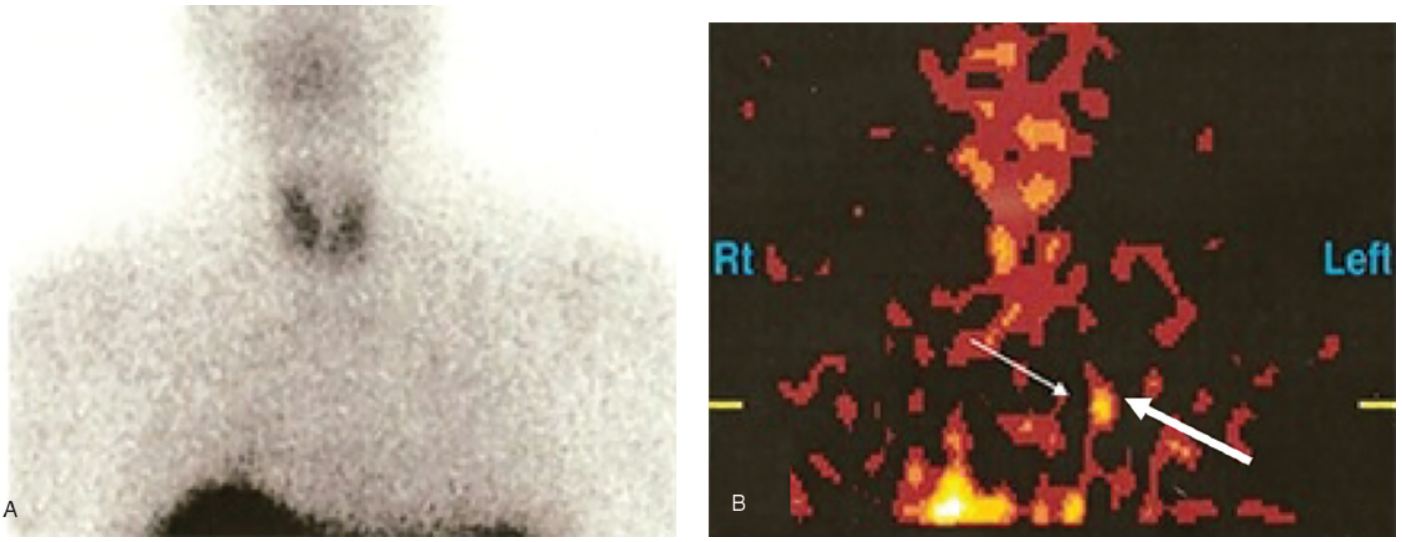


Figura 40.29 Paciente com carcinoide brônquico secretor de ACTH. **A.** Imagem planar do OctreoScan® negativa. **B.** Visualização do tumor (*setas*) na combinação com o SPECT.

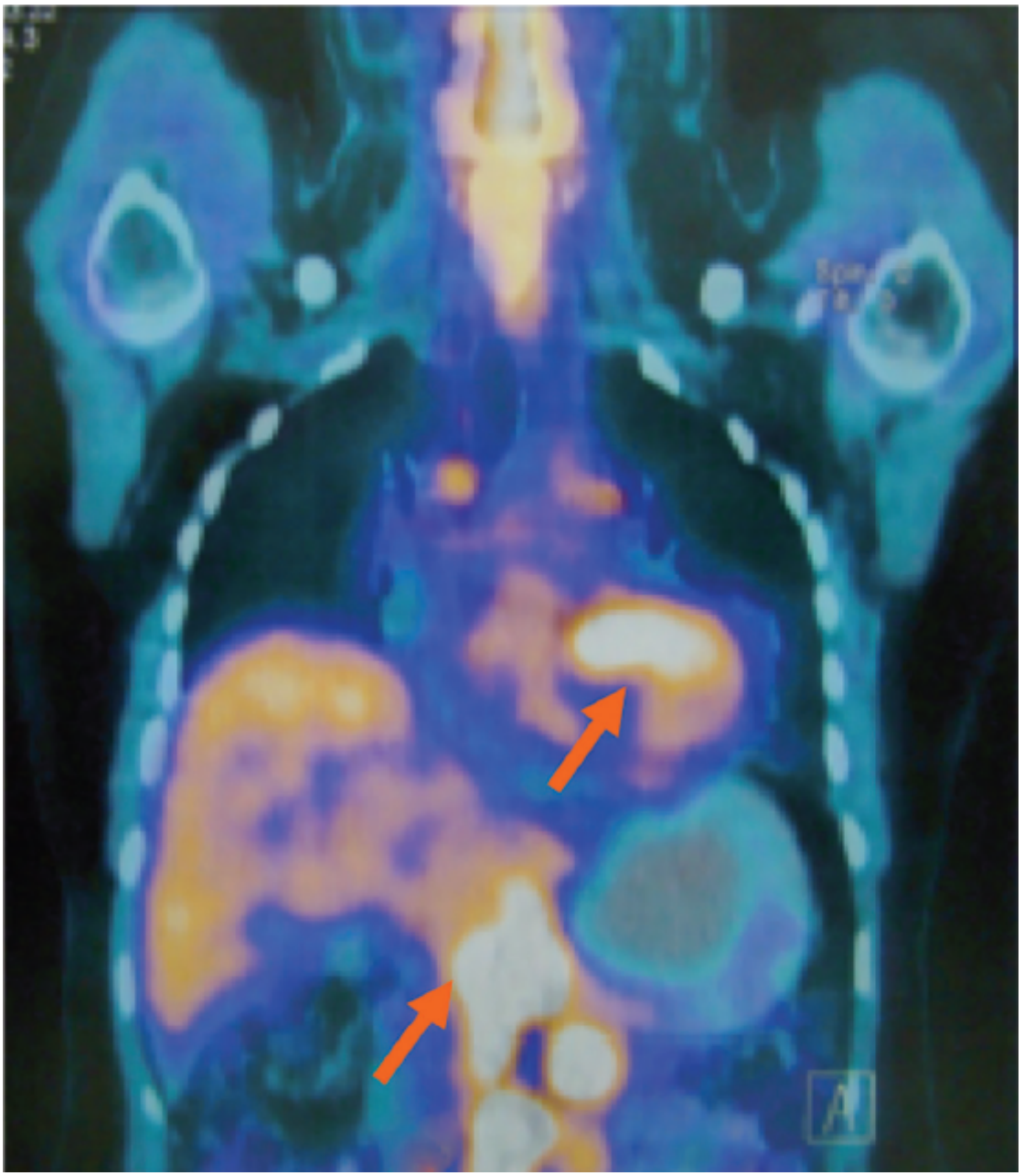


Figura 40.30 ^{18}F-FDG-PET/CT mostrando tumor residual e metástases para linfonodos intra-abdominais (*setas*) em paciente com carcinoide tímico, 6 meses após a retirada do tumor.

Em uma revisão sistemática de 231 casos de SAE, o exame de imagem de maior sensibilidade foi ^{68}Ga-SSTR-PET/CT (81,8%), seguido pela TC (66,2%), F-DOPA-PET/CT (57,1%), FDG-PET/CT (51,7%), RM (51,7%), OctreoScan® (48,9%) e cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) (30,8%).[148] Em outra revisão sistemática mais recente, o ^{68}Ga-SSTR-PET/CT teve sensibilidade global de 64% e sensibilidade de 76,1% nos casos histologicamente confirmados. Houve dois casos de resultados falso-positivos devido a doenças adrenais benignas.[149]

DIAGNÓSTICO DO HIPERCORTISOLISMO SUBCLÍNICO

A melhor forma de rastreamento do HCSC, também chamado secreção autônoma de cortisol (SAC), é o teste de supressão com 1 mg de dexametasona (1 mg-DST).[150,151] Um valor do cortisol sérico (CS) ≤ 1,8 µg/dℓ praticamente descarta o diagnóstico (sensibilidade > 95%) e níveis > 5 µg/dℓ são altamente sugestivos (especificidade > 95%).[151] Testes alternativos de rastreamento são as medições do UFC ou do cortisol salivar no final da noite (LNSC), porém eles costumam elevar-se mais tardiamente, quando é maior a secreção tumoral de cortisol.[151,152] Contudo, a hipercortisolúria pode, excepcionalmente, ser a única anormalidade laboratorial detectável.[153]

A diretriz de 2016 da European Society of Endocrinology (ESE) sobre incidentalomas adrenais sugeriu os seguintes critérios de acordo com o valor do CS no 1 mg-DST: ≤1,8 µg/dℓ, *excluída* SAC; > 5 µg/dℓ, SAC; entre 1,9 e 5 µg/dℓ, *possível* SAC.[150]

DIFERENCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DE CUSHING E ESTADOS DE PSEUDO-CUSHING

Alguns exames laboratoriais têm sido propostos para ajudar na diferenciação entre SC e EPC (Quadro 40.13), porém nenhum deles tem acurácia de 100%.[154] Assim, o ideal é empregarem-se dois ou mais testes. Atualmente, temos dado preferência ao UFC, ao LNSC e ao teste da desmopressina.

Na SC e nos EPC, existe uma grande superposição nos valores de UFC, LNSC e CS à meia-noite (MNC).[33,60] No entanto, níveis do UFC acima de quatro vezes o LSN,[33,107] bem como valores do LNSC > 350 ng/dℓ,[86] são altamente indicativos do diagnóstico de SC em indivíduos com hipercortisolismo. Em 3 estudos nos quais se utilizaram diferentes pontos de corte, a sensibilidade e a especificidade do LNSC situaram-se em 92 a 100% e 83 a 100%, respectivamente.[97-99] Especificidade de 100% foi obtida com níveis ≥ 550 ng/dℓ (normal, < 100).[60,154] A dosagem do MNC pode também ser útil. Em um estudo, observou-se que níveis do MNC ≥ 7,5 µg/dℓ apresentaram elevadas sensibilidade (94%) e especificidade (100%) na distinção entre SC e EPC (depressão e etilismo).[103,154] Em outro estudo, o ponto de corte de 9,3 µg/dℓ propiciou sensibilidade e especificidade de 100%.[103]

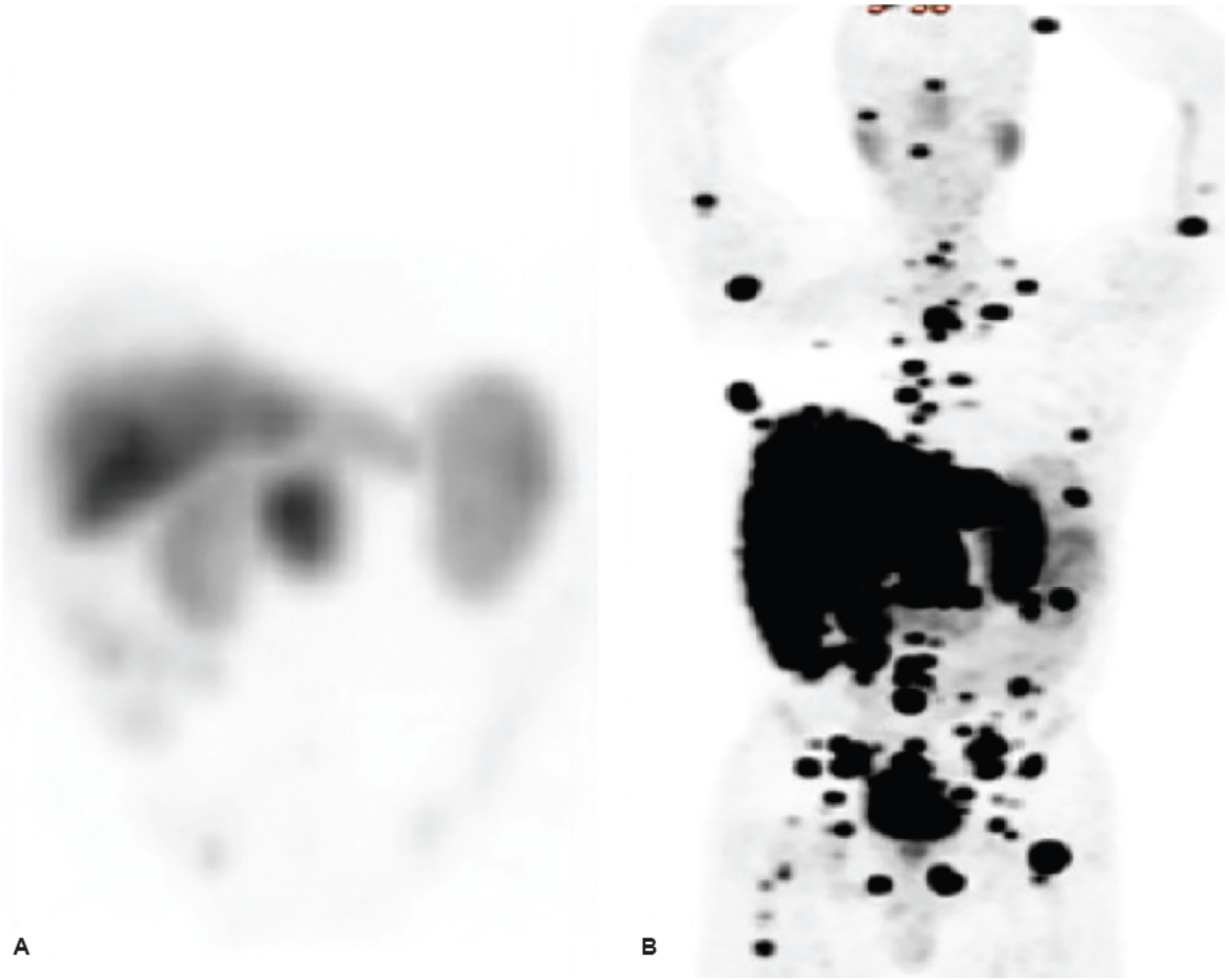


Figura 40.31 Comparação entre o OctreoScan® (**A**) e o ^{68}Ga-DOTATATE-PET/CT (**B**) em um paciente com tumor neuroendócrino e múltiplas metástases.

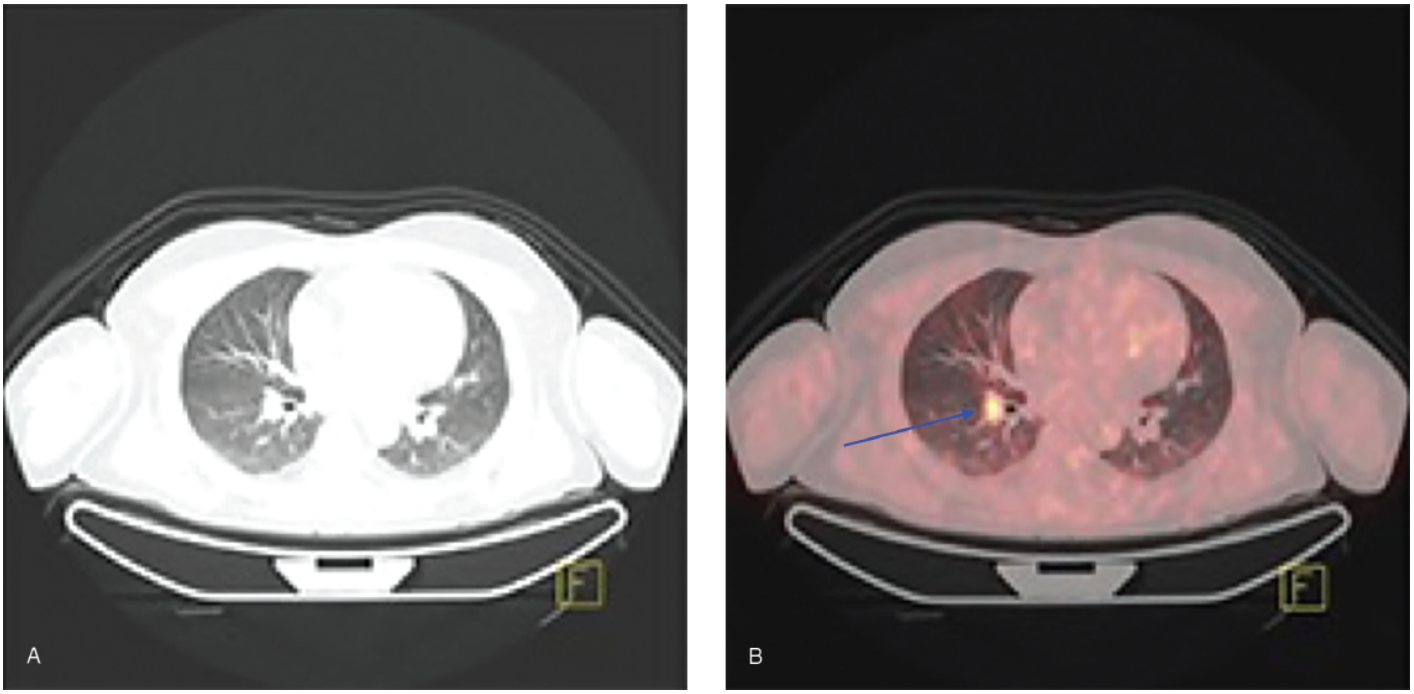


Figura 40.32 Tumor carcinoide brônquico no lobo inferior do pulmão direito (setas) não visualizado pela TC (**A**) e o OctreosScan® mas detectado pelo [^{68}Ga]-DOTATATE-PET/CT (**B**).

O teste da desmopressina também representa uma importante ferramenta na diferenciação entre DC e EPC (particularmente depressão, etilismo e obesidade mórbida), a despeito da utilização de protocolos. Nesse cenário, em dois estudos,[125,154] um pico de ACTH ≥ 27 pg/mℓ, 30 minutos após administração da desmopressina, representou sensibilidade de 81,5 a 90%, especificidade de 90 a 96,7% e acurácia de 85 a 94%. Mais recentemente, Rollin et al.[127]elegantemente mostraram que os critérios mais acurados na distinção entre SC e EPC foram um pico de ACTH ≥ 71,8 pg/mℓ (sensibilidade de 90,8% e especificidade de 94,6%) ou incremento no ACTH ≥ 37 pg/mℓ, em relação ao valor basal (sensibilidade de 88% e especificidade de 96,4%).

O grande entusiasmo inicial com a combinação do teste dexametasona-CRH (DEX-CRH) na diferenciação entre DC e EPC não foi respaldado em estudos mais recentes.[8] Quando combinados os dados de todos os estudos, a especificidade do 2 mg-DST foi de 79%, contra 70% com DEX-CRH. A sensibilidade foi também similar (96% *versus* 98%).[8]

Na suspeita de EPC induzidos pelo álcool, a determinação do nível sanguíneo de etanol pode ser válida.[12] Além disso, pode-se hospitalizar os pacientes e dosar o CS da meia-noite após 5 dias. Caso ele seja indetectável, a SC fica efetivamente excluída do diagnóstico.[12,156,157]Conforme mencionado, muitas vezes é necessário afastar ou tratar o suposto fator indutor do EPC (p. ex., abstinência alcoólica ou uso de antidepressivos) para que se confirme um diagnóstico.[12,60,157] Nesse contexto, pode ser necessário um período de cerca de 2 a 4 meses de abstinência etílica para que o eixo HHA retorne ao estado normal.[12,33,69]

RESUMO DA INVESTIGAÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO E O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SÍNDROME DE CUSHING

No Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, em Recife, tem-se dado preferência ao 1 mg-DST e ao LNSC como rastreamento inicial para a SC endógena. Se o valor do CS no 1 mg-DST for < 1,8 µg/dℓ, na manhã seguinte às 8 h, e o LNSC for normal em duas amostras (separadas em 24 a 48 horas), praticamente descarta-se o diagnóstico de SC (exceto nos casos de hipercortisolismo cíclico). O achado de CS > 1,8 µg/dℓ e elevação do LNSC duas vezes acima do LSN confirmam o hipercortisolismo. Como alternativa ao LNSC, utiliza-se a dosagem do UFC, mais sujeito a resultados falso-negativos e falso-positivos. Valores além de 4 vezes o LSN são, contudo, patognomônicos da SC. A dosagem do UFC parece ser mais atraente em pacientes com o quadro clínico muito característico, indicativo de hipercortisolismo intenso, já que, nessa situação, o UFC está, em geral, elevado. Em contrapartida, em casos de hipercortisolismo leve a moderado ou hipercortisolismo cíclico, o UFC pode estar normal. Atualmente, tem-se reservado o 2 mg-DST, sobretudo, aos casos de resultados discordantes ou minimamente alterados com outros testes de rastreamento (Figura 40.33).

Uma vez confirmada a SC endógena, mede-se o ACTH em duas ocasiões e, estando ele suprimido, parte-se para a investigação de doença adrenal pela TC de abdome. Evidenciando-se o tumor, indica-se a adrenalectomia (Figura 40.34). Nos casos de SC ACTH-dependente, utiliza-se a associação de teste de supressão noturna a 8 mg de DMS ao teste da desmopressina, complementada pela RM da sela túrcica. Resposta positiva no teste de estímulo com desmopressina e no HDDST, associada a uma imagem inequívoca de um adenoma hipofisário > 6 mm, praticamente confirma o diagnóstico de DC, com indicação para cirurgia transesfenoidal. Na ausência desses achados, está indicado o BIPSS (ver Figura 40.34).

Quadro 40.13 Principais parâmetros na diferenciação entre doença de Cushing e estados de pseudo-Cushing.

Parâmetro	Doença de Cushing	Estados de pseudo-Cushing
Cortisol sérico às 8h ≤ 1,8 µg/dℓ no 1 mg-DST	Excepcionalmente encontrado	Observado em até 42%
Cortisol sérico às 8h ≤ 1,8 µg/dℓ no 2 mg-DST	Ausente (em 98%)	Presente (em até 74%)
Cortisol sérico após 2 mg-DST + CRH	> 1,4 µg/dℓ (em 98%)	> 1,4 µg/dℓ (em 30%)
Cortisol sérico à meia-noite	≥ 7,5 µg/dℓ (em 96%)	≥ 7,5 µg/dℓ (em 0%)

	≥ 9,3 µg/dℓ (em 100%)	≥ 9,3 µg/dℓ (em 0%)
Elevação do UFC e do LNSC	Sim	Sim
UFC > 4 vezes o limite superior da normalidade	Sim	Não
LNSC ≥ 550 ng/dℓ	Sim	Não
Aumento do ACTH > 27 pg/mℓ, 30 min após desmopressina	Presente (em 81,5 a 90%)	Ausente (em 90 a 96,7%)
Pico do ACTH ≥ 72 pg/mℓ após desmopressina	Presente (em 91%)	Ausente (em 94,6%)
Aumento do ACTH ≥ 37 pg/mℓ após desmopressina	Presente (em 88%)	Ausente (em 96,4%)

1 mg-DST: teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona; 2 mg-DST: teste de supressão com 2 mg de dexametasona; LNSC: cortisol salivar no final da noite; UFC: cortisol livre urinário. Adaptado de Newell-Price et al., 1998;[12] Vilar et al., 2007;[33] Scaroni et al., 2020;[60] Castro e Moreira, 2007;[86] Rollin et al., 2015;[127] Alwani et al., 2014.[155]

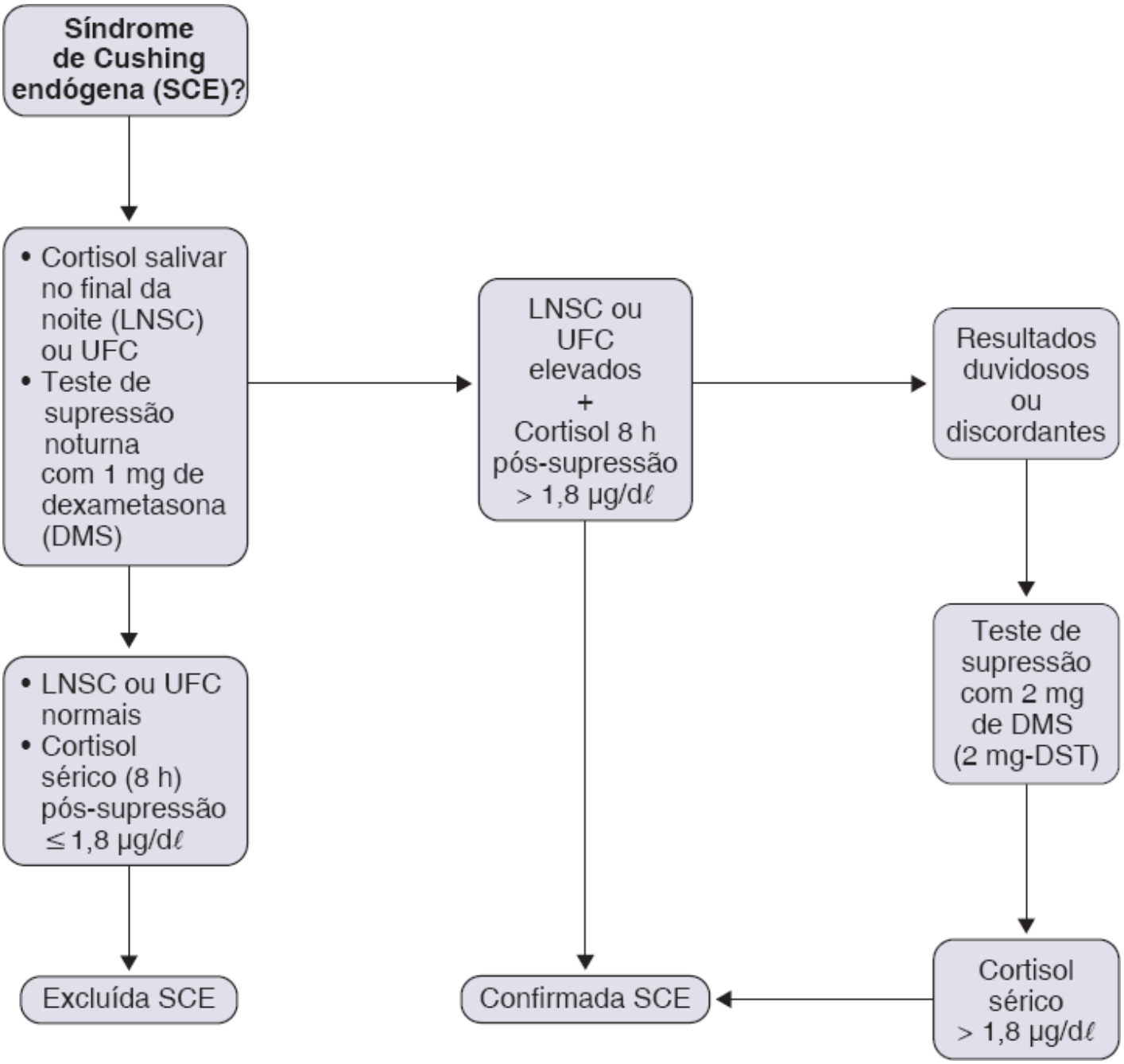


Figura 40.33 Algoritmo sugerido pelos autores para a confirmação da síndrome de Cushing endógena. Níveis do cortisol salivar no final da noite (LNSC) ≥ 550 ng/dℓ ou do cortisol livre urinário (UFC) além de 4 vezes o limite superior da normalidade praticamente apenas são encontrados na síndrome de Cushing endógena. Ambos os parâmetros devem ser preferencialmente dosados por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS). *ACTH > 20 pg/mℓ.

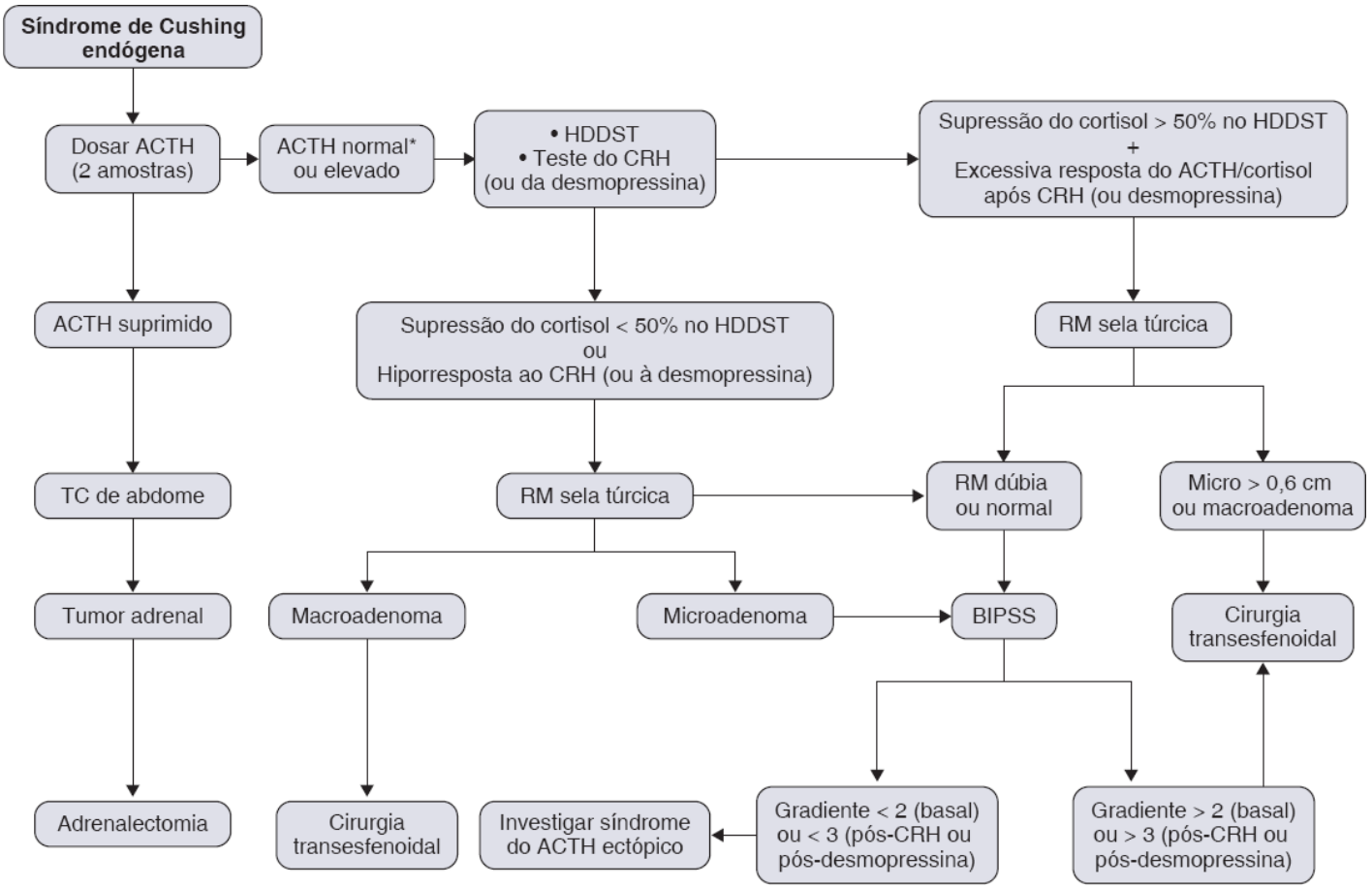


Figura 40.34 Algoritmo sugerido pelos autores no manejo da síndrome de Cushing endógena. HDDST: teste de supressão com dose alta de dexametasona; BIPSS: cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

▸ Resumo

A síndrome de Cushing (SC) pode ser endógena ou, mais comumente, exógena, a qual resulta do uso crônico de glicocorticoides, seja qual for a via de administração. A SC endógena tem como principal etiologia a doença de Cushing (DC), presente em 61 a 66% dos casos, seguida pelas doenças adrenais (16 a 32%) e pela síndrome do ACTH ectópico (SAE), correspondente a 5 a 10% dos casos. A avaliação diagnóstica da SC endógena representa um grande desafio. Inicialmente deve-se confirmar o hipercortisolismo e, somente depois disso, procurar identificar sua etiologia. Os exames de rastreamento para SC são o teste de supressão com 1 mg de dexametasona (DMS), a dosagem do cortisol livre urinário e a medida do cortisol salivar no final da noite. Na definição da etiologia da SC, o exame inicial a ser solicitado é a mensuração do ACTH plasmático. Valores suprimidos (< 10 pg/mℓ) apontam para patologias adrenais (SC não ACTH-dependente). Na DC, o ACTH encontra-se normal ou elevado em cerca de 40 a 60% dos casos, e na SAE geralmente está elevado, embora possa estar normal. Testes dinâmicos não invasivos (supressão com 8 mg de DMS, CRH e desmopressina), o cateterismo bilateral do seio petroso inferior e os exames de imagem (ressonância magnética [RM] da sela túrcica, RM ou tomografia computadorizada toracoabdominais, cintilografia com pentetreotide e 18-FDG-PET/CT) possibilitam a distinção entre DC e SAE em quase todos os casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2015; 386:913-27.
2. Bansal V, El Asmar N, Selman WR et al. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. Neurosurg Focus. 2015; 38:E4.
3. Machado MC, Fragoso MC, Moreira AC et al. Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. Arch Endocrinol Metab. 2016; 60:267-86.
4. Valassi E, Santos A, Yaneva M et al.; the ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2011; 165:383-92.

5. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: may be not so uncommon of an endocrine disease. J Am Board Fam Med. 2012; 25:199-208.
6. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M et al. Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:135-49.
7. Nishioka H, Yamada S. Cushing's disease. J Clin Med. 2019; 8:1951.
8. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018; 47:259-273.
9. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's syndrome: where and how to find it. Front Horm Res. 2016;46:15-27.
10. Vilar L, Vilar C, Albuquerque JL et al. Endogenous Cushing's syndrome: clinical and biochemical features in a large cohort of patients. Endocrine Abstracts. 2017; 49:EP899.
11. Invitti C, Giraldi FP, de Martin M et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study group of the Italian Society of Endocrinology on the pathophysiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:440-8.
12. Newell-Price J, Trainer P, Besser GM et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev. 1998; 19:647-72.
13. Storr HL, Isidori AM, Monson JP et al. Prepubertal Cushing's disease is more common in males, but there is no increase in severity at diagnosis. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:3345-51.
14. Rix M, Hertel NT, Nielsen FC et al. Cushing's disease in childhood as the first manifestation of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. Eur J Endocrinol. 2004; 151:709-15.
15. Theodoropoulou M, Reincke M, Fassnacht M et al. ACTH decoding the genetic basis of Cushing's disease: USP8 in the spotlight. Eur J Endocrinol. 2015; 173:M73-83.
16. Perez-Rivas LG, Theodoropoulou M, Ferraù F et al. The gene of the ubiquitin-specific protease 8 is frequently mutated in adenomas causing Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E997-1004.
17. Wajchenberg BL, Mendonça BB, Liberman B et al. Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocr Rev. 1994; 15:752-87.
18. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2010; 11:117-26.
19. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. Eur J Endocrinol. 2006; 155:725-33.
20. More J, Young J, Reznik Y et al. Ectopic ACTH syndrome in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1213-22.
21. Kenchaiah M, Hyer S. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH from bronchial carcinoid: a case report and review. Case Rep Endocrinol. 2012; 2012:215038.
22. Ballav C, Naziat A, Mihai R et al. Mini-review: pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. Endocrine. 2012; 42:69-73.
23. Choi HS, Kim MJ, Moon CH et al. Medullary thyroid carcinoma with ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocrinol Metab (Seoul). 2014; 29:96-100.
24. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L et al. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2015; 39:374-82.
25. Witek P, Witek J, Zieliński G et al. Ectopic Cushing's syndrome in light of modern diagnostic techniques and treatment options. Neuro Endocrinol Lett. 2015; 36:201-8.
26. Silye R, Rieger R, Topakian R et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion by oncocytic thyroid nodule. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:39-40.
27. Becker M, Aron CD. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994; 23:585-606.
28. Fountas A, Giotaki Z, Ligkros N et al. Cushing's syndrome due to CRH and ACTH co-secreting pancreatic tumor – presentation of a new case focusing on diagnostic pitfalls. Endocr Pathol. 2015; 26:239-42.
29. Voyadzis JM, Guttman-Bauman I, Santi M et al. Hypothalamic hamartoma secreting corticotropin-releasing hormone. Case report. J Neurosurg. 2004; 100(Suppl 2):212-6.
30. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E et al. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. Hormones (Athens). 2008; 7:259-62.
31. Bayraktar F, Kebapcilar L, Kocdor MA et al. Cushing's syndrome due to ectopic CRH secretion by adrenal pheochromocytoma accompanied by renal infarction. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006; 114:444-7.
32. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R et al. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2010; 5:56.
33. Vilar L, Freitas MC, Faria M et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2007; 51:1207-16.
34. Bourdeau I, Lampron A, Costa MH et al. Adrenocorticotropic hormone-independent Cushing's syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007; 14:219-25.
35. Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P et al. Adrenal imaging: a comprehensive review. Radiol Clin North Am. 2012; 50:219-43.
36. Goh G, Scholl UI, Healy JM et al. Recurrent activating mutation in PRKACA in cortisol-producing adrenal tumors. Nat Genet. 2014; 46:613-7.
37. Bertherat J, Groussin L, Sandrini F et al. Molecular and functional analysis of PRKAR1A and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. Cancer Res. 2003; 63:5308-19.
38. Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. N Engl J Med. 2014; 370:1019-28.
39. Horvath A, Stratakis C. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and Cushing's syndrome. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2007; 51:1238-44.
40. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. Eur J Endocrinol. 2015; 173:M85-97.

41. Poukoulidou T, Maiter D, Bertherat J et al. A rare case of familial Cushing's syndrome with a common presentation of weight gain due to a mutation of the PRKAR1A gene causing isolated primary pigmented nodular adrenocortical disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 27:1005-9.
42. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2015; 173:M45-60.
43. Mazzuco TL, Chabre O, Feige JJ et al. Aberrant GPCR expression is a sufficient genetic event to trigger adrenocortical tumorigenesis. Mol Cell Endocrinol. 2007; 265-6:23-8.
44. Fragoso MC, Alencar GA, Lerario AM et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. J Endocrinol. 2015; 224:R31-43.
45. De Venanzi A, Alencar GA, Bourdeau I et al. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21:177-84.
46. Weidmann RA, Crespigio J, Ludwig NG et al. Tumores e hiperplasias adrenocorticais: identificação de possíveis doenças hereditárias. Rev Soc Bras Clin Med. 2015; 13:282-8.
47. Li J, Yang CH. Diagnosis and treatment of adrenocorticotrophic hormone-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: a report of 23 cases in a single center. Exp Ther Med. 2015; 9:507-12.
48. Mazzuco TL, Thomas M, Martinie M et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1452-62.
49. Mazzuco TL, Chaffanjon P, Martinie M et al. Adrenal Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: prediction of the efficacy of beta-blockade therapy and interest of unilateral adrenalectomy. Endocr J. 2009; 56:867-77.
50. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:4417-24.
51. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1508-15.
52. Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary bimorphic adrenocortical disease: cause of hypercortisolism in McCune-Albright syndrome. Am J Surg Pathol. 2011; 35:1311-26.
53. Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. (Eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2015 Feb 26.
54. Paris F, Philibert P, Lumbroso S et al. Isolated Cushing's syndrome: an unusual presentation of McCune-Albright syndrome in the neonatal period. Horm Res. 2009; 72:315-9.
55. Ayala AR, Basaria S, Udelsman R et al. Corticotropin-independent Cushing's syndrome caused by an ectopic adrenal adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2903-6.
56. Jain SH, Sadow PM, Nosé V et al. A patient with ectopic cortisol production derived from malignant testicular masses. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4:695-700.
57. Lack EE. Tumors of the adrenal glands and extra-adrenal paraganglia. In: Armed Forces Institutes of Pathology (U.S.) (Ed.). Atlas of tumor pathology, 3rd series, fasc. 19. Washington DC: U.S. Government Printing Office; 1997. pp. 33-46.
58. Marieb NJ, Spangler S, Kashgarian M. Cushing's syndrome secondary to ectopic cortisol production by an ovarian carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 57:737-40.
59. Kumar M, Kumar V, Talukdar B et al. Cushing syndrome in an infant due to cortisol secreting adrenal pheochromocytoma: a rare association. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010; 23:621-5.
60. Scaroni C, Albiger NME, Palmieri S et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. Endocr Connect. 2020; 9:R1-R13.
61. Dackis C, Stuckey R, Gold M, Pottash A. Dexamethasone suppression testing of depressed alcoholics. Alcohol Clin Exp Res. 1986; 10:59-60.
62. Lamberts SWJ, Klijn JGM, de Jong FH et al. Hormone secretion in alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome: differential diagnosis with Cushing's disease. JAMA. 1979; 242:1640-3.
63. Bernecker C, West TB, Mansmann G et al. Hypercortisolism caused by ritonavir associated inhibition of CYP 3A4 under inhalative glucocorticoid therapy. 2 case reports and a review of the literature. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012; 120:125-7.
64. Hervas R, Cepeda C, Pulido F. Cushing's syndrome secondary to megestrol acetate in a patient with AIDS. Med Clin (Barc). 2004; 122:638-9.
65. Pineyro MM, Redes L, De Mattos S et al. Factitious Cushing's syndrome: a diagnosis to consider when evaluating hypercortisolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:129.
66. Albiger NME, Scaroni CM, Mantero F. Cyclic Cushing's syndrome: an overview. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2007; 51:1253-60.
67. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. Eur J Endocrinol. 2007; 157:245-54.
68. Chiodini I. Clinical review: diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1223-36.
69. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004; 25:309-40.
70. Vilar L, Freitas M da C, Canadas V et al. Adrenal incidentalomas: diagnostic evaluation and long-term follow-up. Endocr Pract. 2008; 14:269-78.
71. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F et al. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? Eur J Endocrinol. 2015; 173:M61-71.
72. Vilar L, Freitas MC, Lima LH et al. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. Arq Bras Endocr Metab. 2007; 51:1293-302.
73. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:3077-83.
74. Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MC. Management of endocrine disease: management of pregnant patients with Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2015; 173:R85-91.
75. Shah NS, Lila A. Childhood Cushing disease: a challenge in diagnosis and management. Horm Res Paediatr. 2011; 76(Suppl 1):65-70.
76. Chan LF, Storr HL, Grossman AB et al. Pediatric Cushing's syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2007; 51:1261-71.

77. Matarazzo P, Tuli G, Tessaris D et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion in a 3-year-old child. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011; 24:219-22.
78. Grunewald TG, von Luettichau I, Welsch U et al. First report of ectopic ACTH syndrome and PTHrP-induced hypercalcemia due to a hepatoblastoma in a child. Eur J Endocrinol. 2010; 162:813-8.
79. El Zein M, Vali R, Charron M et al. Neuroendocrine tumor in liver with positive ACTH receptor: a case report. J Pediatr Hematol Oncol. 2014; 36:e1-4.
80. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1526-40.
81. Vilar L, Naves LA, Freitas MC et al. Endogenous Cushing's syndrome: clinical and laboratorial features in 73 cases. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:566-74.
82. Koch CA, Tsigos C, Patronas NJ et al. Cushing's disease presenting with avascular necrosis of the hip: an orthopedic emergency. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:3010-2.
83. Tomlinson JW, Draper N, Mackie J et al. Absence of cushingoid phenotype in a patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:57-62.
84. Coelho MC, Santos CV, Vieira Neto L et al. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. Eur J Endocrinol. 2015; 173:M11-21.
85. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2015; 173:M133-57.
86. Castro M, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51:1191-8.
87. Miller J, Crapo L. The biochemical diagnosis of hypercortisolism. Endocrinologist. 1994; 4:7-16.
88. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome-recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. Ann Clin Biochem. 1997; 34:222-9.
89. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2006; 367:1605-17.
90. Vilar L, Freitas MC, Canadas V et al. Comportamento dos testes de supressão com doses baixas de dexametasona (LDDST) na obesidade e na síndrome de Cushing. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2002; 46(Suppl 1):S493.
91. Newell-Price J, Trainer P, Perry L et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43:545-50.
92. Nieman L. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test for the diagnosis of Cushing's syndrome: what have we learned in 14 years? J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:2876-8 (Editorial).
93. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5593-602.
94. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, de Martin M et al. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4123-9.
95. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005; 34:385-402.
96. Alexandraki KI, Grossman AB. Is urinary free cortisol of value in the diagnosis of Cushing's syndrome? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011; 18:259-63.
97. Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. Pituitary. 2012; 15:64-70.
98. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4:344-50.
99. Raff H. Cushing syndrome: update on testing. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:43-50.
100. Kivlighan KT, Granger DA, Schwartz EB et al. Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. Horm Behav. 2004; 46:39-46.
101. Raff H. Salivary cortisol: an useful measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome and the evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocrinologist. 2000; 10:9-17.
102. Liu H, Bravata DM, Cabaccan J et al. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63:642-9.
103. Martin NM, Dhillo WS, Banerjee A et al. Comparison of the dexame-thasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2582-6.
104. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr et al. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:1163-7.
105. Reimondo G, Allasino B, Bovio S et al. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2005;153:803-9.
106. Yanovski JA, Cutler GB Jr., Chrousos GP et al. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. JAMA. 1993; 269:2232-8.
107. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. J Physiol. 2015;593:493-506.
108. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005; 34:403-22.
109. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:4955-62.
110. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:371-7.
111. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. Eur J Endocrinol. 2006; 155:725-33.

112. Vilar L, Freitas MC, Naves LA et al. The role of non-invasive dynamic tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest. 2008; 31:1008-13.
113. Bruno OD, Rossi MA, Contreras LN et al. Nocturnal high-dose dexamethasone suppression test in the aetiological diagnosis of Cushing's syndrome. Acta Endocrinol (Copenh).1985; 109:158-62.
114. Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC et al. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. Ann Intern Med. 1986; 104:180-6.
115. Loli P, Vignati F, Grossrubatscher E et al. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:1029-35.
116. Vilar L, Freitas MC, Moura E et al. Doença de Cushing causada por macroadenomas – relato de 7 casos. Arq Brasil Endocrinol Metab. 1996; 40(Suppl 2):S221.
117. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1780-5.
118. Dias R, Storr HL, Perry LA et al. The discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in the investigation of paediatric Cushing's syndrome. Horm Res. 2006; 65:159-62.
119. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77:1308-12.
120. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:1640-5.
121. Ritzel K, Beuschlein F, Berr C et al. ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test. Eur J Endocrinol. 2015; 173:197-204.
122. Rotman-Pikielny P, Patronas N, Papanicolaou DA. Pituitary apoplexy induced by corticotrophin-releasing hormone in a patient with Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 58:545-9.
123. Keyzer Y, René P, Beldjord C et al. Overexpression of vasopressin (V3) and corticotrophin-releasing hormone receptor genes in corticotroph tumours. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 49:475-82.
124. Costenaro F, Rodrigues TC, Rollin GA et al. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Cushing's disease diagnosis and remission. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012; 56:159-67.
125. Tsagarakis S, Vasiliou V, Kokkoris P et al. Assessment of cortisol and ACTH responses to the desmopressin test in patients with Cushing's syndrome and simple obesity. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 51:473-7.
126. Moro M, Putignao P, Losa M et al. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3569-74.
127. Terzolo M, Reimondo G, Ali A et al. The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 54:609-16.
128. Rollin GAF, Costenaro F, Gerchman F et al. Evaluation of the DDAVP test in the diagnosis of Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82:793-800.
129. Kotwal N, Kumar Y, Upreti V et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling using vasopressin. Indian J Endocrinol Metab. 2016; 20:399-403.
130. Swearingen B, Katznelson L, Miller K et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:3752-63.
131. Utz A, Biller BMK. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2007; 51:1329-38.
132. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JDC et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:487-92.
133. Mulligan GB, Faiman C, Gupta M et al. Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the localization of pituitary adenomas in Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77:268-74.
134. Sharma ST, Nieman LK. Is prolactin measurement of value during inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome? J Endocrinol Invest. 2013; 36:1112-6.
135. Miller DL, Doppman JL, Peterman SL et al. Neurologic complications of petrosal sinus sampling. Radiology. 1992; 185:143-74.
136. Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB et al. Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling. AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29:760-5.
137. Seyer H, Honegger J, Schott W et al. Raymond's syndrome following petrosal sinus sampling. Acta Neurochir (Wien). 1994; 131:157-9.
138. Sahdev A, Reznek RH, Evanson J et al. Imaging in Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51:1319-28.
139. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994; 23:511-37.
140. Vilar L, Azevedo MF, Barisic G et al. Pituitary incidentalomas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005; 49:651-6.
141. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26:69-82.
142. Wong KK, Waterfield RT, Marzola MC et al. Contemporary nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. Clin Radiol. 2012; 67:1035-50.
143. Pacak K, Ilias I, Chen C et al. The role of [(18)F]fluorodeoxyglu-cose positron emission tomography and [(111)In]-diethylenetriami-nepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2214-21.
144. Al-Nahhas A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. Clin Med (Lond). 2012;12: 377-80.
145. Tsagarakis S, Christoforaki M, Giannopoulou H et al. A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:4754-8.

146. Tabarin A, Valli N, Chanson P et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:1193-202.
147. Hoegerle S, Altehoefer C, Ghanem N et al. Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. Radiology 2001;220:373-80.
148. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I et al. The clinical impact of [^{68}Ga] DOTATATE PET/CT for the diagnosis and management of ectopic adrenocorticotropic hormone – secreting tumours. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;9:288-94.
149. Isidori AM, Sbardella E, Maria Chiara Zatelli MC et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3231-44.
150. Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M, Fleseriu M. Diagnostic utility of Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in ectopic ACTH-secreting tumors: a systematic literature review and single-center clinical experience. Pituitary. 2019;22:445-55.
151. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175:G1-G34.
152. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011; 164:851-70.
153. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:12-8.
154. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: Current concepts and trends. Hormones. 2014;13:323-37.
155. Dluhy RG, Maher MM, Wu CL. Case 7-2005 – a 59-year-old woman with an incidentally discovered adrenal nodule. N Engl J Med. 2005; 352:1025-32.
156. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH et al. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. Eur J Endocrinol. 2014; 170:477-86.
157. Gatta B, Chabre O, Cortet C et al. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4290-3.
158. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:2681-6.
159. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66:251-7.
160. Besemer F, Pereira AM, Smit JW. Alcohol-induced Cushing syndrome. Hypercortisolism caused by alcohol abuse. Neth J Med. 2011; 69:318-23.
161. Rees LH, Besser GM, Jeffcoate WJ et al. Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Lancet. 1977; 1:726-8.

41

Síndrome de Cushing na Infância

Chelsi Flippo • Margaret F. Keil • Constantine Stratakis

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing endógena é um distúrbio sistêmico raro que resulta na superprodução de cortisol, de forma dependente ou independente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também chamado corticotrofina.[1] A incidência geral da síndrome de Cushing é de aproximadamente dois a cinco novos casos por milhão de pessoas por ano, e aproximadamente 10% dos novos casos a cada ano ocorrem em crianças.[1-3]

Em condições normais de funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é sintetizado no hipotálamo e transportado pelo sistema portal para a hipófise anterior, onde estimula a secreção de ACTH, o qual, por sua vez, estimula o córtex adrenal a secretar cortisol.[2,3] O cortisol inibe a síntese e a secreção de CRH e ACTH em um sistema de regulação de *feedback* negativo (Figura 41.1 A). Na síndrome de Cushing, o eixo HHA perde sua capacidade de autorregulação devido à secreção excessiva de ACTH ou cortisol e à perda da função de *feedback* negativo (Figura 41.1 B). Os testes de diagnóstico aproveitam a regulação rígida do eixo HHA no estado normal e seu distúrbio na síndrome de Cushing para orientar a terapia em direção à causa primária desse distúrbio.[1-3]

ETIOLOGIA

Em crianças, a causa mais comum da síndrome de Cushing (SC) endógena é a produção excessiva de ACTH pela hipófise, conhecida como doença de Cushing. Essa condição é causada por um microadenoma hipofisário (< 1 cm) secretor de ACTH ou, menos frequentemente (cerca de 10% dos casos), por um macroadenoma (diâmetro ≥ 1 cm).[1-3]

A secreção de ACTH nessa doença ocorre de maneira semiautônoma, mantendo parte do *feedback* do eixo HHA. Em crianças acima de 7 anos, a doença de Cushing é responsável por aproximadamente 75% de todos os casos de SC endógena. Os adenomas secretores de ACTH (corticotropinomas) da infância raramente ocorrem em contexto familiar; quando o fazem, podem ser vistos no contexto de neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (MEN-1) e, ainda mais raramente, devido a mutações no gene da proteína de interação do receptor aril-hidrocarboneto (AIP).[4,5] Recentemente, em corticotropinomas adultos e pediátricos, foram identificadas mutações somáticas no gene que codifica a protease específica da ubiquitina 8 (USP8), uma proteína que modula a renovação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR; do inglês, *epidermal growth factor receptor*)[6-8] Tal descoberta permitiu a possibilidade de tratamento direcionado com inibidores de EGFR em um subconjunto de indivíduos portadores dessa mutação.

Em crianças menores de 7 anos de idade, a doença de Cushing ocorre com menos frequência; causas adrenais da SC (adenoma, carcinoma ou hiperplasia bilateral) são a etiologia mais comum. Produção ectópica de ACTH ocorre raramente em crianças e adolescentes. As fontes ectópicas de ACTH incluem carcinoma de pequenas células do pulmão, tumores carcinoides nos brônquios, pâncreas ou timo, neuroblastomas, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma e outros tumores neuroendócrinos, especialmente os do pâncreas e carcinoides do intestino. A produção aumentada de ACTH muito raramente também pode ser o resultado da secreção excessiva de CRH pelo hipotálamo ou por uma fonte ectópica de CRH.[9,10]

A SC independente de ACTH, ou secreção autônoma de cortisol pelas glândulas adrenais, é responsável por aproximadamente 15% de todos os casos de SC na infância.[10-12] Em crianças pequenas, os tumores adrenais unilaterais que se apresentam com SC são frequentemente malignos (mais de 70%), com a maioria dos pacientes com idade inferior a 5 anos, contribuindo assim para o primeiro pico da distribuição bimodal conhecida do câncer adrenal ao longo da vida. Como resultado, há predominância no sexo feminino. Os tumores geralmente ocorrem unilateralmente; no entanto, em 2 a 10% dos pacientes podem ser detectados bilateralmente. Mutações germinativas do *TP53* foram encontradas em mais de 70% dos casos de tumores adrenocorticais em crianças, independentemente de terem ou não outros sinais da síndrome de Li-Fraumeni, pois muitas mutações no *TP53* podem causar apenas adenomas ou carcinomas adrenocorticais.[13,14] Recentemente, a doença adrenal nodular bilateral tem sido reconhecida como uma causa mais frequente do que se pensava anteriormente da SC na infância.[15,16]

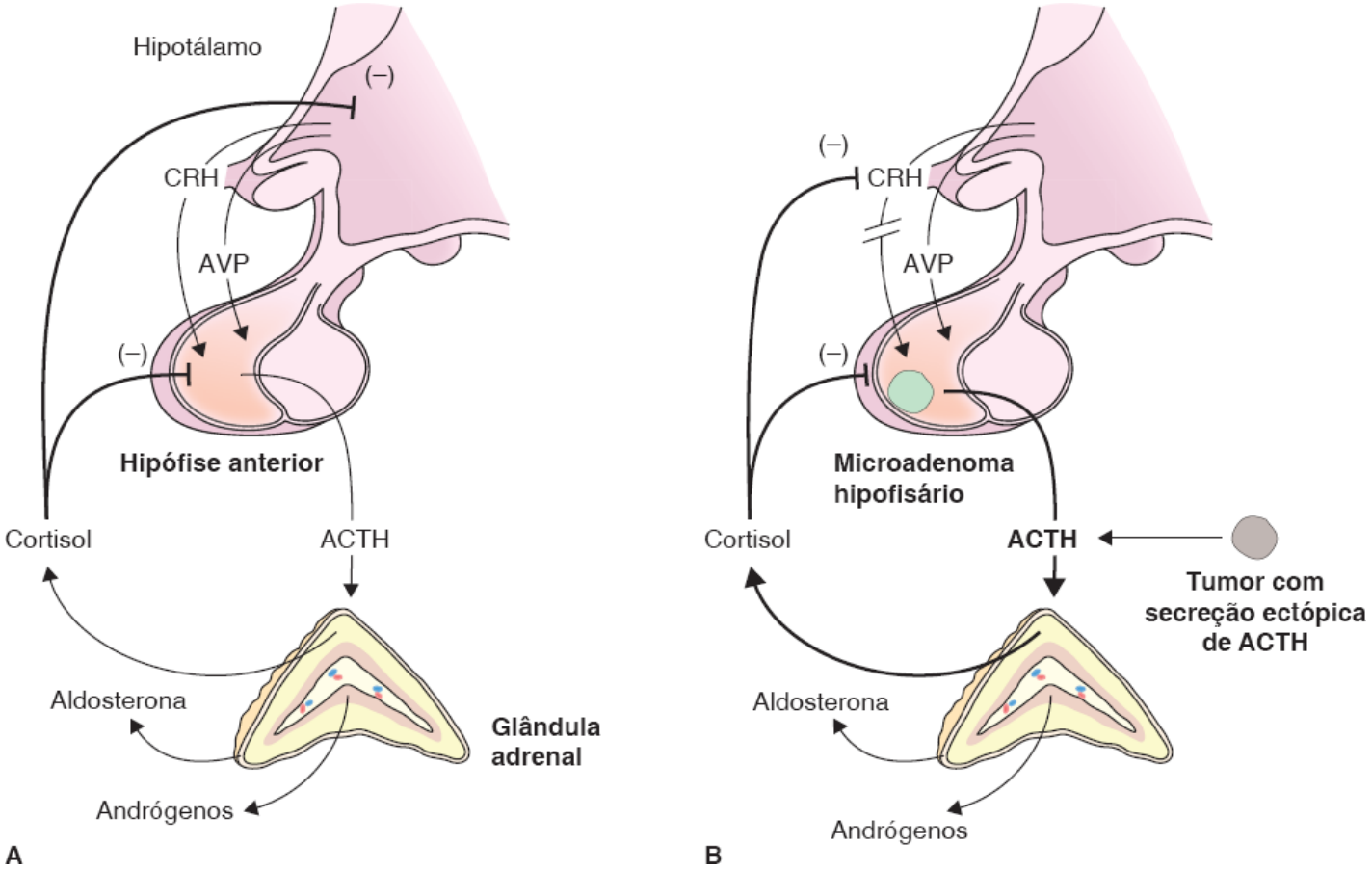


Figura 41.1 A. Regulação fisiológica da secreção de cortisol. **B.** Causas da síndrome de Cushing ACTH-dependente: adenoma hipofisário secretor de ACTH (doença de Cushing) e tumor ectópico secretor de ACTH. A AVP estimula a secreção de ACTH, potencializando o efeito do CRH. As linhas com ponta de seta representam estimulação, enquanto as linhas de ponta romba representam inibição. CRH: hormônio liberador de corticotrofina; AVP: arginina-vasopressina; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina).

A doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD) é um distúrbio genético associado ao complexo de Carney, uma síndrome de múltiplas anormalidades das glândulas endócrinas, lentiginose e mixomas característicos. Na PPNAD, as adrenais são geralmente normais ou pequenas, com vários nódulos pigmentados cercados geralmente (mas nem sempre) por um córtex atrófico. Crianças e adolescentes com PPNAD frequentemente apresentam SC periódica, cíclica ou atípica.[15,17,18] Defeitos na sinalização de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) estão subjacentes à maioria dos tumores e hiperplasia adrenal produtora de cortisol. Adenomas adrenais ou, mais frequentemente, hiperplasia adrenal macronodular bilateral também podem ser observados na síndrome de McCune-Albright (MAS) e na síndrome de Beckwith-Wiedemann.[19-21] Na SC associada à MAS, há uma mutação somática do gene *GNAS1*, levando à ativação da esteroidogênese não dependente de ACTH pelo córtex adrenal. A SC na MAS é rara e geralmente se apresenta precocemente (antes dos 6 meses de idade); curiosamente, algumas crianças com MAS tiveram resolução espontânea de sua SC.[20]

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Na maioria das crianças, o início da SC é bastante insidioso. O déficit estatural associado ao ganho de peso persistente é a apresentação mais comum da SC na infância,[9,10,22] conforme ilustrado em um gráfico de crescimento típico para uma criança acometida (Figura 41.2).

Outros problemas comuns em crianças incluem pletora facial, cefaleia, hipertensão, hirsutismo, amenorreia e atraso no desenvolvimento sexual. Crianças com doença de Cushing (ou outras formas da síndrome dependentes de adrenocorticotrofina) após adrenarca podem apresentar virilização (Figuras 41.3 e 41.4).[10,23-26] Manifestações cutâneas, incluindo acne, estrias violáceas, infecções fúngicas, hematomas e acantose *nigricans* também são comuns.[27]Intolerância à glicose e diabetes melito, fraturas e nefrolitíase também são sintomas associados.[28,29] Todavia, em comparação com pacientes adultos com síndrome de Cushing, distúrbios do sono, fraqueza muscular e problemas de memória são sintomas incomuns em crianças.[1,30-32] A morbidade e a mortalidade são aumentadas na síndrome de Cushing; o diagnóstico precoce está associado a melhores resultados.[33-35]

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

É fundamental que o diagnóstico e a classificação da doença sejam precisos para a adoção de intervenções terapêuticas apropriadas na SC. A história e a avaliação clínicas, principalmente a revisão dos dados de crescimento, são importantes para o diagnóstico inicial da SC. Uma vez estabelecida a hipótese clínica, são necessárias confirmações laboratoriais e, em seguida, a avaliação por imagem é fundamental para o reconhecimento da fonte do hipercortisolismo. Um algoritmo do processo de diagnóstico é apresentado na Figura 41.5.[24] Diretrizes para o diagnóstico da SC em adultos foram publicadas pela Endocrine Society em 2008.[36]

Confirmação do hipercortisolismo

O início da investigação laboratorial da SC consiste em confirmar o hipercortisolismo, que ocorre em nível ambulatorial.[22] Devido à natureza circadiana do cortisol e do ACTH, as medidas aleatórias ou matinais do cortisol e do ACTH não são de grande valor no diagnóstico. Um excelente teste de triagem para hipercortisolismo é uma dosagem do cortisol livre urinário (UFC) em amostra de 24 horas, com pelo menos 2 (preferencialmente 3 ou mais) dias consecutivos de coleta. A creatinina urinária também deve ser medida com a mesma amostra de urina de 24 horas, para garantir a confirmação de função

renal normal.[37] Os resultados do UFC de 24 horas devem ser corrigidos para a área de superfície corporal do paciente por 1,72 m^2, ou se o peso do paciente estiver próximo ao de um paciente adulto (> 45 kg), o intervalo de referência do adulto poderá ser seguido.[10,36,38,39] No entanto, muitas vezes, é difícil obter uma coleta de urina de 24 horas de forma confiável no ambulatório, principalmente na população pediátrica. UFC falsamente alto pode decorrer de estresse físico e emocional, obesidade crônica e grave, gravidez, exercício crônico, depressão, mau controle do diabetes melito, alcoolismo, anorexia, abstinência de estupefacientes, ansiedade, desnutrição e ingestão de água em excesso. Essas condições podem resultar em UFC elevados, compatíveis com o que é denominado hipercortisolismo funcional.[36] Por outro lado, UFC falsamente baixo pode resultar de coleta inadequada, enfatizando a importância de medir a creatinina na urina de 24 horas.[37]

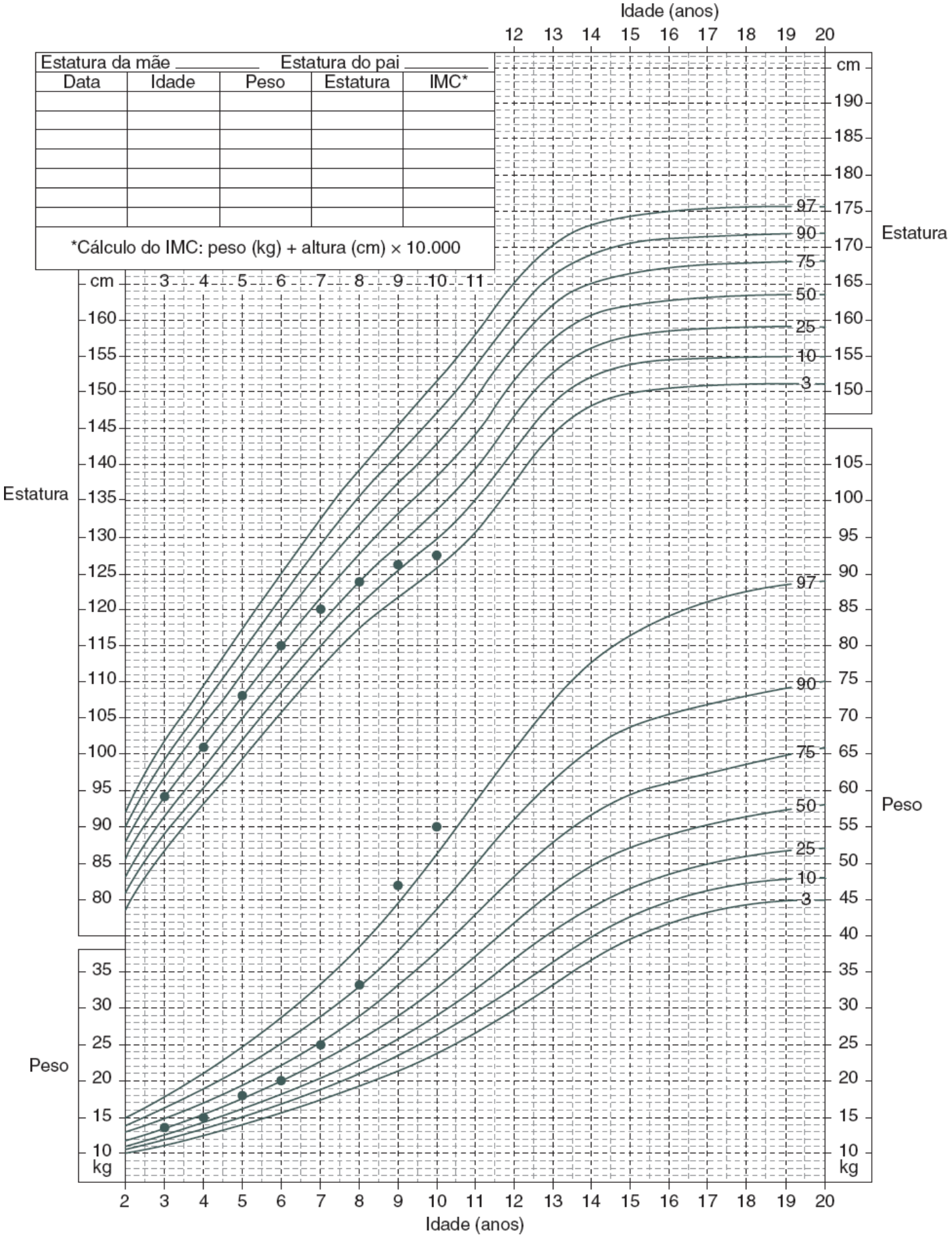


Figura 41.2 Gráfico de crescimento de uma criança com síndrome de Cushing demonstrando desaceleração da taxa de crescimento com concomitante ganho de peso.

Outra forma de rastreamento para o estabelecimento do diagnóstico da SC é um teste de supressão com baixa dose de dexametasona. Tal teste envolve a administração de 1 mg de dexametasona às 23 h (corrigido para o peso em kg de 15 µg/kg, dose máxima de 1 mg) e a medição do nível sérico de cortisol na manhã seguinte às 8 h da manhã. Se o nível sérico de cortisol for superior a 1,8 µg/dℓ, é necessária uma avaliação adicional, com doses mais elevadas de dexametasona.[36] Esse teste tem baixa porcentagem de falso-negativos; no entanto, a porcentagem de falso-positivos é relativamente alta (aproximadamente, 15 a 20%).[25,40,41]

O cortisol salivar é um teste não invasivo que fornece um índice de concentração de cortisol livre, não ligado à proteína de transporte (CBG; do inglês, *cortisol binding globulin*) e pode ser útil para a triagem dos padrões diurnos de cortisol em crianças em acompanhamento ambulatorial. No entanto, vários fatores podem apresentar erros na coleta de amostras (p. ex., dispositivo de coleta, atividade física, ingestão de alimentos, armazenamento inadequado da amostra), além de variações nos tipos de ensaios padronizados para o cortisol salivar.[42] A utilização da cromatografia líquida associada à espectrometria de massas em *tandem* (LC-MS/MS) fornece maior sensibilidade e especificidade do que o radioimunoensaio (RIA) e agora está amplamente disponível em laboratórios clínicos.[43] Deve-se lembrar que os testes de rastreio (supressão noturna com 1 mg de dexametasona, cortisol salivar à meia-noite e UFC) não fazem distinção entre as fontes potenciais de hipercortisolemia.

Figura 41.3 Menino de 7 anos de idade com doença de Cushing e os achados típicos de pletora facial, ganho de peso, crescimento deficiente, estrias e virilização.

Em pacientes acordados, níveis de cortisol sérico à meia-noite > 4,4 µg/dℓ em crianças e > 7,5 µg/dℓ em adultos têm alta sensibilidade e especificidade para a SC.[22,44,45] No entanto, o teste requer hospitalização e só deve ser empregado em pacientes com alta suspeita clínica não confirmada pelos outros testes de rastreamento.

Se as respostas ao teste de supressão noturna de 1 mg de dexametasona, UFC 24 horas, cortisol salivar à meia-noite e/ou cortisol sérico à meia-noite forem normais, o diagnóstico da síndrome de Cushing (SC) pode ser excluído. No entanto, em casos raros de hipersecreção intermitente ou cíclica de cortisol, os testes de rastreamento podem não manifestar resultados anormais quando a doença estiver inativa. Se houver suspeita de SC cíclica, recomenda-se o acompanhamento contínuo do paciente, incluindo monitoramento do crescimento e repetição da dosagem do UFC ou do cortisol salivar à meia-noite diante de retorno dos sintomas.

Se os testes de triagem revelarem resultados limítrofes sugestivos da SC ou se houver alguma dúvida sobre o diagnóstico, podem ser obtidos testes mais sensíveis que distinguem entre hipercortisolismo funcional e SC. Um deles é o teste combinado do CRH ovino e dexametasona (Dex-oCRH).[46] Neste teste, administra-se dexametasona na dose de 0,5 mg (7,5 µg por kg, ajustado para o peso de crianças < 70 kg) a cada 6 horas (começando

com a primeira dose ao meio-dia), por oito doses antes da administração de CRH na manhã seguinte. As concentrações de ACTH e cortisol são medidas inicialmente (–15, –5 e 0) e 15 minutos após a administração de CRH. Amostra para determinação da concentração de dexametasona é coletada imediatamente antes do estímulo, quando disponível. O paciente com hipercortisolismo funcional exibirá cortisol plasmático basal baixo ou indetectável e o ACTH terá uma resposta diminuída ou inexistente à estimulação com o CRH. Pacientes com SC terão níveis mais elevados de cortisol e ACTH na amostra inicial, e esses pacientes também terão um valor de pico maior após o estímulo do CRH. Um nível de cortisol > 1,4 μg/dℓ (38 nmol/ℓ) 15 minutos após a administração de CRH sugere o diagnóstico de SC.[46] No entanto, a obesidade grave (IMC > 2 desvios padrões) confunde a interpretação do teste de dexametasona-CRH, e os critérios de pico de cortisol sérico de 3,2 μg/dℓ após o CRH demonstraram ter maiores sensibilidade e especificidade para diagnosticar a SC em crianças com elevação do IMC.[47] Além disso, o ganho estatural é um indicador clínico que ajuda a distinguir crianças com hipercortisolismo funcional daquelas com SC.

Figura 41.4 Aspecto clínico pré-operatório de garoto de 13 anos de idade com achados típicos da doença de Cushing.

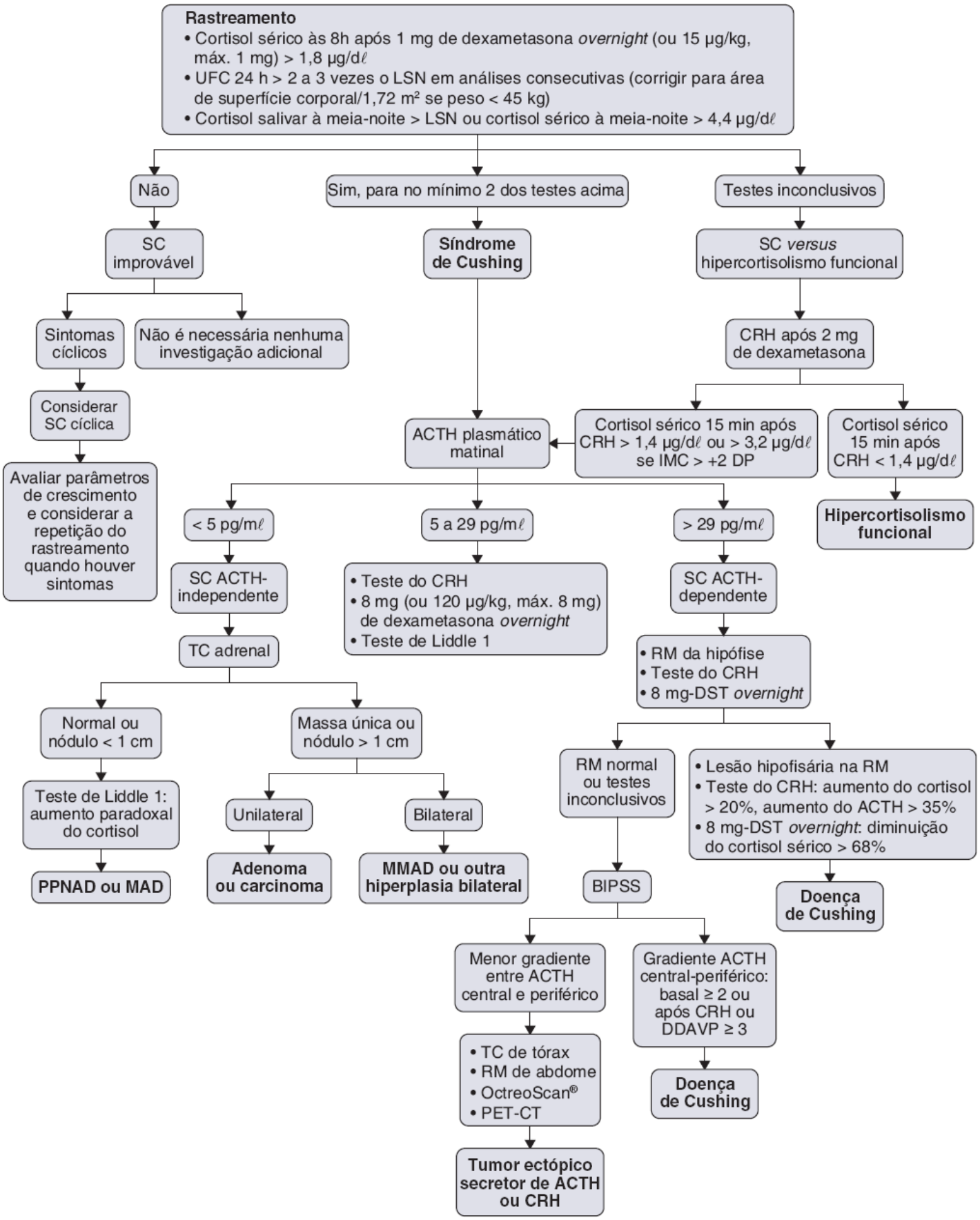


Figura 41.5 Algoritmo diagnóstico para avaliação da síndrome de Cushing (SC). O rastreamento inicial para confirmar a SC inclui o teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona (1 mg-DST) e as dosagens de cortisol livre urinário de 24 horas (UFC), cortisol salivar à meia-noite ou cortisol sérico à meia-noite. Se os resultados forem inconclusivos, a distinção entre hipercortisolismo funcional e SC pode ser concluída com o teste combinado de dexametasona e hormônio liberador de corticotrofina ovino (Dex-oCRH). Se o hipercortisolismo for confirmado pelo rastreamento inicial ou pelo teste Dex-oCRH, dosam-se os níveis plasmáticos matinais do ACTH para avaliar a etiologia da SC. Diante de ACTH baixo (< 5 pg/mℓ), a suspeita é de SC ACTH-independente e está indicada tomografia computadorizada (TC) adrenal. Se a TC adrenal for normal ou mostrar pequenos nódulos (< 1 cm), deve-se considerar a realização do teste de Liddle 1 para avaliar um eventual estímulo paradoxal do cortisol (sugestivo de doença adrenal micronodular pigmentada primária [PPNAD]) ou outras formas de hiperplasia adrenal bilateral. Se o ACTH se mostrar elevado (> 29 pg/mℓ), suspeita-se de SC ACTH-dependente, e devem ser realizados ressonância magnética (RM) da hipófise, teste de estímulo com oCRH e teste de supressão noturna com 8 mg de dexametasona (8 mg-DST). Caso sejam observados lesão hipofisária à RM; aumento do cortisol > 20% e do ACTH > 35% pós-oCRH; e redução no cortisol sérico > 68% em comparação com o valor basal no 8 mg-DST, os resultados são consistentes com a doença de Cushing. Se a RM da hipófise for negativa ou se o teste

com oCRH ou o 8 mg-DST forem inconclusivos, está indicado o cateterismo bilateral do seio petroso inferior (BIPSS). Um gradiente de ACTH central-periferia basal ≥ 2 ou ≥ 3 pós-oCRH ou desmopressina (DDAVP) é indicativo de doença de Cushing. Se o gradiente basal for < 2 ou < 3 pós-estímulo, a pesquisa de fonte ectópica de ACTH será indicada. UFC: cortisol livre urinário; LSN: limite superior da normalidade; MMAD: doença adrenocortical macronodular maciça; MAD: doença adrenocortical micronodular; IMC: índice de massa corporal. (Adaptada de Stratakis, 2012.)[24]

Diagnóstico diferencial da etiologia da síndrome de Cushing endógena

Uma vez confirmado o diagnóstico do hipercortisolismo, dosa-se inicialmente o ACTH matinal, em duas ocasiões, visando-se à distinção entre as formas de SC dependentes ou não desse hormônio. Tipicamente, o ACTH encontra-se baixo (< 5 pg/mℓ) nos distúrbios adrenais e normal ou elevado na doença de Cushing e na secreção ectópica de ACTH. O ponto de corte de 29 pg/mℓ (com os ensaios de ACTH mais recentes e de alta sensibilidade) apresenta sensibilidade de 70% na identificação de crianças com uma forma da síndrome ACTH-dependente.[22] Contudo, é importante considerar a variabilidade nos níveis plasmáticos de ACTH e a instabilidade da molécula após a coleta da amostra.[22]

O teste padrão de supressão com altas doses de dexametasona (HDDST) é particularmente utilizado para diferenciar a doença de Cushing da secreção ectópica de ACTH. O HDDST foi modificado para dar uma dose alta de dexametasona (120 µg/kg, com dose máxima de 8 mg) às 23 h e dosar o nível de cortisol plasmático às 9 h da manhã anterior e 9 h da manhã seguinte à dexametasona. A medição do nível plasmático de dexametasona juntamente com o cortisol matinal pós-dexametasona é desejável, sempre que possível, devido a variações no metabolismo[48] e absorção da medicação.[48,49] Em crianças, a supressão de 20% do cortisol em relação à dosagem basal apresenta sensibilidade e especificidade de 97,5 e 100%, respectivamente, com o HDDST para diferenciar pacientes com doença de Cushing daqueles com tumores adrenais.[22]

Se houver suspeita de hiperplasia adrenal bilateral, o teste de Liddle clássico pode ser considerado. O teste de Liddle 1 é realizado com a administração de baixa dose de dexametasona (30 µg/kg/dose; máximo de 0,5 mg/dose) a cada 6 horas por oito doses, seguida de alta dose (120 µg/kg/dose; máximo de 2 mg/dose) a cada 6 horas para oito doses (em vez do HDDST durante a noite modificado). As indicações para esse teste incluem a não supressão dos níveis séricos de cortisol durante o HDDST, baixos níveis plasmáticos de ACTH e estudos de imagem negativos e/ou suspeita de doença adrenal. A excreção de UFC e 17-hidroxiesteroide (17OHS) é medida inicialmente e após a administração de dexametasona durante o teste de Liddle 1. Aproximadamente 85% dos pacientes com doença de Cushing terão supressão dos valores de cortisol sérico, UFC e 17OHS, enquanto < 10% dos pacientes com secreção ectópica de ACTH terão alguma supressão. Os valores do UFC devem suprimir para 90% do valor da linha de base e a excreção de 17OHS deve suprimir para < 50% do valor da linha de base. Esse teste demonstrou ser útil principalmente em pacientes com suspeita de doença adrenal micronodular; neste caso, é usado com o objetivo de identificar um estímulo "paradoxal" da secreção de cortisol, encontrada em pacientes com PPNAD e outras formas de hiperplasia adrenal bilateral (BAH), mas não de outras formas de lesões adrenocorticais primárias.[48,50]

Um teste de estímulo com CRH também pode ser solicitado para a diferenciação da doença de Cushing da secreção ectópica de ACTH[51] e/ou lesões adrenais. Nesse teste, 85% dos pacientes com doença de Cushing respondem ao CRH com aumento da produção plasmática de ACTH e cortisol. Cerca de 95% dos pacientes com produção ectópica de ACTH não respondem à administração de CRH. O critério para o diagnóstico da doença de Cushing é um aumento médio de 20% acima do valor basal de cortisol em 30 e 45 minutos e um aumento nas concentrações médias de ACTH de pelo menos 35% sobre o valor basal em 15 e 30 minutos após a administração de CRH ovino (oCRH).[52] O teste do CRH não deve ser usado em pacientes com formas atípicas da síndrome de Cushing (SC), visto que indivíduos sem hipercortisolismo ativo podem responder ao oCRH como controles normais ou pacientes com doença de Cushing; a interpretação dos testes de oCRH no diagnóstico diferencial da SC só é possível quando as células corticotróficas normais da hipófise e os neurônios do hipotálamo produtores de CRH, ainda mais importante, são suprimidos por níveis consistentemente elevados de cortisol.[24,52]

Na indisponibilidade do oCRH, pode-se usar a desmopressina (DDAVP), mas os dados desse teste no grupo pediátrico ainda são muito limitados. Um aumento do ACTH > 50% pós-DDAVP em relação ao basal é sugestivo de doença de Cushing. Contudo, uma resposta similar pode também ser observada em 20 a 50% dos pacientes com secreção ectópica de ACTH.[24,52]

Outra ferramenta importante na localização e caracterização da SC é o diagnóstico por imagem. A imagem inicial mais importante quando se suspeita de doença de Cushing é a ressonância magnética (RM) da hipófise. A RM deve ser realizada em cortes finos (1 mm) com alta resolução e sempre com contraste (gadolínio). Após o contraste, uma RM da hipófise de aparência normal pode mostrar uma lesão hipocaptante nas imagens ponderadas em T1, e geralmente representam um microadenoma.[53] Mais de 90% dos tumores produtores de ACTH são hipocaptantes, enquanto apenas cerca de 5% são hipercaptantes após a infusão de contraste. No entanto, mesmo com o uso de material de contraste, a RM hipofisária pode detectar apenas até aproximadamente 50% dos tumores hipofisários produtores de ACTH.[1] A RM com avaliação do gradiente de captação pós-contraste (SPGR-MRI) é superior ao *spin echo* (SE-MRI) na detecção de um microadenoma em crianças e adolescentes com doença de Cushing.[54] A tomografia por emissão de pósitrons (PET) de alta resolução marcada com ^{18}F-fluoro-2-desoxi-D-glicose (^{18}F-FDG) também pode ser usada para detectar pequenos adenomas corticotróficos.[55]

A tomografia computadorizada (TC) é preferível à RM na distinção entre doença de Cushing e causas adrenais da SC, principalmente em casos de tumores adrenais unilaterais. A distinção é menos clara na presença de formas micronodulares de hiperplasia adrenal primária (como a PPNAD) ou no raro caso de carcinoma adrenal bilateral. A maioria dos pacientes com doença de Cushing apresenta hiperplasia bilateral induzida por ACTH, e ambas as glândulas adrenais aparecerão aumentadas e nodulares na TC ou RM.[2] A doença adrenocortical macronodular maciça (MMAD) se apresenta com aumento de ambas as glândulas adrenais, enquanto PPNAD, doença adrenocortical micronodular (MAD) e outras formas de doença micronodular são mais difíceis de diagnosticar radiologicamente porque geralmente estão associadas a adrenal normal ou glândulas de tamanho pequeno, apesar da presença histológica de hiperplasia.[56]

Uma TC ou RM de região cervical anterior, tórax, abdome e pelve pode ser usada para a detecção de uma fonte ectópica da produção de ACTH.[57,58] A varredura com octreotide marcado com índio-111 ou tecnécio-99m (OctreoScan®), bem como a PET acoplada à TC, usando como marcador ^{18}F-FDG, ^{18}F-fluorodopa ou ^{68}Ga-DOTATATE, também podem ajudar na localização de da fonte ectópica de ACTH.[59]

Até 50% dos corticotropinomas e tumores secretores de ACTH da hipófise e muitos tumores ectópicos secretores de ACTH podem não ser detectados em exames de imagem de rotina e, muitas vezes, o diagnóstico laboratorial não é completamente claro. Nesta situação, o cateterismo bilateral do seio petroso inferior (BIPSS) torna-se necessário para determinar a fonte de secreção de ACTH.[60,61]

Os seios petrosos inferiores são um par de pequenos seios venosos da cabeça que estão situados na borda inferior da parte petrosa do osso temporal, um em cada lado. Eles são os principais responsáveis pela drenagem venosa da hipófise. No BIPSS, dosa-se o ACTH simultaneamente em cada seio petroso inferior e em uma veia periférica, no estado basal e 3, 5 e 10 minutos após a administração de oCRH ou desmopressina (na indisponibilidade do oCRH). Gradientes de ACTH central:periférico ≥ 2 basal e ≥ 3 pós-estímulo indicam fonte hipofisária. Valores menores sugerem secreção ectópica de

ACTH. O exame também pode orientar de que lado da hipófise encontra-se o tumor. Contudo, essa lateralização é falha em pelo menos 30% dos casos.[60,61]

O BIPPS é considerado o exame de maior acurácia (em torno de 95%) na distinção entre doença de Cushing e síndrome da secreção ectópica de ACTH (SAE). Contudo, é um procedimento que requer um radiologista experiente na sua realização. Causas de resultados falso-negativos incluem drenagem venosa anômala da hipófise, hipercortisolismo cíclico e secreção ectópica de CRH.[60-62] Complicações graves são raras e incluem embolia pulmonar, acidente vascular cerebral e ruptura de átrio direito, entre outras.[60-62]

Avaliação genética

Em um paciente com síndrome de Cushing e outras características associadas ou histórico familiar de tumores hipofisários ou adrenais, deve-se considerar as síndromes genéticas específicas que possam contribuir para o desenvolvimento da síndrome de Cushing. Embora menos de 5% dos pacientes com doença de Cushing tenham variantes genéticas explicando o desenvolvimento de um adenoma hipofisário secretor de ACTH, as variantes genéticas da linha germinativa podem explicar mais da metade de certos subtipos da síndrome de Cushing independente de ACTH com doença adrenal.[4,63,64] Em pacientes com MEN-1, raramente a doença de Cushing e, mais comumente, a síndrome de Cushing adrenal ou ectópica podem ocorrer.[65,66]

A doença de Cushing foi relatada como a apresentação inicial de crianças com MEN-1.[67]Em um paciente com SC que apresenta histórico pessoal ou familiar de adenomas hipofisários, hipercalcemia e/ou lesões enteropancreáticas, deve-se considerar o teste genético para variantes do gene *MEN1*. Em pacientes com doença de Cushing e histórico familiar de tumores hipofisários, mas nenhuma outra característica de MEN-1, a possibilidade de adenoma hipofisário isolado familiar (FIPA) deve ser considerada.[68] A esclerose tuberosa também tem sido associada a corticotropinomas (e outros adenomas hipofisários), de modo que pesquisa de mutações germinativas nos genes *TSC1* e *TSC2* pode ser necessária, caso haja outros sintomas dessa doença.[69,70] Corticotropinomas também podem, raramente, vir associados a feocromocitoma ou paraganglioma, como parte da associação 3 P (3 PAs), uma síndrome clínica heterogênea decorrente de mutações em diferentes genes (*RET*, *SDHx* e *MEN1*, entre outros).[71] Até recentemente, havia 31 casos relatados na literatura, com idade entre 21 e 84 anos ao diagnóstico.[71]

Nos pacientes com suspeita de PPNAD, um exame cutâneo completo para as manifestações cutâneas características (lentigens [sardas], mixomas cutâneos e mucosos, nevos azuis e nevos epitelioides azuis) e ecocardiograma para avaliação de mixomas cardíacos devem ser realizados para avaliar outras características do complexo de Carney.[63,72]A confirmação do diagnóstico pode ser solicitada com sequenciamento e outros testes para o gene *PRKAR1A* e defeitos relacionados.[17,72,73] Outros genes associados à síndrome de Cushing ACTH-independente são *ARMC5*, *PDE11A* e *PDE8B*. As variantes do *ARMC5* estão associadas à doença adrenocortical macronodular maciça (MMAD), enquanto variantes dos genes *PDE11A* e *PDE8B* também estão associadas a adenomas adrenais produtores de cortisol e hiperplasia adrenocortical.[74-76]

Além disso, outras síndromes genéticas, como a síndrome de McCune-Albright e a síndrome de Beckwith-Wiedemann, estão associadas à SC de origem adrenal. Se a SC adrenal ocorrer no período neonatal, com ou sem características associadas, é necessário considerar avaliação genética das síndromes de McCune-Albright e/ou Beckwith-Wiedemann.[13,19,20] Uma forma rara de doença de Cushing na infância também pode ser causada por blastomas da hipófise, um tumor que se desenvolve no fundo das variantes do gene *DICER1* na linha germinativa.[13] O Quadro 41.1 resume os mecanismos genéticos e moleculares envolvidos na SC, subdivididos naqueles associados à doença de Cushing ou à SC de origem adrenal.[63]

TRATAMENTO DA DOENÇA DE CUSHING

Cirurgia. O tratamento de escolha para quase todos os pacientes com adenoma hipofisário secretor de ACTH (doença de Cushing) é cirurgia transesfenoidal (CTE). Na maioria dos centros especializados com neurocirurgiões experientes, a taxa de sucesso da primeira CTE é próxima ou até superior a 90%.[33,77] A taxa de sucesso da CTE complementar, quando a excisão do tumor é parcial, é menor, próxima a 60%. A recorrência da doença de Cushing após a CTE inicial é de aproximadamente 6 a 20% em pacientes pediátricos, provavelmente secundária à progressão do adenoma remanescente.[77-80]

As complicações pós-operatórias podem incluir diabetes insípido (DI) transitório, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), hipotireoidismo central, deficiência de hormônio do crescimento, hipogonadismo, sangramento, fístula liquórica, infecção (meningite) e apoplexia hipofisária. A taxa de mortalidade é extremamente baixa (< 1%). Hipopituitarismo e DI permanentes são raros após a CTE. São mais prováveis após múltiplas cirurgias ou cirurgias em adenomas volumosos.[1,24,79,81,82]

Radioterapia. A radioterapia da hipófise é considerada um tratamento adequado em pacientes com doença de Cushing após uma CTE não curativa. As taxas de remissão após o procedimento foram relatadas em 59 a 100%.[83,84] Com a terapia com emissão de prótons, a remissão foi relatada em até 67%.[85] O hipopituitarismo é o efeito colateral mais comum. A dosagem recomendada é de 4.500/5.000 cGy total, geralmente administrada durante um período de 5 a 6 semanas.[84] A radioterapia estereotáxica (terapia com feixe de prótons ou *gamma knife*) oferece o benefício de menor tempo necessário para o procedimento e menor potencial para efeitos colaterais. A radiação requer aproximadamente 2 anos para que o controle dos níveis de ACTH seja alcançado e está associada ao desenvolvimento de outras deficiências de hormônios da hipófise ao longo do tempo.[86]

Quadro 41.1 Genética da síndrome de Cushing.

Lesão	Apresentação clínica	Causas genéticas conhecidas
Corticotropinoma (doença de Cushing)	Doença de Cushing esporádica	Mutações somáticas *hotspot* GOF no *USP8*; mutações somáticas GOF no *GNAS*; mutação somática LOF no *RASD*
	Complexo de Carney	Mutações/deleções germinativas LOF no *PRKAR1A*; defeito não caracterizado no 2p16; amplificação no *PRKACB*
	Adenoma hipofisário familiar isolado (FIPA)	Mutações/deleções germinativas LOF no *AIP*; defeito genético desconhecido (80% casos)
	Doença de Cushing familiar com penetrância muito baixa	Mutações germinativas LOF no *CABLES1*

	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1)	Mutações/deleções germinativas LOF no *MEN1*
	Feocromocitoma/paraganglioma e adenoma hipofisário	Mutações germinativas no *RET* ou *SDHx*
	Neoplasia endócrina múltipla tipo 4 (MEN-4)	Mutações/deleções germinativas LOF no *CDKN1B*
	Esclerose tuberosa	Mutações germinativas no *TSC1* ou *TSC2*
Adenoma adrenal produtor de cortisol	Síndrome de Cushing esporádica, sem outros distúrbios associados	Mutações somáticas *hotspot* GOG no *PRKACA*; mutações somáticas *hotspot* LOF no *CTNNB1*; mutações somáticas *hotspot* no *PRKACB* (raras)
	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1)	Mutações/deleções LOF no *MEN1*
Hiperplasia adrenal macronodular primária	Polipose adenomatosa familiar e síndrome de Gardner	Mutações germinativas LOF no *APC*
	Síndrome de Cushing esporádica, sem outros distúrbios associados	Mutações germinativas e somáticas LOF no *ARMC5; amplificações somáticas no GIPR (na síndrome de Cushing induzida pela alimentação, associada a hiperplasia macronodular); amplificação germinativa no PRKACA*
Doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD)	Síndrome de Cushing esporádica, sem outros distúrbios associados (PPNAD isolada)	Mutações/deleções germinativas LOF no *PRKAR1A*; mutações germinativas LOF no *PDE11A; defeito não caracterizado no 2p16*
	Complexo de Carney	Mutações/deleções germinativas LOF no *PRKAR1A*; mutações germinativas LOF no *PDE11A*; defeito não caracterizado no 2p16; amplificação no *PRKACA*
Doença adrenal micronodular isolada (iMAD)	Síndrome de Cushing esporádica, sem outros distúrbios associados	Mutação germinativa LOF no *PDE8B* ou *PDE11A*; mutação germinativa no *PRKACA*
Doença adrenocortical bimórfica primária	Síndrome de McCune-Albright	Mutação germinativa LOF no *GNAS* (códon 201)
Carcinoma adrenocortical produtor de cortisol	Polipose adenomatosa familiar	Mutações germinativas LOF no *APC*
	Síndrome de Cushing esporádica, sem outros distúrbios associados	Mutação germinativa em *ZNRF3*, *APC*, *CTNNB1*, *CDKN2A*, *MDM2*, *TP53*, *MEN1*, *PRKAR1A*, *DAXX*, *TERF 2*, *IGF2*, *CDK4*, *RB1*, *FGFR1*, *FGFR4* e *ATRX*
	Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Rearranjos maternos 11p15.5; dissomia paterna uniparental; metilação anormal; mutações germinativas LOF em *CDKN1C* e *WTX*
	Síndrome de Li-Fraumeni	Mutações germinativas LOF no *TP53*
	Síndrome de Rubinstein-Taybi	Mutações germinativas LOF no *CREBBP* ou *EP300*

GOF: de ganho de função; LOF: de perda de função. Adaptado de Hernandez-Ramirez e Stratakis, 2018.[63]

Tratamento medicamentoso. A farmacoterapia é uma opção no caso de falha cirúrgica da doença de Cushing ou secreção ectópica de ACTH, em que a origem da hipersecreção hormonal não possa ser identificada.[24] Atualmente, existem três tipos de terapias farmacológicas, incluindo aquelas direcionadas à hipófise, à glândula adrenal e ao receptor de glicocorticoides. Agonistas dopaminérgicos (*cabergolina*) e análogos da somatostatina (*pasireotide*) se mostraram bem-sucedidos em até 30% dos adultos com doença de Cushing. No entanto, a experiência em crianças ainda é escassa.[87] Inibidores da esteroidogênese adrenal, incluindo cetoconazol, metirapona e mitotano, podem ser usados para controlar o hipercortisolismo. É necessário monitoramento cuidadoso das funções hepáticas e do nível de cortisol ao usar esses medicamentos, pois estão associados a hepatotoxicidade, efeitos colaterais gastrintestinais e insuficiência adrenal.[88] Em março de 2020, osilodrostat, um inibidor oral da 11β-hidroxilase, foi aprovado nos EUA e na Europa para adultos com doença de Cushing que não alcançaram remissão com cirurgia da hipófise ou quando a CTE não for uma opção terapêutica possível ou desejada.[89] Contudo, dados de eficácia e segurança no grupo pediátrico ainda não estão disponíveis. Mifepristona, antagonista dos receptores glicocorticoides, foi aprovado nos EUA para tratamento de adultos com DC associada à hiperglicemia.[90] Embora a terapia medicamentosa para a síndrome

de Cushing possa ser eficaz em alguns indivíduos, é importante ressaltar que nenhuma dessas terapias é aprovada para uso em crianças. À medida que nossa compreensão das etiologias genéticas da síndrome de Cushing aumenta, as terapias direcionadas podem se tornar padrão de atendimento no futuro.

Adrenalectomia bilateral total. A adrenalectomia bilateral total (ABT) pode ser considerada, como opção à radioterapia, para pacientes não curados pela CTE que permaneçam com hipercortisolismo grave, a despeito da farmacoterapia.[24] Uma revisão retrospectiva de 2013, incluindo pacientes pediátricos e adultos, concluiu que a adrenalectomia bilateral precoce em pacientes com síndrome de Cushing não controlada melhorou os eventos adversos.[91]

Os principais inconvenientes são a necessidade permanente da reposição glico e mineralocorticoide, bem como o risco de uma crise adrenal se a reposição glicocorticoide não for adequada.[24] A complicação mais temida da ABT é *síndrome de Nelson* (SN), que inclui crescimento do adenoma secretor de ACTH, marcante elevação do ACTH e hiperpigmentação cutaneomucosa. Ela pode se desenvolver em até 24% dos adultos com doença de Cushing tratados com ABT, enquanto a prevalência exata em crianças não é conhecida. Há, contudo, evidências limitadas de que o risco para a SN seria maior em pacientes com idade < 20 anos.[92,93]

TRATAMENTO DA SECREÇÃO ECTÓPICA DE ACTH

Na secreção ectópica de ACTH, o tratamento de escolha é a cirurgia.[24] Se a ressecção cirúrgica do tumor não for possível ou se a fonte de ACTH não puder ser identificada, a farmacoterapia é indicada, como discutido anteriormente. Se o tumor não puder ser localizado, devem ser realizadas avaliações anuais na tentativa de detectá-lo. No caso de falha da farmacoterapia ou falha na localização do tumor após muitos anos, bem como diante de hipercortisolismo muito intenso, a adrenalectomia bilateral deve ser considerada.[24]

TRATAMENTO DA SÍNDROME DE CUSHING ADRENAL

O tratamento de escolha para tumores adrenais benignos é a ressecção cirúrgica, geralmente por via laparoscópica. Após a adrenalectomia unilateral, é necessária a reposição de glicocorticoides até que o eixo HHA se recupere da supressão (ver adiante).

Faltam diretrizes de tratamento para crianças com câncer adrenal, pois é uma doença rara (exceto na região Sul do Brasil). No entanto, um protocolo foi desenvolvido em 2006 para investigar o papel da cirurgia e quimioterapia, incluindo etoposídeo, cisplatina, mitotano e doxorrubicina para câncer adrenal em pediatria.[16,94]

A adrenalectomia bilateral total é geralmente o tratamento de escolha na doença adrenal micro ou macronodular bilateral, como PPNAD ou MMAD, respectivamente.[24] É necessária a substituição de mineralocorticoides e glicocorticoides ao longo de toda a vida.[24]

Reposição glico e mineralocorticoide

Após bem-sucedidas CTE na doença de Cushing ou excisão de um adenoma adrenal secretor de cortisol, haverá um período de insuficiência adrenal até a recuperação plena do eixo HHA.[95]Durante esse período, um glicocorticoide (GC) deve ser administrado na dose de reposição fisiológica (p. ex., hidrocortisona 12 a 15 mg/m^2/dia, 2 ou 3 vezes/dia). Os pacientes devem ser acompanhados de perto, e a função adrenocortical deve ser avaliada periodicamente com um teste de estímulo com 250 µg de ACTH. É considerado como resposta normal um valor do cortisol sérico > 18 µg/dℓ 30 ou 60 minutos após. Nesta situação, o GC pode ser suspenso.

Reposição vitalícia glicocorticoide e mineralocorticoide (p. ex., fludrocortisona 0,1 a 0,3 mg/dia) se faz mandatória em pacientes submetidos a adrenalectomia bilateral.[95]

É muito importante ressaltar que, diante de situações de estresse maior (p. ex., doenças agudas, traumatismos ou procedimentos cirúrgicos), deve-se dobrar a dose do GC para evitar uma crise adrenal em pacientes com hipocortisolismo temporário ou permanente.[95]

DESFECHOS E EFEITOS A LONGO PRAZO DA SÍNDROME DE CUSHING E/OU DE SEU TRATAMENTO

A síndrome de Cushing (SC) está associada ao aumento do risco de consequências adversas a longo prazo para a saúde em crianças e adultos. A exposição prolongada a altos níveis de glicocorticoides, juntamente com a morbidade do tratamento cirúrgico ou por radiação, está associada a sequelas negativas. A hipercortisolemia crônica pode levar a atraso no crescimento, obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, hipercoagulabilidade, osteopenia, aumento do risco de infecção, distúrbios autoimunes, transtornos psiquiátricos e comprometimento cognitivo.[26,29,32,35,96-106]

Recentemente, relatamos que pacientes pediátricos com SC apresentam evidências precoces de remodelação cardiovascular, destacando a importância do acompanhamento da saúde cardiovascular após o tratamento.[107] Os efeitos adversos da adiposidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão e disfunção cardiovascular podem persistir mesmo após a cura.[23,29,107-109] O desenvolvimento puberal e o crescimento linear são afetados pela SC na infância; no entanto, existem relatos conflitantes de resultados em relação à altura final e ao crescimento na fase de recuperação.[99,100,102] As crianças que desenvolvem SC durante a puberdade ou que tiveram um curso prolongado da doença antes da intervenção correm maior risco de baixa estatura. É importante considerar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado com hormônio do crescimento em certos cenários clínicos. Recentemente, relatamos disparidades nos resultados em crianças hispânicas e afro-americanas com doença de Cushing; discrepâncias na gravidade foram associadas a idade avançada e raça/etnia. É importante ressaltar que o risco de doença de Cushing persistente e recorrente foi maior em crianças dos citados grupos étnicos.[35]

A SC está associada à sintomatologia psiquiátrica e cognitiva, que geralmente é a mais angustiante para os pacientes. Mais comumente, os pacientes relatam sintomas de instabilidade emocional, depressão e/ou ansiedade. Outras anormalidades psiquiátricas/psicológicas incluem mania, transtorno do pânico, ideação suicida, esquizofrenia, sintomatologia obsessivo-compulsiva, psicose, autoestima prejudicada e imagem corporal distorcida. Psicopatologia significativa pode até permanecer após remissão do hipercortisolismo e recuperação do eixo HHA.[105] Os estudos de neuroimagem demonstram os efeitos deletérios do hipercortisolismo no cérebro, em particular nas estruturas neurais importantes para a função cognitiva e o processamento das emoções; efeitos residuais podem permanecer após a resolução da hipercortisolemia.[30,31,110] Até 70% dos pacientes terão melhoras significativas nos sintomas psiquiátricos gradualmente após a correção do hipercortisolismo.[111]

Relatamos que crianças com SC podem cursar com declínio nos desempenhos cognitivo e escolar 1 ano após a cura cirúrgica, sem nenhuma psicopatologia associada.[31,32] Além disso, nosso estudo da qualidade de vida relacionada com a saúde relatou que a SC ativa, particularmente em crianças mais jovens, estava associada a baixos escores físicos e psicossociais, e havia comprometimento residual na função física e nos escores de impacto emocional, apesar da melhora em relação aos escores prévios, 1 ano após a cura. Embora a maioria dos sintomas autorrelatados da SC tenham melhorado, esquecimento, pensamento pouco claro e menor tempo de atenção não se modificaram, a despeito da reversão do hipercortisolismo.[32] Importante

mencionar que, recentemente, relatamos transtornos de saúde mental, incluindo ideação suicida, em um subgrupo de crianças e adolescentes após a remissão da SC.[32]

Resumo

A síndrome de Cushing (SC), caracterizada por hipercortisolismo, clinicamente manifesta-se por obesidade, desaceleração do crescimento, alterações da pele (acne, acantose *nigricans*, hirsutismo, pletora facial, hematomas), intolerância à glicose e hipertensão. Mais comumente, a SC na infância resulta da administração exógena de glicocorticoides. A causa mais comum de SC endógena em crianças é a doença de Cushing, causada por adenoma hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e responsável por aproximadamente 75% de todos os casos de SC em crianças com mais de 7 anos de idade. A SC também pode decorrer de hipersecreção adrenal de cortisol secundária a carcinoma, adenoma ou hiperplasia adrenal (mais prevalente em crianças mais novas). Raramente, a SC é causada por secreção ectópica de ACTH ou hormônio liberador de corticotrofina (CRH). As causas genéticas da SC têm sido cada vez mais identificadas, incluindo mutações somáticas em tumores, o que pode levar ao desenvolvimento de novos tratamentos. A identificação e o tratamento precoces da SC são essenciais para o sucesso terapêutico, a fim de recuperar o crescimento e o desenvolvimento do paciente e para mitigar os efeitos deletérios a longo prazo no corpo e no cérebro. Os desafios pós-tratamento incluem otimizar o crescimento e o desenvolvimento, normalizar a composição corporal e promover a saúde psicológica e o desenvolvimento cognitivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med. 1994; 331:629-36.
2. Tsigos C, Chrousos GP. Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. Annu Rev Med. 1996; 47:443-61.
3. Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med. 1995; 332:791-803.
4. Marques P, Korbonits M. Genetic aspects of pituitary adenomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017; 46:335-74.
5. Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikoset S al. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. Clin Genet. 2010; 78:457-63.
6. Albani A, Perez-Rivas LG, Reincke M et al. Pathogenesis of Cushing disease: an update on the genetics of corticotropinomas. Endocr Pract. 2018; 24:907-14.
7. Cohen M, Persky R, Stegemann R et al. Germline USP8 mutation associated with pediatric cushing disease and other clinical features: a new syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:4676-82.
8. Perez-Rivas LG, Theodoropoulou M, Ferraù F et al. The gene of the ubiquitin-specific protease 8 is frequently mutated in adenomas causing Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E997-1004.
9. Magiakou MA, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies. J Endocrinol Invest. 2002; 25:181-94.
10. Tatsi C, Constantine S. Cushing disease: diagnosis and treatment. In: Kohn B (Ed.). Pituitary disorders of childhood: contemporary endocrinology. Cham: Humana Press; 2019.
11. Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I et al. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2930-7.
12. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. Ann Intern Med. 1999; 130:759-71.
13. Tatsi C, Stratakis CA. Neonatal Cushing syndrome: a rare but potentially devastating disease. Clin Perinatol, 2018; 45:103-18.
14. Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L et al. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89:3173-82.
15. Stratakis CA, Kirschner LS. Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. Horm Metab Res. 1998; 30:456-63.
16. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP et al. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. Mol Cell Endocrinol, 2012; 351:37-43.
17. Bertherat J, Horvath A, Groussin L et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2085-91.
18. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet. 2000; 26:89-92.
19. Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary bimorphic adrenocortical disease: cause of hypercortisolism in McCune-Albright syndrome. Am J Surg Pathol. 2011; 35:1311-26.
20. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1508-15.
21. Lodish M. Genetics of adrenocortical development and tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017; 46:419-33.
22. Batista DL, Riar J, Keil M et al., Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. Pediatrics. 2007; 120:e575-86.
23. Lodish MB, Sinaii N, Patronaset N al. Blood pressure in pediatric patients with Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2002-8.
24. Stratakis CA. Cushing's syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012; 41:793-803.
25. Savage MO, Lienhardt A, Lebrethonet MC al. Cushing's disease in childhood: presentation, investigation, treatment and long-term outcome. Horm Res. 2001; 55(Suppl 1):24-30.
26. Birdwell L, Lodish M, Tirosh A et al. Coagulation profile dynamics in pediatric patients with Cushing syndrome: a prospective, observational comparative study. J Pediatr. 2016; 177:227-31.
27. Stratakis C.A., Skin manifestations of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2016; 17:283-6.
28. Rahman SH, Papadakis GZ, Keil MF et al. Kidney stones as an underrecognized clinical sign in pediatric cushing disease. J Pediatr. 2016; 170:273-7e1.
29. Keil MF, Graf J, Gokarn N et al. Anthropometric measures and fasting insulin levels in children before and after cure of Cushing syndrome. Clin Nutr. 2012; 31:359-63.
30. Maheu FS, Mazzone L, Merke DP et al. Altered amygdala and hippocampus function in adolescents with hypercortisolemia: a functional magnetic resonance imaging study of Cushing syndrome. Dev Psychopathol. 2008; 20:1177-89.
31. Merke DP, Giedd JN, Keil MF et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2531-6.
32. Keil MF, Merke DP, Gandhi R et al. Quality of life in children and adolescents 1-year after cure of Cushing syndrome: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 71:326-33.
33. Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK et al. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:892-901.
34. Gkourogianni A, Lodish MB, Zilbermint M et al. Death in pediatric Cushing syndrome is uncommon but still occurs. Eur J Pediatr. 2015; 174:501-7.
35. Gkourogianni A, Sinaii N, Jackson SH et al. Pediatric Cushing disease: disparities in disease severity and outcomes in the Hispanic and African-American populations. Pediatr Res. 2017; 82:272-7.
36. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1526-40.
37. Bertrand PV, Rudd BT, Weller PH et al. Free cortisol and creatinine in urine of healthy children. Clin Chem. 1987; 33:2047-51.
38. Minick MC. Cortisol and cortisone excretion from infancy to adult life. Metabolism. 1966; 15:359-63.
39. Remer T, Maser-Gluth C, Wudy SA. Glucocorticoid measurements in health and disease--metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses. Mini Rev Med Chem. 2008; 8:153-70.

40. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. Ann Clin Biochem. 1997; 34:222-9.
41. Dias R, Storr HL, Perry LA et al. The discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in the investigation of paediatric Cushing's syndrome. Horm Res. 2006; 65:159-62.
42. Poll EM, Kreitschmann-Andermahr I, Langejuergen Y et al. Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. Clinica Chimica Acta. 2007; 382:15-9.
43. Hawley JM, Keevil BG. Endogenous glucocorticoid analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in routine clinical laboratories. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016; 162:27-40.
44. Newell-Price J, Trainer P, Perry L et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43:545-50.
45. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler Jr. GB et al. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:1163-7.
46. Yanovski JA, Cutler Jr. GB, Chrousos GP et al. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. JAMA. 1993; 269:2232-8.
47. Batista DL, Courcoutsakis N, Riar J et al. Severe obesity confounds the interpretation of low-dose dexamethasone test combined with the administration of ovine corticotrophin-releasing hormone in childhood Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4323-30.
48. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. Ann Intern Med. 1999; 131:585-91.
49. Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. Clin Endocrinol (Oxf). 1982; 16:401-8.
50. Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V et al. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2406-13.
51. Chrousos GP, Schulte HM, Oldfield EH et al. The corticotropin-releasing factor stimulation test. An aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. N Engl J Med. 1984; 310:622-6.
52. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77:1308-12.
53. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA et al. Cushing syndrome: diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 2017; 209(1):19-32.
54. Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with cushing disease. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:5134-40.
55. Chittiboina P, Montgomery BK, Millo C et al. High-resolution(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease. J Neurosurg. 2015; 122:791-7.
56. Chrysostomou PP, Lodish MB, Turkbey EB et al. Use of 3-dimensional volumetric modeling of adrenal gland size in patients with primary pigmented nodular adrenocortical disease. Horm Metab Res. 2016; 48:242-6.
57. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:4955-62.
58. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:371-7.
59. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: A Systematic Review. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3231-44.
60. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med. 1991; 325:897-905.
61. Batista D, Gennari M, Riar J et al. An assessment of petrosal sinus sampling for localization of pituitary microadenomas in children with Cushing disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:221-4.
62. Swearingen B, Katznelson L, Miller K et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:3752-63.
63. Hernandez-Ramirez LC, Stratakis CA. Genetics of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018; 47:275-97.
64. Tatsi C, Stratakis CA. The Genetics of pituitary adenomas. J Clin Med. 2019; 9:30.
65. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CRC et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: Results from the Dutch MEN1 Study Group (DMSG). J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3288-96.
66. Vergès B, Boureille F, Goudet P et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:457-65.
67. Makri A, Bonella MB, Keil MF et al. Children with MEN1 gene mutations may present first (and at a young age) with Cushing disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 89:437-43.
68. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3316-23.
69. Dworakowska D, Grossman AB. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. 2009; 16:45.
70. Tigas S, Carroll PV, Jones R et al. Simultaneous Cushing's disease and tuberous sclerosis; a potential role for TSC in pituitary ontogeny. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63:694-5.
71. Xekouki P, Brennand A, Whitelaw B et al. The 3 PAs: na update on the association of pheochromocytomas, paragangliomas, and pituitary tumors. Horm Metab Res. 2019; 51:419-36.
72. Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A et al. Carney complex. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019; 127:156-64.
73. Groussin L, Cazabat L, René-Corail F et al. Adrenal pathophysiology: lessons from the Carney complex. Horm Res. 2005; 64:132-9.
74. Assié G, Libé R, Espiard S et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. N Engl J Med. 2013; 369:2105-14.
75. Espiard S, Drougat L, Libé R et al. ARMC5 Mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and functional consequences. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(6):E926-35.
76. Horvath A, Boikos S, Giatzakis C et al. A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. Nat Genet. 2006; 38:794-800.
77. Batista DL, Oldfield EH, Keil MF et al. Postoperative testing to predict recurrent Cushing disease in children. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2757-65.
78. Partington MD, Davis DH, Laws Jr. ER et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. J Neurosurg. 1994; 80:209-16.
79. Kanter AS, Diallo AO, Jane Jr. JA et al. Single-center experience with pediatric Cushing's disease. J Neurosurg. 2005; 103:413-20.
80. Styne DM, Grumbach MM, Kaplan SL et al. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenomectomy. N Engl J Med. 1984; 310:889-93.
81. Zhang C, Ding X, Lu Y et al. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea following transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: experience in a Chinese centre. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017; 37:303-7.
82. Bridges KJ, Li R, Fleseriu M et al. Candida meningitis after transsphenoidal surgery: a single-institution case series and literature review. World Neurosurg. 2017; 108:41-49.
83. Minniti G, Clarke E, Scaringi C et al. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. Rep Pract Oncol Radiother. 2016; 21:370-8.
84. Storr HL, Plowman PN, Carroll PV et al. Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:34-7.
85. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 90:532-9.
86. Acharya SV, Gopal RA, Goerge J et al. Radiotherapy in paediatric Cushing's disease: efficacy and long term follow up of pituitary function. Pituitary. 2010; 13:293-7.
87. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J et al. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 81:408-17.
88. Newell-Price J. Ketoconazole as an adrenal steroidogenesis inhibitor: effectiveness and risks in the treatment of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1586-8.

89. Novartis, Isturisa (osilodrostat) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212801s000lbl.pdf. Acesso em: 10/04/20.
90. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2039-49.
91. Morris LF, Harris RS, Milton DR et al. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome. Surgery. 2013; 154:1174-83; discussion 1183-4.
92. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3939-48.
93. Oβwald A, Plomer E, Dimopoulou C et al. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2014; 171:209-15.
94. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2807-31.
95. Lodish M, Dunn SV, Sinaii N et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1483-91.
96. Tatsi C, Boden R, Sinaii N et al. Decreased lymphocytes and increased risk for infection are common in endogenous pediatric Cushing syndrome. Pediatr Res. 2018; 83:431-7.
97. Tatsi C, Keil M, Lyssikatos C et al. Incidence of Autoimmune and Related Disorders After Resolution of Endogenous Cushing Syndrome in Children. Horm Metab Res. 2018; 50:290-5.
98. Lodish MB, Hsiao HP, Serbis A et al. Effects of Cushing disease on bone mineral density in a pediatric population. J Pediatr. 2010; 156:1001-5.
99. Davies JH, Storr HL, Davies K et al. Final adult height and body mass index after cure of paediatric Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 62:466-72.
100. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:1082-5.
101. Libuit LG, Karageorgiadis AS, Sinaii N et al. A gender-dependent analysis of Cushing's disease in childhood: pre- and postoperative follow-up. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83:72-7.
102. Lebrethon MC, Grossman AB, Afshar F et al. Linear growth and final height after treatment for Cushing's disease in childhood. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3262-5.
103. Makri A, Anita C, Ninet S et al. Lipoprotein particles in patients with pediatric Cushing disease and possible cardiovascular risks. Pediatr Res. 2019; 86:375-81.
104. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JOL et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:2277-84.
105. Piasecka M, Papakokkinou E, Valassi E et al. Psychiatric and neurocognitive consequences of endogenous hypercortisolism. J Intern Med. 2020. [Epub ahead of print].
106. Keil MF. Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:2667-78.
107. Blain H, Sinaii N, Zeltser D et al. Aortic pulse wave velocity in children with Cushing syndrome: A window into a marker of early cardiovascular disease. Endocrinol Diabetes Metab. 2019; 2:e00054.
108. Nguyen JH, Lodish MB, Patronas NJ et al. Extensive and largely reversible ischemic cerebral infarctions in a prepubertal child with hypertension and Cushing disease. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1-2.
109. Bassareo PP, Marras AR, Pasqualucci D et al. Increased arterial rigidity in children affected by Cushing's syndrome after successful surgical cure. Cardiol Young. 2010; 20:610-4.
110. Bauduin S, van der Wee NJA, van der Werff SJA. Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25:285-9.
111. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC et al. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:912-9.

42

Tratamento da Síndrome de Cushing

Maria Fleseriu • Lucio Vilar • Tânia Longo Mazzuco • André Lacroix

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) endógena é uma condição rara, mas potencialmente fatal caso não seja adequadamente tratada. Tem como causa mais frequente adenomas hipofisários secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (*doença de Cushing [DC]*), seguidos das patologias adrenais (tumores e hiperplasia) e da secreção ectópica de ACTH. Secreção ectópica de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é excepcional (Quadro 42.1). O manejo da SC depende muito de sua etiologia, mas a cirurgia é o tratamento de primeira escolha para todas as suas formas. A remoção cirúrgica de um adenoma adrenal secretor de cortisol cura praticamente 100% dos casos; contudo, a remoção de um tumor ectópico secretor de ACTH – que é, geralmente, um tumor neuroendócrino localizado principalmente no pulmão – nem sempre é curativa, em função da possível malignidade do tumor, requerendo, assim, terapias adicionais.[1,2] Por outro lado, o tratamento de DC exige frequentemente uma abordagem multimodal que inclui cirurgia e radioterapia hipofisárias, cirurgia adrenal e/ou tratamento medicamentoso.[1,2]

DOENÇA DE CUSHING

Se não tratada, a DC está associada a morbidade e mortalidade significativas.[3,4] Entretanto, alguns pesquisadores têm sugerido que uma intervenção precoce e agressiva pode aumentar a sobrevida, reduzindo a taxa de mortalidade padronizada,[4,5] sem contudo necessariamente normalizá-la.[4-6] De fato, de acordo com recente metanálise, a remissão do hipercortisolismo leva a redução dessa taxa, mas ela permanece elevada.[6] O manejo bem-sucedido do paciente requer cuidados individualizados e multidisciplinares (endocrinologistas, neurocirurgiões, radioterapeutas e cirurgiões gerais). A reversão das características clínicas e a normalização das alterações bioquímicas com controle a longo prazo são os objetivos do tratamento.[1,3]

Quadro 42.1 Principais causas da síndrome de Cushing endógena.

ACTH-dependente
• Tumor hipofisário secretor de ACTH (*doença de Cushing*)
• Tumor ectópico secretor de ACTH
• Tumor ectópico secretor de CRH
ACTH-independente
• Adenoma adrenal
• Carcinoma adrenal
• Hiperplasia adrenal micronodular pigmentada
• Hiperplasia adrenal macronodular

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CRH: hormônio liberador de corticotrofina.

Para a maioria dos pacientes com DC, a adenomectomia seletiva por via transesfenoidal continua sendo o tratamento de escolha.[1,7] Apenas raramente, a abordagem transcraniana se faz necessária.[2] Nos casos de doença persistente ou recorrente após a cirurgia transesfenoidal (CTE), a radiocirurgia estereotáxica em dose única ou fracionada pode ser usada.[8] No entanto, os efeitos terapêuticos da radiação podem demorar 3 a 5 anos para ser obtidos.[1,7,9] Em casos graves e refratários, adrenalectomia bilateral, de preferência por via laparoscópica, é realizada, mas há riscos significativos relacionados com hipocortisolemia permanente, insuficiência adrenal e risco de síndrome de Nelson.[1,3] Assim, a terapia medicamentosa tem sido cada vez mais considerada no algoritmo do tratamento.[8,10-14]

Cirurgia hipofisária

O tratamento de escolha para a DC é a remoção do tumor hipofisário por via transesfenoidal (Figura 42.1), que possibilita a reversão clínica (Figuras 42.2 e 42.3) e laboratorial do hipercortisolismo na maioria dos casos. A maior parte dos corticotropinomas é pequena, apresentando diâmetro médio de 4 a 5 mm; na maioria das séries, apenas 10% são macroadenomas (≥ 10 mm).[3,4] Sua localização é, muitas vezes, difícil, e os resultados cirúrgicos são bastante heterogêneos. Por esse motivo, recomenda-se que o paciente seja operado, preferencialmente, por um cirurgião experiente nessa técnica.[3,15]

Em pacientes cujo exame de imagem tenha apresentado resultado negativo, o cateterismo do seio petroso inferior pode ser útil na localização do lado em que se encontra o adenoma. Pode ocorrer, porém, uma falsa lateralização em cerca de 30% dos casos, e o cirurgião deve estar atento para as raras situações de adenoma intracavernoso, realizando sempre a exploração meticulosa da sela túrcica antes de remover qualquer tecido hipofisário.[1-3,15]

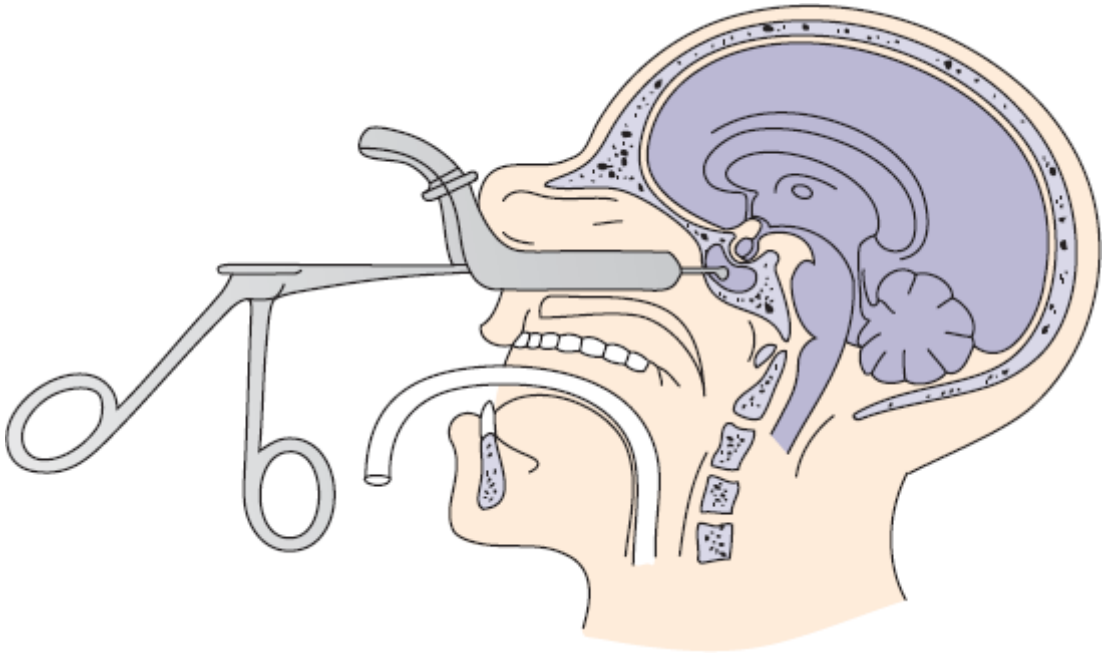


Figura 42.1 A cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha para a doença de Cushing, com taxas de sucesso médias variando de 62% (macroadenomas) a 82% (microadenomas). (Adaptada de Pivonello et al., 2015.)[2]

Figura 42.2 Paciente com doença de Cushing, antes (**A**) e depois (**B**) da cirurgia.

■ *Eficácia*

De acordo com uma recente revisão da literatura, as taxas de remissão inicial da cirurgia variam de 48,7 a 100% (média de 82,1%) entre 2.344 pacientes com microadenomas (< 10 mm) submetidos a uma adenomectomia seletiva por um cirurgião experiente em CTE.[2] A taxa média de recorrência nesses casos foi de cerca de 12% após 1 a 206 meses (média de 43,5%) (Quadro 42.2). Em pacientes com macroadenomas, as taxas de sucesso cirúrgico são significativamente menores (< 65% na maioria das séries).[3] Em casos de tumores invasivos, esse percentual pode ser tão baixo quanto 25%.[1,3] Em comparação com os microadenomas, macroadenomas implicam também recidivas mais frequentes (12 a 45%) e mais precoces (média de 16 *versus* 49 meses).[3,16-21] Na citada revisão, as taxas de remissão e recidiva situaram-se em torno de 62 e 19%, respectivamente.[2]

Hipofisectomia total ou parcial pode ser indicada para pacientes em que um pequeno adenoma não possa ser localizado à exploração selar. A taxa de remissão desse procedimento é menor (cerca de 70%) e está associada a maior frequência de complicações – particularmente hipopituitarismo – em comparação à adenomectomia seletiva.[3,15,16]

Figura 42.3 Paciente de 14 anos de idade com doença de Cushing, antes (**A**) e 10 meses depois (**B**) da cirurgia transesfenoidal.

Quadro 42.2 Resultados da cirurgia transesfenoidal em casos de doença de Cushing de acordo com o tamanho do tumor.

Resultados	Microadenoma	Macroadenoma
Nº de pacientes	2.344	414
Taxa de remissão (%)	82,1 (48,7 a 100)	62,3 (30,8 a 100)
Taxa de recidiva (%)	11,7 (0 a 36,4)	18,8 (0 a 59)
Tempo médio para recidiva (meses)	43,5 (1 a 206)	43,4 (2 a 142)
Taxa média de falha a longo prazo (%)	25 (0 a 55)	49 (0 a 71,9)

As variações estão indicadas entre parênteses. Adaptado de Pivonello et al., 2015.[2]

As taxas de remissão endocrinológica variam de acordo com o grau de invasividade do adenoma, avaliado pelo escore de Knosp. Este último (variando de 0 a 4) se baseia na relação dos tumores, como visto na ressonância magnética (RM) pré-operatória, para o segmento cavernoso da artéria carótida interna. Em um estudo recente, a taxa de remissão inicial foi de 80% em adenomas não visualizados à RM, 84,8% entre os adenomas não invasivos ou minimamente invasivos e apenas 50% entre os adenomas invasivos.[22] Esses dados destacam ainda mais os desafios do tratamento de pacientes com tumores invasivos.

As recidivas geralmente ocorrem dentro de 5 anos após a cirurgia, mas podem acontecer após 16 anos ou mais.[2,18] Portanto, pacientes com DC precisam ser acompanhados por um período indefinido após a CTE.[1,3,15] Na série de Vilar et al.,[18] as taxas de remissão a longo prazo foram de 66% para microadenomas e 49% para macroadenomas (Figura 42.4).

■ *Critérios de remissão*

Há um debate sobre quais parâmetros laboratoriais e quais pontos de corte melhor definem a remissão da DC e predizem um desfecho favorável. Os critérios da remissão da doença variam significativamente de estudo para estudo, mas incluem resolução dos sintomas clínicos relacionados com hipercortisolismo,[2,23,24] necessidade de reposição de glicocorticoides por

mais de 6 meses após a CTE,[2,24] hipocortisolemia/eucortisolemia e presença de sinais clínicos e laboratoriais de cortisol sérico (CS) baixo e insuficiência adrenal. A maioria dos autores têm dado preferência à dosagem do CS.[2,3]

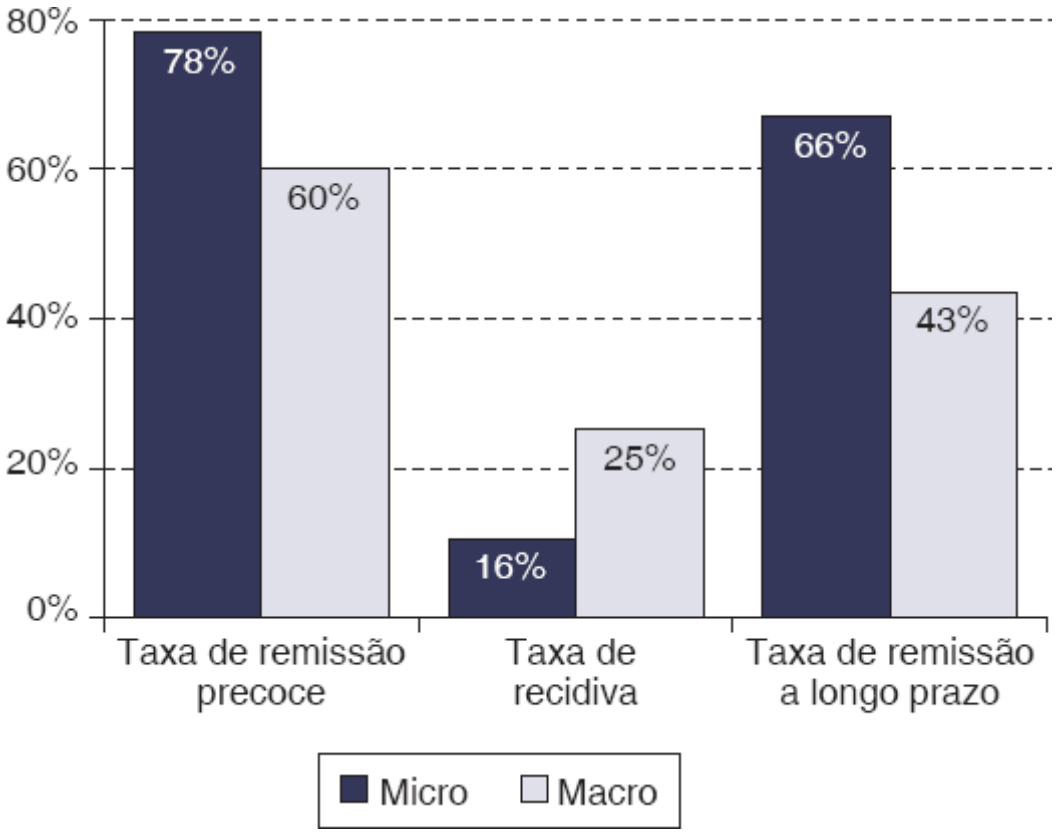


Figura 42.4 Taxas de remissão e recidiva em casos de micro e macroadenomas após a cirurgia transesfenoidal. Recidivas ocorreram 4 meses a 16 anos depois do procedimento cirúrgico (mediana de 33 meses). (Adaptada de Vilar et al., 2016.)[18]

Cortisol sérico

Embora uma remissão a longo prazo seja mais provável quando os níveis pós-operatórios do CS são indetectáveis (< 2 µg/dℓ ou < 50 nmol/ℓ), recidivas já foram relatadas mesmo nessa situação.[18,21] Portanto, não há um limiar que exclua totalmente uma possível recorrência.[2,3,21]

A literatura sugere que a persistência de níveis pós-operatórios de CS < 2 µg/dℓ (< 50 nmol/ℓ) está associada a remissão e taxa de recorrência de aproximadamente 10% em 10 anos.[2,3,21]Um CS persistentemente > 5 µg/dℓ (140 nmol/ℓ) por até 6 semanas exige uma avaliação mais aprofundada. Se o hipercortisolismo persistente for excluído, a taxa de recidiva será maior nesses pacientes do que naqueles com valores mais baixos. Quando os níveis do CS permanecem entre 2 e 5 µg/dℓ, o paciente pode ser considerado em remissão e ser observado sem tratamento adicional para a doença de Cushing, uma vez que a taxa de recorrência parece não exceder a verificada nos casos com CS < 2 µg/dℓ.[3,17,20,21] É importante comentar que, ocasionalmente, a queda do nível do CS é mais gradual, possivelmente refletindo autonomia adrenal transitória após a CTE.[17,21] Na série de Pereira et al.,[21] o melhor momento para definir a cura foi 3 meses após a CTE, pois alguns pacientes apresentaram queda mais tardia do CS (cortisol sérico).

Em um estudo brasileiro (n = 92),[25] a taxa de remissão após a primeira CTE foi de 80%, com 8% de recorrência. Um nadir do CS ≤ 3,5 µg/dℓ dentro de 48 horas teve sensibilidade de 73%, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) de 100%, e valor preditivo negativo (VPN) de 60% para remissão da DC. Interessantemente, um nadir do CS ≤ 5,7 µg/dℓ dentro de 10 a 12 dias da CTE teve sensibilidade de 73%, especificidade e VPP de 100%, com sensibilidade de 91% e VPN de 78%.[25]

Cortisol sérico e hormônio adrenocorticotrófico

Em um recente estudo,[26] com 52 pacientes com DC seguidos durante um período mínimo de 6 anos, o achado no pós-operatório imediato (24 a 48 horas) de CS < 2 µg/dℓ e ACTH < 5 pg/mℓ revelou-se um sensível preditor de remissão. Seu VPP para remissão foi de 100% (p < 0,005), e o VPP de ACTH > 15 pg/mℓ foi de 87,5%. Curiosamente, nenhum paciente com CS pós-operatório > 10 µg/dℓ evoluiu com remissão tardia.[26] Embora esse estudo tenha encontrado um valor de corte para ACTH e cortisol (< 5 pg/mℓ e < 2 µg/dℓ, respectivamente) menor do que em outros estudos para ser

altamente preditivo de remissão, nenhum nível predisse a falta de recorrência.[26] Outros autores também relataram que adição do ACTH às dosagens do CS pode aumentar a precisão das avaliações de remissão, com valores < 20 pg/mℓ dentro de 20 horas sendo encontrados na maioria dos casos que entraram em remissão.[27] Contudo, uma vez mais, recidivas ocorreram mesmo no grupo com ACTH < 20 pg/mℓ.[27]

Cortisol livre urinário

A medição do cortisol livre urinário (UFC) poderá fornecer outras informações úteis quando o valor do CS for inconclusivo. Níveis de UFC < 20 µg/24 h (55 nmol/24 h) sugerem remissão, enquanto valores na faixa normal (20 a 100 µg/24 h; 55 a 276 nmol/24 h) são duvidosos. Valores acima do normal indicam tumor residual.[2,3]

Cortisol salivar no final da noite

Em outro recente estudo (n = 89), em que se usaram os pontos de corte de 23 µg/24 h para o UFC e 50 ng/dℓ para o cortisol salivar no final da noite (LNSC), este último se mostrou com acurácia superior em predizer a remissão quando avaliado 3 meses após a CTE.[28] No entanto, novos estudos, com um número maior de pacientes, são necessários para melhor definir o papel do LNSC na predição de remissão.

Outros testes

Parâmetros adicionais têm sido propostos para avaliar o sucesso da cirurgia, tais como os testes de supressão com doses baixas de dexametasona e o teste de estímulo com desmopressina, entre outros.[2]

Atualmente, os pacientes têm sido avaliados com 30, 60 e 90 dias, já que alguns podem apresentar remissão tardia, utilizando a combinação de dois testes: CS (ponto de corte de < 5,7 µg/dℓ), UFC (< 20 µg/24 h) ou LNSC (< 50 ng/dℓ).

■ *Complicações*

A CTE é um método cirúrgico relativamente seguro, com mortalidade peroperatória < 1%. As principais causas de óbito são infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, meningite e sangramento intracerebral.[15-18] Em mãos experientes, as taxas de morbidade e mortalidade são ainda mais baixas: mortalidade < 0,5% e complicações sérias em menos de 1,5% dos casos (Quadro 42.3). Os problemas mais frequentes são hiponatremia transitória (5 a 20%), diabetes insípido (DI) transitório (10 a 30%) e fístula liquórica (2 a 5%). DI permanente ocorre em menos de 3% dos registros. Complicações infecciosas, como meningite e sinusite esfenoidal, são raras. O efeito colateral mais frequente da CTE é o hipopituitarismo, constatado em até 50% dos pacientes, particularmente após uma segunda CTE.[3,15-22]

Convém também ressaltar que a ressecção cirúrgica do tumor hipofisário em pacientes com DC é geralmente seguida por um hipocortisolismo transitório ou, menos comumente, permanente. Em caso de hipocortisolismo transitório, é necessária a reposição de glicocorticoides até a recuperação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, que pode ocorrer até 18 meses após a cirurgia; o hipocortisolismo permanente exige um tratamento ao longo da vida com glicocorticoides.[1-3,15]

Quadro 42.3 Incidência de complicações da cirurgia transesfenoidal para adenomas hipofisários.

Complicações	Macroadenomas (%)	Microadenomas (%)	Terapia prévia* (%)
Morte	0,86	0,27	2,5
Perda da visão	1,5	0,1	2,5
Rinorreia por LCR	3,3	1,3	5,7
AVC/lesão vascular	0,6	0,2	1,3
Meningite/abscesso	0,5	0,1	1,3

*Cirurgia ou cirurgia + radioterapia. LCR: líquido cefalorraquidiano; AVC: acidente vascular cerebral. Adaptado de Pivonello et al., 2015;[2] Petersenn et al., 2015;[15] Hammer et al., 2004;[17] Vilar et al., 2016.[18]

Conduta na doença de Cushing persistente ou recorrente

Pacientes com DC persistente ou recorrente precisam ser considerados para tratamentos adicionais, a fim de minimizar as consequências deletérias do hipercortisolismo. Os tratamentos possíveis nesse grupo de pacientes incluem uma nova cirurgia hipofisária, radioterapia hipofisária, adrenalectomia bilateral e/ou tratamento medicamentoso.[2,3,8,28] A Figura 42.5 representa um algoritmo esquemático para o tratamento de pacientes com DC.

■ *Segunda cirurgia hipofisária*

A reoperação hipofisária pode ser considerada em portadores de DC persistente ou recorrente, em particular se houver um evidente resíduo tumoral cuja localização permita sua remoção completa.[2] A taxa de remissão total após uma segunda cirurgia hipofisária é menor do que após a primeira operação (geralmente < 50%) e pode variar de acordo com as características do paciente, incluindo o tamanho e a localização do tumor hipofisário residual.[3,8,28] A ausência de tumor residual visível à RM aumenta as chances de insucesso cirúrgico, o mesmo acontecendo em casos de tumores que invadam o seio cavernoso.[8] Em uma revisão de 17 estudos (n = 393), a taxa de remissão após uma segunda CTE variou de 30 a 87,5% (média de 58%) após um seguimento médio de 60 meses (variação de 4 a 432).[2] Além disso, até 60% (média de 16%) desses pacientes podem apresentar recidiva em um período médio de 25 meses.[2]

No que tange às complicações, a reoperação hipofisária, em comparação com a primeira cirurgia, está associada a risco mais elevado de fístula liquórica (3,2 a 83,3%; média de 28,7%)[2] e hipopituitarismo (9 a 79%; média de 16%),[2,29,30] mas esse percentual é ainda maior com radioterapia.[2,8,31]

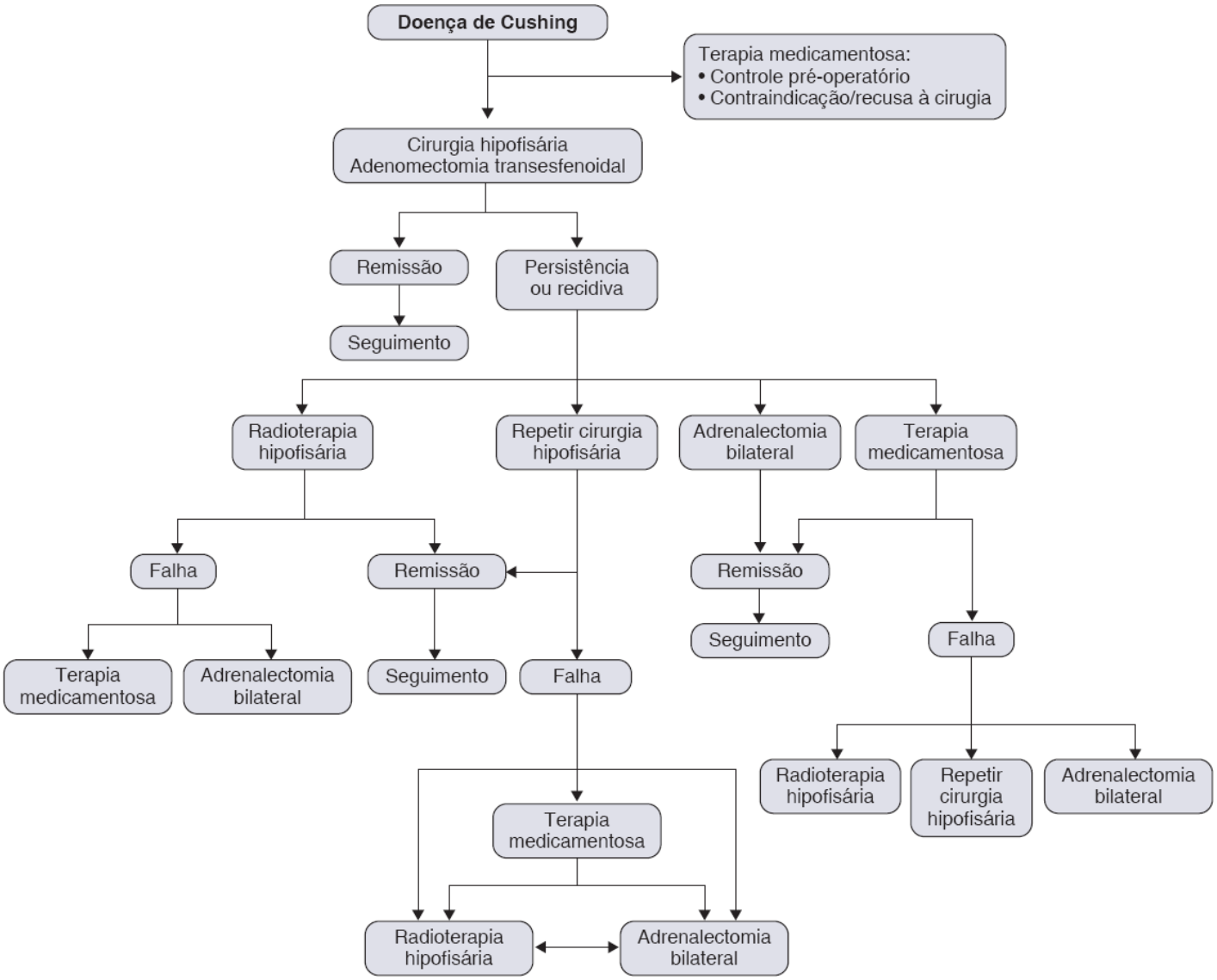


Figura 42.5 Algoritmo para o tratamento da doença de Cushing. Diante de persistência ou recorrência do hipercortisolismo, repetir a cirurgia transesfenoidal é a melhor escolha, desde que haja um cirurgião experiente nesse procedimento e o resíduo tumoral seja, de maneira segura, completamente removível.

■ *Radioterapia*

A radioterapia tem sido utilizada como terapia adjuvante de tumores hipofisários há várias décadas, especialmente após falha da cirurgia e, raramente, como abordagem inicial (p. ex., quando a cirurgia estiver contraindicada). Os objetivos da radiação são: diminuir o tamanho do tumor, impedir seu crescimento futuro e controlar a hipersecreção hipofisária com o mínimo de hipopituitarismo.[3,8] Deve-se dar preferência à radioterapia estereotáxica (SRT), em vez da radioterapia convencional (CRT), uma vez que é supostamente mais segura, já que a radiação é mais bem dirigida ao tumor. Ela pode ser administrada em dose única (radiocirurgia estereotáxica [SRS]) ou de modo fracionado (SRT conformacional [CSRT]).[31] Em comparação com a cirurgia, os principais inconvenientes associados à radioterapia incluem o longo tempo de duração (meses a anos) entre o tratamento e a resposta clínica e hormonal, bem como o risco considerável de hipopituitarismo.[31,32]

Dose

A SRS *gamma-knife* é administrada com dose única de 18 a 24 Gy, enquanto a CSRT é administrada com dose de 45 a 50 Gy durante 25 a 30 dias (≤ 2,0 Gy/dia). As doses de radiação da CRT, em geral, variam de 45 a 50 Gy, divididas em 180 a 200 cGy por fração.[31,32]

Eficácia

Em uma recente revisão de 15 estudos (n = 341), as taxas de remissão relatadas com a CRT variaram de 20 a 100%, com média em torno 64% (após 1 a 104 meses [média de 17,5%]) e com a taxa de recorrência variando de 0 a 62,5% (média de 16%) após 18 a 84 meses (média de 49) (Quadro 42.4).[2] Nessa mesma revisão, as taxas médias de remissão e recorrência com a SRT (n = 850) foram de 61% (10 a 100) e 14% (0 a 100), respectivamente. O período de tempo até a remissão variou de 1 a 166 meses (média de 16) (ver Quadro 42.4).[2] Convém salientar que o aparelho óptico pode tolerar uma radiação máxima de 8 a 12 Gy; consequentemente, a radiocirurgia fica limitada a tumores < 10 mm e distantes 3 a 5 mm do aparelho óptico.[2,32] Já para a CSRT, não há restrições ao tamanho dos tumores.[2]

Quadro 42.4 Resultados da radioterapia convencional (CRT) e estereotáxica (SRT) na doença de Cushing.

Resultados	CRT	SRT
Nº de pacientes	341	850
Dose média em Gy	43,5 (20 a 54)	23,6 (14,7 a 45)
Frequência média de normalização hormonal (%)	64 (20 a 100)	61 (10 a 100)
Tempo necessário para remissão (meses)	17,5 (1 a 104)	16 (1 a 166)
Frequência média de controle tumoral (%)	98,5 (53 a 100)	91 (50 a 100)
Frequência média de recidiva (%)	16 (0 a 62,5)	14 (0 a 100)
Tempo médio para recidiva (meses)	49 (18 a 84)	28 (5 a 120)
Frequência média de hipopituitarismo (%)	39,3 (0 a 100)	23 (0 a 66)

As variações estão indicadas entre parênteses. Adaptado de Pivonello et al., 2015.[2]

O papel da radiocirurgia no tratamento da doença de Cushing foi recentemente revisto por Sheehan et al.[33] Um total de 96 pacientes com DC tinham sido irradiados com uma dose média de 22 Gy e foram seguidos por um período médio de 48 meses (variação de 12 a 210 meses). No último acompanhamento, remissão da doença de Cushing ocorreu em 70% dos pacientes após um tempo médio de 16,6 meses (variação de 1 a 166 meses). O controle do tumor foi conseguido em 98% dos pacientes. Esses dados sugerem que a SRS provavelmente funcione mais rápido do que a CRT, mas com eficiência semelhante.[33]

Complicações

O principal efeito adverso da radioterapia hipofisária é o surgimento de hipopituitarismo, que parece ser mediado por lesão hipotalâmica no caso da CRT e por dano direto à glândula e/ou à haste hipofisária quando se emprega a radiocirurgia. Geralmente, surge após 5 a 10 anos, mas pode ser mais precoce ou mais tardia. Na citada revisão, a frequência média de hipopituitarismo se mostrou maior com a CRT (39,3%) do que com a SRT (23%) (ver Quadro 42.4).[2]

Raros eventos adversos relacionados com a CRT incluem danos aos nervos ou quiasma ópticos, neuropatias cranianas, necrose do lobo temporal (NLT) com epilepsia do lobo temporal e malignidade cerebral secundária (MCS).[31,33-37] Distúrbios visuais, secundários à neuropatia óptica, são relatados em 0 a 4% dos pacientes após CRT[32] e em 2,5 a 5,5% dos submetidos à SRS.[35-37] O risco de MCS é de 1,3 a 2,0% em 10 anos e de 1,9 a 2,7% em 15 a 20 anos em pacientes tratados com CRT.[31,35] Entre cerca de 3.600 pacientes submetidos à CRT (oriundos de 16 estudos), 52 (1,42) desenvolveram MCS, particularmente meningiomas (52%), astrocitomas (15,5%) e gliomas (15,3%).[2] Os riscos de MCS e NLT supostamente são bem menores com a SRS.[32] Embora haja alguns poucos casos relatados de MCS em pacientes submetidos à SRS,[32] a real frequência dessa complicação ainda é desconhecida. Seja como for, a alta dose de radiação liberada pela SRS não é mutagênica, e sim citotóxica.[2]

■ *Adrenalectomia bilateral*

Antes da implementação dos refinamentos na cirurgia hipofisária, a adrenalectomia bilateral total (TBA) foi amplamente usada como uma terapia primária em pacientes com DC. Atualmente, ela tem um papel secundário e é reservada para pacientes em que a cirurgia hipofisária tenha sido malsucedida, como um tratamento alternativo ou adjuvante da radioterapia hipofisária, especialmente se os pacientes forem refratários ou intolerantes à terapia medicamentosa.[3] Além disso, a adrenalectomia bilateral tem um papel importante em pacientes com DC grave, sem contraindicação clínica para a cirurgia, que sejam suscetíveis a se beneficiarem de controle rápido e definitivo de hipercortisolismo. Finalmente, ela pode ser útil para pacientes não curados pela CTE que queiram evitar o risco de hipopituitarismo associado à terapia de radiação, incluindo aqueles em idade reprodutiva e dispostos a preservar sua fertilidade. Com a maior disponibilidade da TBA por via laparoscópica, tem havido um crescente número de pacientes com DC submetidos à TBA.[2,3,38,39]

Eficácia

A TBA pode ser realizada por uma abordagem tradicional aberta ou, de preferência, utilizando-se uma moderna técnica laparoscópica (adrenalectomia bilateral laparoscópica [ABL]).[2,38,39] Ela é eficaz no controle clínico e hormonal em 90 a 100% dos casos, mas quaisquer células adrenocorticais residuais podem resultar em doença persistente ou recorrente em até 10% dos casos, mesmo muitos anos após a adrenalectomia bilateral.[38,39]

Complicações e desvantagens

A ABL é um procedimento seguro, com taxas de complicações significativamente menores do que as observadas com a abordagem tradicional aberta.[39,40] Sua principal desvantagem é o desenvolvimento de insuficiência adrenal permanente, tornando necessária, por tempo indefinido, a terapia de substituição com glicocorticoide e mineralocorticoide, a fim de evitar uma crise adrenal potencialmente fatal.[41] Além disso, os pacientes com DC apresentam um risco (8 a 29%) de desenvolver síndrome de Nelson após TBA.[42] Outra complicação potencial a longo prazo é o crescimento de restos adrenais tanto eutópicos quanto ectópicos sob estímulo do ACTH, o que muitas vezes leva à recidiva do hipercortisolismo.[40,41,43]

■ *Farmacoterapia*

Indicações

Cada vez mais, a farmacoterapia tem assumido um papel mais relevante no manejo da DC persistente ou recorrente, bem como para os eventuais pacientes em que a CTE é recusada ou contraindicada.[2,8] Ela pode ser empregada enquanto se aguardam os efeitos plenos da radioterapia ou no preparo pré-operatório, visando melhorar as condições clínicas dos pacientes.[2,5,10,11] Três diferentes categorias de medicamentos são usadas atualmente no tratamento da DC: inibidores da esteroidogênese adrenal, moduladores da secreção de ACTH e bloqueadores do receptor de glicocorticoide (Quadro 42.5 e Figura 42.6).[2,5-14] No passado, muitos medicamentos foram testados, mas seu uso foi abandonado devido à baixa eficácia. Entre os recentes avanços farmacoterápicos para a DC, destacam-se novos moduladores da secreção do ACTH, um bloqueador de receptor de glicocorticoide e um novo inibidor da esteroidogênese adrenal.[10-14]

Inibidores da esteroidogênese adrenal

São fármacos que têm a capacidade de reduzir a produção de esteroides adrenais por meio da inibição de uma ou várias enzimas da esteroidogênese adrenal (Figura 42.7). Os principais representantes desse grupo são cetoconazol (o mais usado em todo o mundo), metirapona, etomidato e mitotano (Quadros 42.6 e 42.7).[5] É digno de nota que o mitotano, diferentemente dos demais fármacos, tem um efeito adrenolítico, por induzir lise de células adrenais.[13]Recentemente, um potente inibidor da 11β-hidroxilase (osilodrostat)[44] foi aprovado na Europa e nos EUA.

Quadro 42.5 Tratamento medicamentoso da síndrome de Cushing.

Inibidores da esteroidogênese adrenal
• Cetoconazol
• Metirapona*
• Etomidato
• Mitotano
• Aminoglutetimida**
• Trilostano**
• Osilodrostat (LCI699)*
Neuromoduladores da secreção do ACTH
• Cabergolina
• Pasireotide
Temozolomida
• Ácido retinoico
• Bromocriptina**
• Cipro-heptadina**
• Valproato de sódio**
• Ritanserina/cetanserina**
• Octreotide**
• Rosiglitazona/pioglitazona**
Bloqueadores dos receptores de glicocorticoides
• Mifepristona*

*Não comercializados no Brasil em 2020. **Uso abandonado ou não recomendado, devido à baixa eficácia. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

Cetoconazol

Na prática clínica, o agente mais comumente usado é o antifúngico cetoconazol, que geralmente é bem tolerado e tem boa eficácia; porém, frequentemente se associa à perda de controle do hipercortisolismo, um fenômeno conhecido como "escape" (visto em até 23% dos casos). Esse fenômeno decorre da hipersecreção de ACTH, consequente à inibição da secreção de cortisol, e leva a aumento progressivo da dose do fármaco durante o período de tratamento. O melhor parâmetro de resposta ao tratamento é o UFC, que deve ser avaliado a intervalos mínimos de 30 dias.[2,5,8,12]

Mecanismo de ação. O cetoconazol inibe as enzimas de clivagem da cadeia lateral do colesterol ou colesterol desmolase (CYP11A1), 11β-hidroxilase (CYP11B1) e 17α-hidroxilase (CYP17A1), bloqueando, assim, múltiplas etapas da esteroidogênese adrenal.[5,13,45-47] Existem evidências de estudo *in vitro* de que ele teria também um efeito sobre as células corticotróficas, estimulando a expressão de genes associados a apoptose e inibidores do ciclo celular.[48]

Dose/eficácia. Como monoterapia, na dose de 400 a 1.200 mg/dia, o cetoconazol normaliza os níveis do UFC em, aproximadamente, 70 a 80% dos pacientes, de acordo com estudos envolvendo um limitado número de indivíduos (ver Quadro 42.6).[5,45,46,49] Na maior série publicada (um estudo multicêntrico francês), em que 200 pacientes tratados com cetoconazol foram retrospectivamente avaliados, o percentual com UFC normal na última visita de seguimento foi de apenas 49%, taxa essa que chegou a 65% entre os pacientes tratados por pelo menos 2 anos.[47] Recomenda-se iniciar com 200 mg/dia, aumentando-se essa dose gradativamente. A maioria dos pacientes requer 600 mg/dia.[2,3,13]

O cetoconazol é mais bem absorvido em meio ácido; portanto, ele deve ser tomado após as refeições (2 a 3 vezes/dia). Acloridria e o uso de inibidores da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, pantoprazol etc.) diminuem a absorção do cetoconazol.[2,3,5,13]

Efeitos colaterais. Cetoconazol é geralmente bem tolerado; porém, no citado estudo francês, cerca de 20% dos pacientes interromperam o tratamento devido a efeitos colaterais,[47]cujas manifestações mais comuns são desconforto gastrintestinal e erupção cutânea.[13,46] A reação adversa mais temida é a hepatite, que é muito rara (incidência estimada em 1/15.000) (Quadro 42.8).[46] Casos de hepatite fulminante são excepcionalmente raros.[13,50] Anormalidades reversíveis das enzimas hepáticas ocorrem em cerca de 15% dos pacientes.[47] Marcadores precoces para a hepatotoxicidade são transaminases séricas, fosfatase alcalina e bilirrubinas séricas, parâmetros que devem ser monitorados em intervalos frequentes durante o tratamento.[46] No estudo de Castinetti et al.,[47] elevações de transaminases < 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e > 5 vezes o LSN aconteceram em, respectivamente, 13,5 e 2,5% dos pacientes tratados. Nenhuma hepatite fatal foi observada.[47]

Devido a sua ação antiandrogênica leve, o cetoconazol pode causar ginecomastia e diminuição da libido em homens.[5] Insuficiência adrenal é infrequente e contornável pelo ajuste da dose.[13,15] Outra rara complicação da terapia com cetoconazol, sobretudo em crianças, é a hipertensão intracraniana benigna (*pseudotumor cerebri*), resultante da redução da hipercortisolemia. Ela deve ser suspeitada diante de persistentes cefaleia, náuseas e vômitos.[51]

O cetoconazol pode inibir o CYP3A4, levando a interações com diversos medicamentos com metabolização hepática.[5,13]

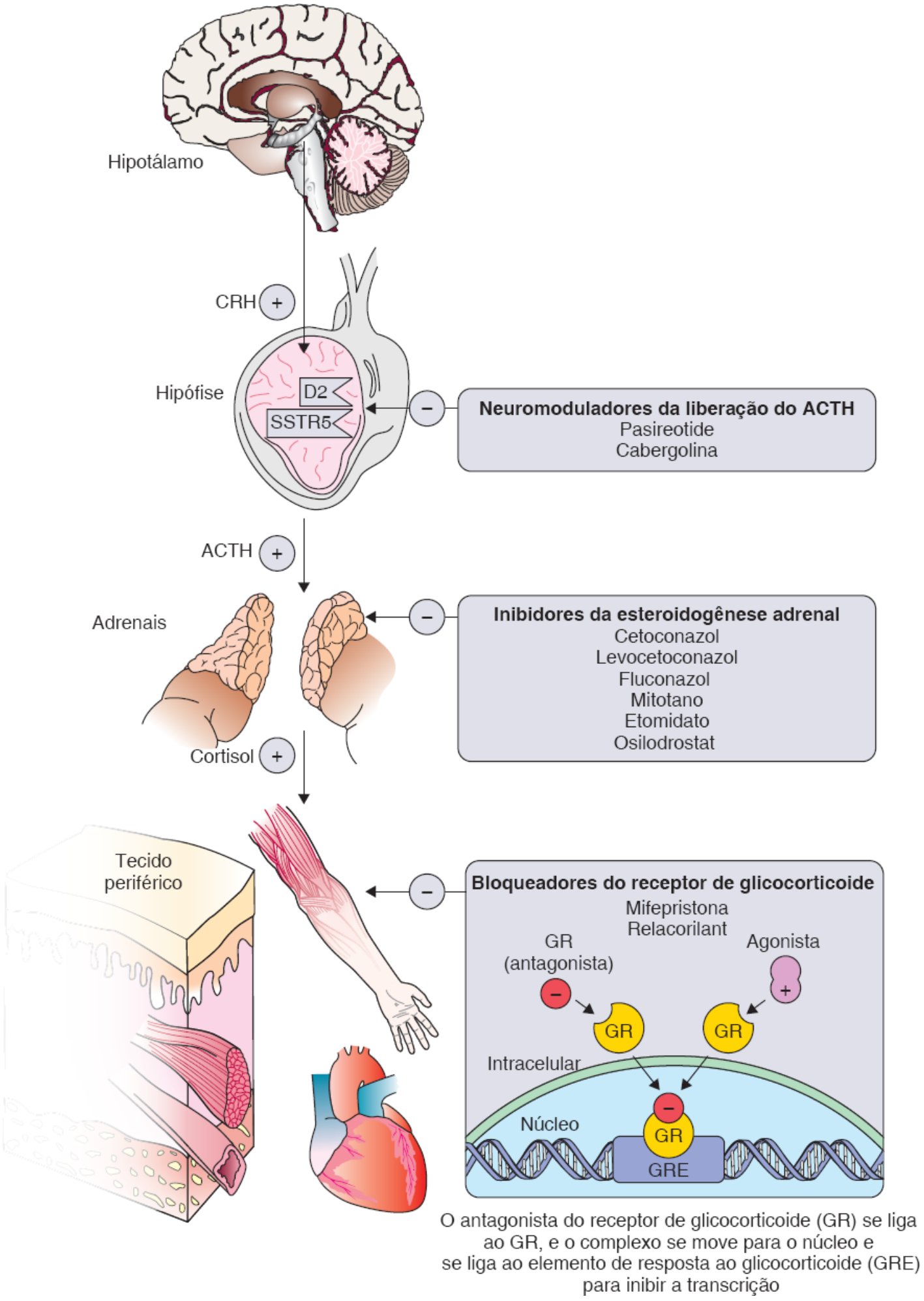


Figura 42.6 Esquematização dos medicamentos utilizados no tratamento da doença de Cushing, de acordo com seu local de ação. SSTR5: receptores da somatostatina subtipo 5; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico. Adaptada de Cuevas

Ramos e Fleseriu, 2014.[11]

Levocetoconazol

O levocetoconazol é um isômero do cetoconazol que vem sendo avaliado na DC, com um suposto menor potencial hepatotóxico.[13,14] Um recente estudo multicêntrico aberto de fase 3 envolveu 94 pacientes com síndrome de Cushing endógena (80 [85%] com DC) que foram inicialmente tratados com a dose de 150 mg 2 vezes/dia, sendo ajustada até a normalização do UFC ou até um máximo de 600 mg 2 vezes/dia.[52] Ao final do sexto mês da fase de manutenção, normalização do UFC médio foi observada em 29 dos 94 pacientes (31%).[52]

Eventos adversos levaram à descontinuação do estudo em 12 (13%) pacientes. Os mais comuns foram náuseas (32%) e cefaleia (28%). Duas pessoas apresentaram prolongamento do intervalo QT, e três tiveram suspeita de insuficiência adrenal. Aumento reversível de alanina aminotransferase além de 3 vezes o LSN ocorreu 10 (11%) pacientes.[52]

Fluconazol

O fluconazol parece ter efeitos similares aos do cetoconazol e com menor potencial de hepatotoxicidade; no entanto, os dados são ainda limitados.[11,13] Ele inibe a 11β-hidroxilase e a atividade de 17α-hidroxilase, além de bloquear a produção de cortisol em culturas primárias de células do córtex adrenal humano.[53] Existem relatos isolados do sucesso da medicação (400 mg/dia por via oral [VO]), geralmente em associação a metirapona ou cabergolina.[54,55] Foi também relatada a eficácia do fluconazol IV (400 mg/dia) em paciente com hipercortisolismo grave devido à síndrome de ACTH ectópico.[56]

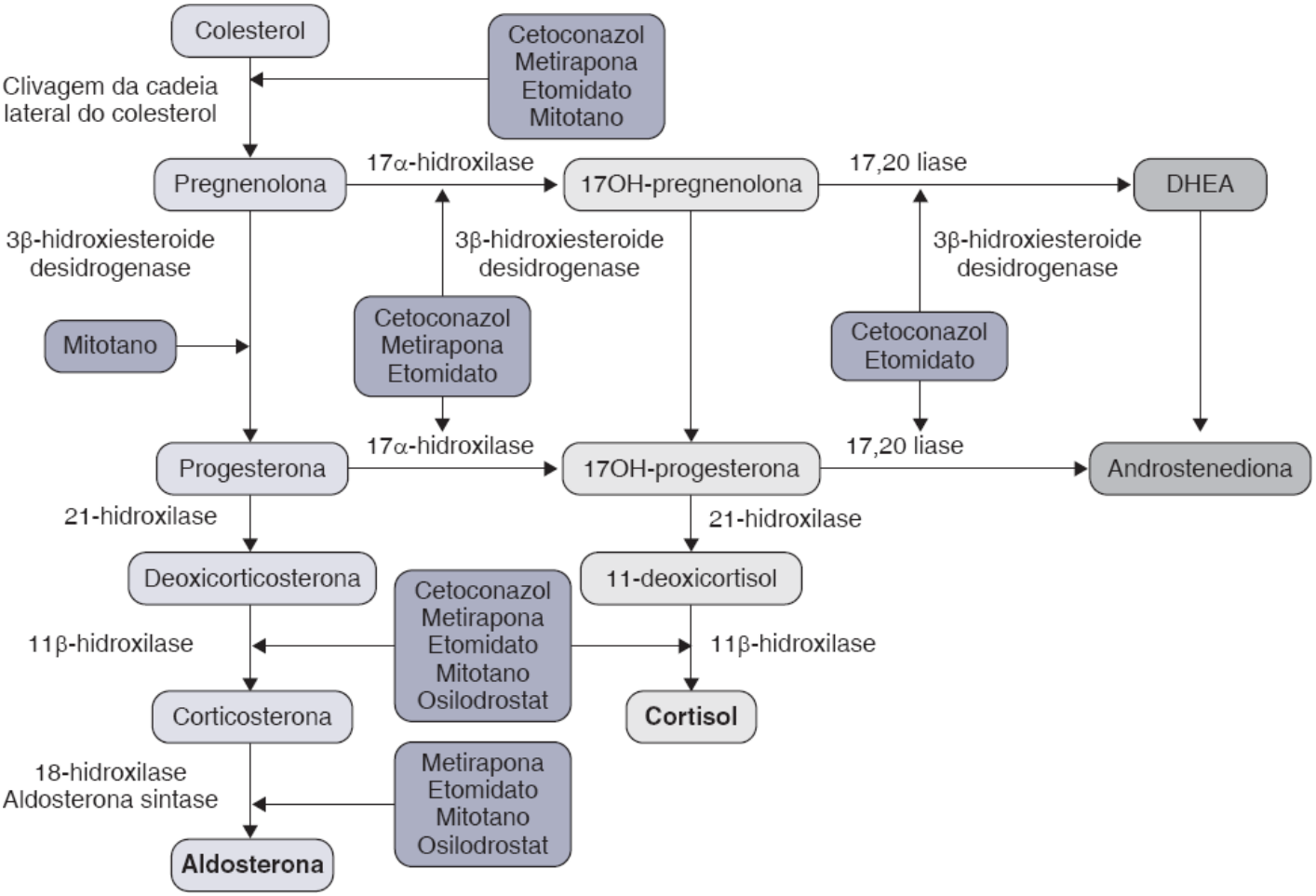


Figura 42.7 Resumo esquemático dos locais de ação dos principais agentes bloqueadores das adrenais usados no tratamento da síndrome de Cushing.

Quadro 42.6 Principais inibidores da esteroidogênese adrenal.

Agente	Dose	Propriedades
Cetoconazol		• Fenômeno do escape pode ocorrer (em até 23% dos casos)

	400 a 1.200 mg/dia	• Efeitos colaterais: sintomas gastrintestinais, erupções cutâneas, aumento das transaminases, hepatite (raramente), ginecomastia, redução da libido em homens
Metirapona	500 a 6.000 mg/dia	• Início de ação mais rápido que o cetoconazol • Risco de hipocortisolismo maior do que com o cetoconazol • Efeitos colaterais: náuseas, dor abdominal, hirsutismo, acne e irregularidades menstruais em mulheres (por elevação da testosterona; hipocalemia, edema e hipertensão)
Mitotano	1.500 a 9.000 mg/dia	• Efeito adrenolítico adicional • A dose deve ser titulada gradativamente • Risco de hipocortisolismo maior do que com a metirapona • Efeitos colaterais: sintomas gastrintestinais, distúrbios neurológicos, aumento de transaminases, hipercolesterolemia • Pacientes devem esperar 5 anos após a suspensão para engravidar
Osilodrostat	10 a 60 mg/dia	• Início de ação rápido • Risco de hipocortisolismo • Efeitos colaterais: hirsutismo, acne e irregularidades menstruais em mulheres (por elevação da testosterona); hipocalemia, edema e hipertensão

Quadro 42.7 Doses dos inibidores da esteroidogênese adrenal usadas em pacientes com síndrome de Cushing.

Fármaco	Nome comercial	Dose inicial	Dose máxima	Dose total diária
Cetoconazol	Nizoral®, Cetoconazol®etc. – comp. 200 mg	200 mg, 2 vezes/dia	400 mg, 3 vezes/dia	1.200 mg
Metirapona*	Metopirone®	250 mg, 2 vezes/dia	1.500 mg, 4 vezes/dia	6.000 mg
Mitotano	Lisodren® – comp. 500 mg	500 mg, 3 vezes/dia	3.000 mg, 3 vezes/dia	9.000 mg
Etomidato	Hypnomidate®, Etomidato®	*Bolus* de 0,03 mg/kg IV, seguido pela infusão de 0,1 mg/kg/h	0,3 mg/kg/h	–
Osilodrostat*	Isturisa®	4 mg/dia, se UFC ≤ 3 × LSN; 10 mg/dia, se UFC > 3 × LSN	30 mg, 2 vezes/dia	60 mg

*Não comercializado no Brasil em 2020. IV: via intravenosa; UFC: cortisol livre urinário; LSN: limite superior da normalidade. Adaptado de Fleseriu, 2015;[12] Fleseriu e Petersenn, 2015;[13] Fleseriu et al., 2016.[44]

Quadro 42.8 Efeitos colaterais do cetoconazol.

Manifestação	Frequência
Elevação de transaminases	10 a 15%
Ginecomastia	13%
Distúrbios gastrintestinais	8%
Edema	6%
Erupção cutânea	2%
Insuficiência adrenal	0,19%
Hepatite	1/15.000

Adaptado de Felders et al., 2010;[45] Trainer e Besser, 1994;[46] Castinetti et al., 2014;[47] Sonino et al., 1991.[49]

Metirapona

A metirapona é um potente inibidor da síntese do cortisol e da aldosterona. Os níveis de CS se reduzem no período de 4 horas de uma dose inicial, e é necessário cuidado para evitar o hipoadrenalismo.

Mecanismo de ação. A metirapona inibe a conversão do desoxicortisol em cortisol, bem como da desoxicorticosterona em corticosterona, por inibição da 11β-hidroxilase.[5,13,46]

Dose/eficácia. Como monoterapia, na dose de 500 e 6.000 mg/dia (iniciar com 250 mg, 2 vezes/dia), a metirapona conduz a uma normalização dos níveis de cortisol em cerca de 75 a 80% dos pacientes (ver Quadros 42.6 e 42.7).[5,13,46] Na maior série publicada, 195 indivíduos (115 com DC) foram retrospectivamente analisados.[57] Valores de curva diária do CS entre 7 e 14 µg/dℓ, UFC normal, CS às 9 h < 12 µg/dℓ e CS às 9 h < LSN foram alcançados por 55, 43, 46 e 76% dos pacientes, respectivamente.[57]

Efeitos colaterais. A principal limitação da metirapona é representada pela utilização em mulheres, uma vez que o acúmulo de precursores do cortisol tem como resultado níveis elevados de andrógenos, o que é, muitas vezes, manifestado na forma de distúrbios menstruais, acne e hirsutismo.[5,13] Além disso, tanto em homens quanto em mulheres, o aumento nos níveis de circulação de precursores mineralocorticoides, principalmente a deoxicorticosterona, pode induzir hipertensão, hipocalemia e edema, limitando o tratamento prolongado com metirapona. Os efeitos hiperandrogênicos podem ser minimizados pela combinação com cetoconazol.[2,5,13,57]

Etomidato

O etomidato é um anestésico e o único inibidor da esteroidogênese adrenal que pode ser usado IV entre os disponíveis para o tratamento de hipercortisolismo. Trata-se de um derivado imidazólico, com rápido início de ação, e é particularmente útil em condições em que se faz necessária uma rápida redução da cortisolemia e a VO é problemática.[5,58,59] Entre tais condições estão complicações agudas ou potencialmente fatais de SC, como graves hipertensão, psicose, infecções e/ou doenças cardiovasculares.[12-14]

Mecanismo de ação. O etomidato age de modo similar ao cetoconazol, inibindo múltiplas etapas da esteroidogênese adrenal.[5,59]

Dose/eficácia. Costuma-se administrar o etomidato com uma injeção IV em *bolus*, em dose não hipnótica (0,03 mg/kg), seguida por uma infusão contínua, na dose de 0,03 a 0,3 mg/kg/h (ver Quadro 42.7).[59] Esse esquema reduz a cortisolemia, de maneira dose-dependente, com significativa supressão após as primeiras 5 horas e efeito máximo após 11 horas.[58] Doses mais baixas (0,01 a 0,1 mg/kg/h) podem ser igualmente eficazes, enquanto ocasionais pacientes podem necessitar de doses tão elevadas quanto 5 mg/h.[59]

Mitotano

O mitotano é um potente fármaco com ação de início tardio, mas prolongada. Geralmente, não se associa a ocorrência de escape. Em contrapartida, a utilização de mitotano torna-se muito limitada pelos frequentes efeitos colaterais gastrintestinais e neurológicos dose-dependentes.[60]Assim, tem-se reservado o mitotano para os casos muitos graves e, sobretudo, em pacientes com carcinoma adrenal.[5,13,46] O mitotano causa hipercolesterolemia e é armazenado no tecido adiposo durante cerca de 2 anos após o término da administração. Assim, não pode ser utilizado em mulheres que pretendam engravidar no prazo de 5 anos da interrupção do tratamento.[13,60]

Dose/eficácia. Em geral, 80% dos pacientes alcançam normalização dos marcadores urinários. No entanto, apenas 60% têm recidiva do hipercortisolismo após a interrupção da terapia, sugerindo uma pequena ação adrenolítica.[46,60] Remissão mantida após a descontinuação do mitotano tem sido relatada em 30% dos pacientes após um seguimento médio de 37 meses.[60] As doses usuais são de aproximadamente 4 g/dia.[5,46] Um estudo retrospectivo recente mostrou remissão em 48/67 (72%) pacientes com DC tratados a longo prazo após mediana de 6,7 (5,2 a 8,2) meses,[61] em doses mais baixas do que as empregadas no carcinoma adrenal.

Devido a um metabolismo acelerado de esteroides exógenos, especialmente hidrocortisona, as doses de reposição de glicocorticoide devem ser aumentadas para evitar crises adrenais.[33,46]

Osilodrostat

Osilodrostat (LCI699) é um novo e potente inibidor da 11β-hidroxilase (CYP11B1) e da aldosterona sintase (CYP11B2), etapas finais na síntese de cortisol e aldosterona, respectivamente.[44,62,63] Trata-se do único inibidor da esteroidogênese adrenal aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da doença de Cushing, o que ocorreu em março de 2020. Em janeiro do mesmo ano, ele havia sido aprovado na Europa para o uso em casos de síndrome de Cushing endógena.

Eficácia. A terapia com osilodrostat possibilita, na maioria dos pacientes, uma rápida normalização dos níveis do cortisol e melhora nos múltiplos aspectos clínicos da síndrome.[44,62,63] No estudo de fase 3 LINC 3,[62] uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com osilodrostat manteve o UFC médio (mUFC) normal no final do período de retirada randomizada de 8 semanas (semana 34), em comparação ao placebo (86 *versus* 29%).[62]

Efeitos colaterais. Osilodrostat é bem tolerado e não causa hepatotoxicidade. O bloqueio na 11β-hidroxilase causa diminuição da síntese do cortisol e pode aumentar os níveis circulantes de precursores de aldosterona e andrógenos adrenais. Isso pode ativar os receptores mineralocorticoides e causar hipocalemia, edema e hipertensão. A maior produção androgênica pelas adrenais pode levar, nas mulheres, ao surgimento de acne, hirsutismo e elevação dos níveis séricos de testosterona. O hipocortisolismo pode provocar náuseas, vômitos, tonturas, hipotensão e hipoglicemia. Reações adversas que ocorrem em mais de 20% dos pacientes são insuficiência adrenal, fadiga, náuseas, cefaleia e edema.

Neuromoduladores da secreção de ACTH

Os medicamentos que exercem efeitos em nível da hipófise representam uma opção atraente para o tratamento de DC. No passado, diversos fármacos foram testados (cipro-heptadina, bromocriptina, valproato de sódio, octreotide etc.), mas seu uso foi abandonado devido à baixa eficácia. Atualmente, eles são, sobretudo, representados pelo pasireotide e pela cabergolina (Quadro 42.9).[2,10-12]

Pasireotide

Nos adenomas corticotróficos predominam o receptor da somatostatina subtipo 2 (SSTR2) e, principalmente, o subtipo 5 (SSTR5).[64] O *pasireotide* é um ligante do receptor da somatostatina ou análogo da somatostatina que tem elevada afinidade de ligação para SSTR1, SSTR2, SSTR3 e, sobretudo, SSTR5.[11,63] Em contraste, os análogos da somatostatina octreotide e lanreotide têm eficácia limitada na DC devido a sua maior afinidade pelo SSTR2, com reduzida afinidade pelo SSTR5 (40 vezes menor em comparação ao pasireotide). Ademais, a expressão do SSTR2 é inibida pelo hipercortisolismo.[11,64] Atualmente, o pasireotide é o único neuromodulador da secreção do ACTH aprovado pelas agências regulatórias na maioria dos países para o tratamento da DC persistente ou recorrente após a cirurgia, bem como para aqueles pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia.

Eficácia. Em estudo de fase III, que envolveu 162 pacientes com DC persistente, recorrente ou sem tratamento prévio, os participantes foram randomizados para receber pasireotide na dose de 600 µg ou 900 µg, por via subcutânea, 2 vezes/dia, durante 12 meses.[65] Os resultados do estudo demonstraram que, após 6 meses de tratamento, 13% dos pacientes

no grupo de 600 µg e 25% no grupo de 900 µg alcançaram níveis de UFC completamente normalizados.[65] Melhor resposta (50%) foi observada nos pacientes com doença leve (UFC 1,5 a 2 vezes o LSN).[65] O seguimento aberto desse estudo durante 5 anos demonstrou manutenção do controle de níveis de UFC em 68,8% dos pacientes.[66] Em um programa de acesso expandido ao medicamento, um estudo de vida real multicêntrico internacional envolvendo 104 pacientes confirmou, na prática clínica, os dados de eficácia e tolerância do pasireotide por via subcutânea, cujo tratamento por um tempo médio de 25 semanas resultou em normalização do UFC em 50% dos pacientes.[67] Entre 20 indivíduos acompanhados em um serviço italiano e tratados por até 10 anos com pasireotide, a redução média do UFC, na última avaliação de seguimento, foi de 40,4% (variação de 2 a 92%), com normalização do UFC e do LNSC em 50% dos pacientes.[68]

A eficácia e a segurança do pasireotide de liberação prolongada (LAR) por via intramuscular (IM) foram avaliadas em um grande estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase III.[69] O desfecho primário foi alcançado no 7º mês de tratamento com pasireotide LAR, com normalização do UFC em cerca de 40% dos pacientes em ambos os grupos (10 ou 30 mg/mês), sendo observada queda nos seus níveis a partir do primeiro mês.[69]Uma vez mais, a normalização do UFC foi alcançada em 50% dos indivíduos com doença leve e em um terço daqueles com UFC 2 a 5 vezes o LSN.[69] A partir dos 150 pacientes desse estudo,[69] 81 participaram também do seguimento aberto, em um tempo médio de 24 meses de tratamento, no qual Fleseriu et al.[70] demonstraram melhora sustentada nos parâmetros clínicos e laboratoriais da DC. Ao término do estudo, 53% dos pacientes tratados com pasireotide LAR apresentavam níveis normais de UFC.[70] A apresentação farmacêutica em liberação prolongada do pasireotide ainda não foi registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso na DC, tendo sido aprovada em 2018 pela FDA para tratamento da DC recidivada sem condições de cura cirúrgica, na dose inicial de 10 mg IM a cada 28 dias (NDA 203255/S-004).

Após 3 anos de tratamento com pasireotide LAR, o benefício clínico e laboratorial foi mantido, além de ter sido evidenciada estabilidade na massa óssea, indicando efeito protetor do tratamento sobre o avanço da osteoporose secundária à DC.[70]

Nos citados estudos, a diminuição do UFC foi acompanhada por melhora nos sinais e sintomas clínicos da DC, no peso corporal, nos níveis pressóricos e parâmetros ligados à síndrome metabólica, bem como no escore relacionado com a qualidade de vida. Paralelamente, houve diminuição dos níveis de ACTH plasmático, CS e LNSC.[65-77,69,70] Um recente estudo mostrou que cerca de 30% dos pacientes tratados com pasireotide LAR permaneciam com elevação do LNSC, a despeito da normalização do UFC.[71] Mais importante, a resposta clínica foi maior (p. ex., maior redução da pressão arterial e do peso) quando ambos os parâmetros normalizaram com o tratamento.[71]

No que se refere ao tamanho do tumor, o grupo de Nápoles mostrou que o pasireotide induz redução tumoral na maioria dos pacientes com DC.[72] Entre oito indivíduos avaliados, uma significativa redução (> 25 %) foi observada em 62,5 e 100% após 6 e 12 meses, respectivamente.[72] Em dois pacientes (25%), uma marcante redução foi registrada, com desaparecimento do tumor em um caso.[72] A diminuição tumoral significativa promovida pelo pasireotide foi confirmada por Lacroix et al.[73] em uma análise *post-hoc* dos dados do grande estudo multicêntrico de fase III,[65] sendo que não houve correlação entre redução tumoral e UFC.[73] As doses empregadas de 600 e 900 µg, por via subcutânea, 2 vezes/dia proporcionaram, respectivamente, uma redução tumoral em 44 e 75% dos pacientes após 6 meses, e em 50 e 89% dos casos após 12 meses de terapêutica.[73] O tratamento de 52 pacientes com pasireotide devido a DC recidivada ou persistente sem tumor residual identificável em RM resultou em prevenção da progressão tumoral em 49 deles após 12 meses.[73] Em particular, nos casos de macroadenoma, quase metade dos indivíduos com DC tratados com pasireotide LAR apresentou redução significativa na massa tumoral (> 20%) aos 24 meses, permanecendo estável até a última avaliação aos 36 meses. Isso indica que o tratamento com pasireotide é particularmente benéfico nos pacientes com massa tumoral clinicamente relevante ou em crescimento progressivo.[70]

Efeitos colaterais. O pasireotide compartilha dos efeitos colaterais bem estabelecidos para os análogos da somatostatina de primeira geração (octreotide e lanreotide), como distúrbios gastrintestinais, colelitíase e bradicardia. Contudo, seu efeito adverso mais proeminente é a hiperglicemia. As concentrações de glicose em jejum e pós-prandial elevaram-se, de maneira dose-dependente, nos estudos de fases II e III.[65,74] O mecanismo em voluntários saudáveis parece ser uma diminuição na produção de insulina e incretinas (polipeptídeo inibitório gástrico e peptídeo semelhante ao glucagon 1 [GLP-1]), em vez de mudança na sensibilidade à insulina *per se*.[75] Maior ativação do SSTR5 em relação ao SSTR2 explicaria a maior ocorrência de hiperglicemia com pasireotide, comparada com octreotide e lanreotide.[76]

No estudo de Colao et al.,[65] mais da metade dos pacientes apresentou diarreia, náuseas e hiperglicemia. Em particular, 73% tiveram um evento adverso relacionado com hiperglicemia, levando à interrupção do tratamento em 6% dos casos.

Diabetes melito preexistente ou intolerância à glicose aumentaram o risco desses eventos adversos. Ademais, dos 67 pacientes que estavam normoglicêmicos no início do estudo, apenas 14 (21%) mantiveram-se euglicêmicos, 29 (43%) tornaram-se pré-diabéticos e 23 (34%) ficaram diabéticos durante o tratamento. Em contrapartida, eventos adversos relacionados com o hipocortisolismo foram relatados em 8% dos pacientes e, em geral, foram resolvidos com redução da dose de pasireotide ou interrupção temporária do tratamento.[65]

No estudo de vida real com pasireotide por via subcutânea, eventos adversos relacionados com hiperglicemia foram relatados em 76% dos pacientes, sendo que a glicemia esteve predominantemente mais elevada no início do tratamento (a elevação foi evidenciada no primeiro mês, seguida de estabilização ao longo do estudo).[72] Em concordância com esses achados, nos seguimentos dos estudos de fase III, a intensidade e a frequência da hiperglicemia permaneceram estáveis ao longo dos 5 anos de tratamento com pasireotide por via subcutânea,[66] bem como nos 3 anos de terapia com pasireotide de liberação prolongada.[70] A maioria dos pacientes (85%) apresentou hemoglobina glicada < 8% ao término desse estudo, sendo que as medicações mais utilizadas foram metformina (39%) e inibidores de dipeptidil peptidase 4 (19%).[66,70]

Em função do mecanismo da hiperglicemia, inibidores da DPP-4 e análogos do GLP-1 seriam as melhores opções de tratamento.[77] Um estudo de fase IV encontra-se em andamento para investigar o manejo terapêutico adequado para a hiperglicemia induzida pelo pasireotide (ClinicalTrials.gov; identifier: NCT02060383).

Cabergolina

Na doença de Cushing, o racional para o uso da cabergolina, agonista dopaminérgico, foi a demonstração da expressão dos receptores D2 da dopamina em cerca de 80% dos corticotropinomas.[78]

Eficácia. As doses usuais na DC são de 1,5 a 5 mg/semana; com base nos estudos iniciais, espera-se que a resposta à cabergolina seja de 30 a 50% em pacientes com doença leve ou moderada a curto prazo.[79-82] Esse número cai pela metade em estudos prolongados, visto que apenas 20 a 25% persistem com resposta em 2 a 3 anos.[80,83] Além disso, um estudo prospectivo recente com cabergolina usada como terapia de primeira linha relatou uma taxa de resposta parcial decepcionante (definida como mais de 50% de redução no UFC) de 25% em 6 semanas; e apenas 10% tiveram melhora tanto no LNSC quanto no UFC.[84] Esses achados foram confirmados por um grande estudo retrospectivo que incluiu 53 pacientes tratados com cabergolina em monoterapia,[83] no qual a normalização do UFC com melhora clínica nos primeiros 12 meses de terapia ocorreu em 40% dos casos. No acompanhamento a longo prazo, 28% dos respondedores interromperam o tratamento devido a perda de resposta (escape do tratamento) ou intolerância.[83] Nos estudos iniciais, o fenômeno do escape, com elevação posterior do UFC após uma resposta inicial, foi observado em até 25% dos pacientes (Figura 42.8).[71]

O mecanismo subjacente ao fenômeno de escape associado ao uso de cabergolina não foi esclarecido, mas é possível que seja secundário a uma seleção progressiva e ao crescimento de células corticotróficas tumorais que não expressam níveis elevados de receptores D2 ou, alternativamente, a uma *downregulation*, ou desacoplamento de receptores D2 em células tumorais corticotróficas.[11,12]

Redução tumoral geralmente discreta é observada em até 50% dos pacientes com DC.[79,80]Contudo, redução tumoral marcante já foi relatada em um caso de macrocorticotropinoma volumoso.[85] A eficácia da cabergolina foi também demonstrada em alguns casos de síndrome de Nelson.[86] Ela foi testada, ainda, em monoterapia ou, principalmente, em combinação em 11 pacientes com secreção ectópica, havendo resposta favorável em 10 deles (91%).[87]

Efeitos colaterais. Geralmente, a cabergolina é bem tolerada; os efeitos secundários mais comuns são cefaleia, depressão, hipotensão, congestão nasal, tonturas e desconforto gastrintestinal leve.[79,80]

Ácido retinoico

A eficácia do ácido retinoico já havia sido demonstrada em cães com DC nos anos 1990.[88] Em 2012, um estudo em humanos mostrou que seu uso (10 a 80 mg/dia) por 6 a 12 meses propiciou normalização do UFC em 3 de 7 (42,8%) pacientes com DC.[89] Mais recentemente, Vilar et al.[90] trataram 20 pacientes com DC não curados pela CTE com doses de até 80 mg/dia de isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), com dose inicial de 20 mg/dia. Após 1 ano de tratamento, normalização do UFC foi constatada em quatro casos (25%). No entanto, o tratamento com a isotretinoína fica limitado pelos efeitos colaterais típicos desse fármaco.

Temozolomida

A temozolomida é um agente alquilante rotineiramente empregado no tratamento de gliomas cerebrais e melanomas metastáticos. Desde 2006, ela vem também sendo usada em pacientes com tumores hipofisários agressivos ou malignos.[91] Entre cerca de 160 pacientes tratados e relatados na literatura, a taxa de resposta completa ou parcial foi de aproximadamente 40%.[91,92] Controle tumoral transitório ou mantido foi observado em 70% dos corticotropinomas.[91] No estudo multicêntrico europeu, resposta completa apenas foi relatada em tumores com baixa expressão da O6-metilguanina-DNA metiltransferase, enzima que neutraliza o efeito do fármaco.[91] Os tumores secretores de ACTH ou prolactina são os mais responsivos, mas escapes do tratamento têm sido relatados.[92,93] Ademais, devido a sua toxicidade, sobretudo mielossupressão, a temozolomida tem sido reservada para os tumores refratários ao tratamento convencional.[91-93]

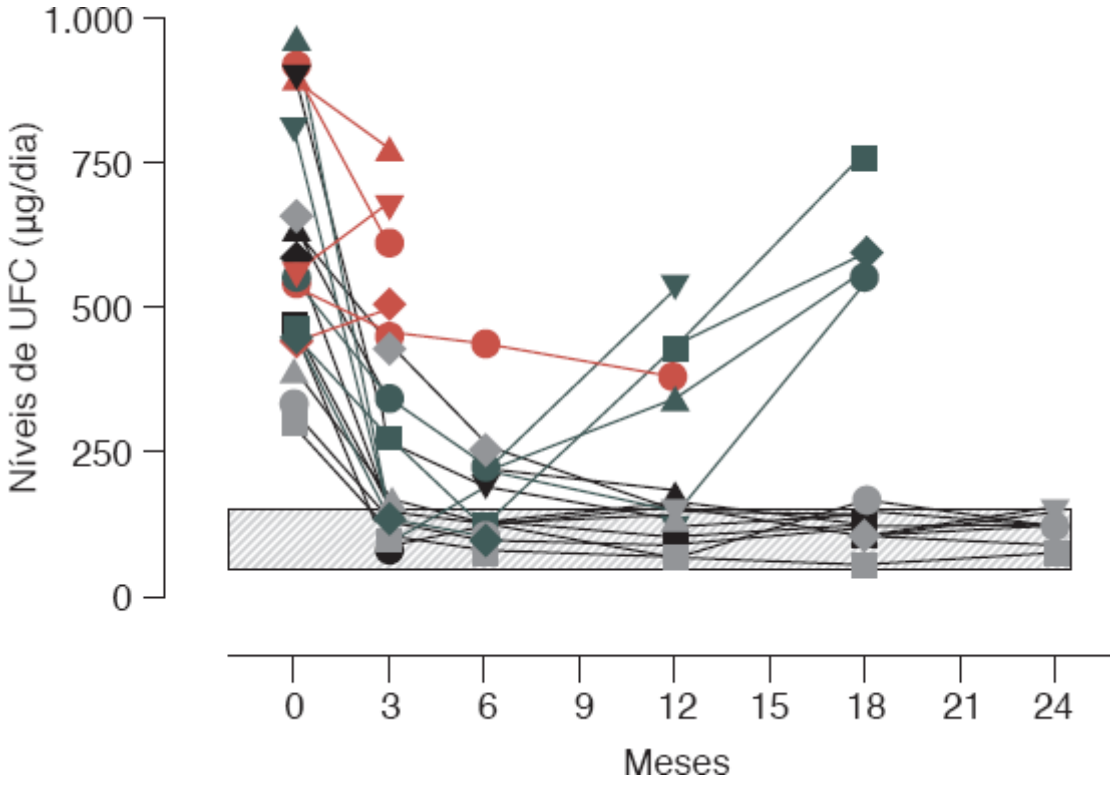


Figura 42.8 Resposta ao tratamento com cabergolina na doença de Cushing em pacientes não curados pela cirurgia: modificação individual média nos níveis de cortisol livre urinário (UFC) em 20 pacientes tratados com cabergolina por 12 a 24 meses. Os pacientes que respondem a longo prazo ao tratamento são representados com linhas pretas; aqueles com respostas precoce e tardia de escape, com linhas verdes; e os que não respondem ao tratamento são mostrados com linhas vermelhas. A área sombreada indica a faixa normal de UFC (35 a 135 mg/dia). (Adaptada de Pivonello et al., 2009.)[79]

Futuras perspectivas

Diversos fármacos vêm sendo testados em estudos animais, bem como em estudos de fase I ou fase II para a doença de Cushing.[5] São dignos de nota o gefitinib, um inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR); ALD1613, um anticorpo neutralizador do ACTH; compostos quiméricos com ação sobre o receptor D2 e o STTR5; bloqueadores do receptor tipo 3 da arginina vasopressina; etc.[5]

Terapia combinada

A terapia combinada tende a ser mais eficaz do que a monoterapia em pacientes com DC persistente ou recorrente, quando se empregam medicações com diferentes mecanismos de ação e efeitos terapêuticos complementares.[94] Possibilita também a utilização de menores doses de cada fármaco, propiciando redução de eventos adversos.[11-14,94]

Um estudo holandês examinou a eficácia da farmacoterapia combinada por etapas em pacientes com DC, usando pasireotide como modalidade inicial de tratamento, sequencialmente combinado com cabergolina e cetoconazol, de acordo com os níveis de UFC.[95] Ao final de 80 dias, a monoterapia com pasireotide induziu remissão sustentada em 5 (29%) de 17 pacientes; a combinação de pasireotide com cabergolina resultou em normalização dos níveis de UFC em quatro pacientes adicionais (24%), enquanto a combinação de cabergolina, pasireotide e cetoconazol em indivíduos que ainda estavam não controlados resultou em níveis normais de UFC em seis pacientes adicionais ao final do estudo. Assim, essa abordagem por etapas foi associada a uma remissão hormonal em 88% dos indivíduos com DC.[95] Um estudo de segurança

e eficácia envolvendo um número maior de pessoas se faz necessário para avaliar o papel da terapia tríplice sequencial, incluindo a possibilidade de iniciar o tratamento com cetoconazol ou cabergolina.

Em outro estudo, Vilar et al.[82] examinaram a eficácia de cabergolina em combinação com dose baixa de cetoconazol na DC não curada pela CTE.[82] Doze pacientes foram tratados inicialmente com cabergolina, em uma dose de 2 a 3 mg/semana, com normalização dos níveis do UFC ocorrendo em três deles (25%). Após 6 meses de tratamento com cabergolina, cetoconazol em doses relativamente baixas (200 a 400 mg) foi adicionado aos nove pacientes restantes, o que resultou na normalização do UFC em seis dos nove casos (66,7%) não controlados pelo tratamento isolado com cabergolina (Figura 42.9). Por conseguinte, essa abordagem terapêutica foi associada a remissão hormonal em 75% dos indivíduos com DC. É importante notar que hepatotoxicidade significativa não foi relatada durante o tratamento com cetoconazol, nem aconteceu nenhum caso de escape.[82] Na série de Barbot et al.,[96] a combinação de cetoconazol e cabergolina propiciou normalização do UFC em 79% dos casos, independentemente da medicação inicialmente empregada.

Na série de Vilar et al.,[90] um dos pacientes não responsivos à isotretinoína e à cabergolina isoladamente alcançou normalização do UFC com a associação dos dois fármacos. Esse achado está de acordo com um estudo recente no qual se verificou que ácido retinoico pode aumentar a expressão do receptor D2 em células de tumores corticotróficos.[97]

No estudo CAPACITY, que envolveu 66 pacientes com DC, 25 deles (37,9%) alcançaram normalização do UFC com pasireotide (600 a 900 µg/dia, por via subcutânea).[98] Aos demais pacientes, foi adicionada cabergolina em dose elevada (0,5 a 1 mg/dia); contudo, somente em 12 pacientes (29,2%) o UFC normalizou.[98] A elevada taxa de abandono do tratamento pode ter influenciado negativamente o resultado do estudo.[98]

A combinação de pasireotide com um inibidor da esteroidogênese adrenal é atrativa por seus mecanismos de ação complementares, mas sua eficácia ainda não foi demonstrada em estudo randomizado. É importante ressaltar que, a exemplo do pasireotide, cetoconazol e osilodrostat prolongam o intervalo QT.[11] Assim, a terapia combinada com esses fármacos poderia resultar em efeitos aditivos sobre o intervalo QT. Contudo, em ratos, o prolongamento do QT não foi observado na combinação do pasireotide com osilodrostat.[99]

A combinação de cetoconazol é útil para minimizar os efeitos androgênicos da metirapona em mulheres.[46] É possível que o mesmo ocorra com o osilodrostat, já que ele tem mecanismo de ação similar ao da metirapona. A associação de três inibidores da esteroidogênese adrenal (mitotano, metirapona e cetoconazol) como alternativa a uma adrenalectomia de urgência foi recentemente relatada, com um rápido declínio dos níveis de UFC dentro de 24 a 48 h e importante melhora clínica em todos os pacientes.[100]

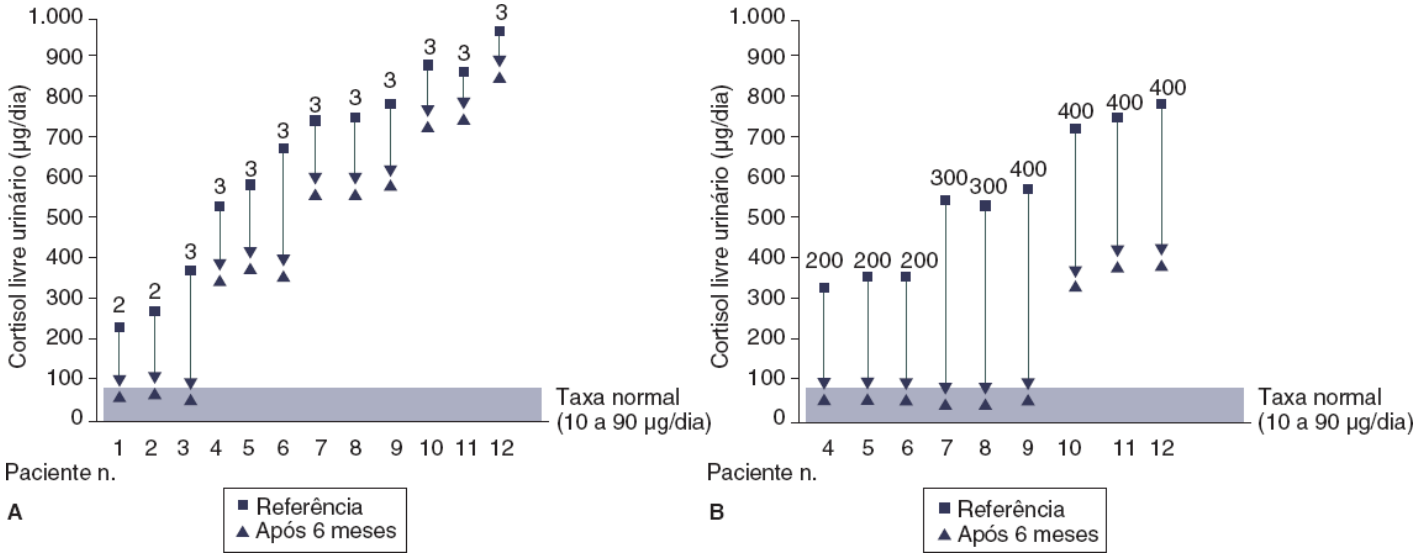


Figura 42.9 Efeito do tratamento da cabergolina em pacientes com doença de Cushing não curados pela cirurgia. **A.** Em monoterapia, com normalização do cortisol livre urinário (UFC) em 25% dos casos (na dose de 2 a 3 mg/semana). **B.** A adição do cetoconazol em doses relativamente baixas (200 a 400 mg/dia) foi bem-sucedida em 67% dos casos. (Adaptada de Vilar et al., 2010.)[82]

Finalmente, o sucesso da combinação de pasireotide e temozolomida já foi relatado em casos de carcinomas ou adenomas agressivos secretores de ACTH.[101]

Bloqueadores do receptor de glicocorticoide

Neste grupo está incluída a *mifepristona*, que bloqueia diretamente o receptor de glicocorticoides, com afinidade 10 vezes maior que o cortisol, e o receptor de progesterona,[10,13,102] daí ser considerado abortivo. Outro medicamento que vem sendo testado em estudo de fase II é o *relacorilant* (CORT125134).[103,104] O mecanismo de ação desses agentes implica que nenhum valor hormonal pode ser utilizado como marcador da eficácia, apenas dados clínicos e a glicemia. Uma vez que o ACTH plasmático ou os níveis de cortisol no soro, na saliva e na urina aumentam como consequência do bloqueio do receptor de glicocorticoide. Assim, apenas os parâmetros clínicos podem ser considerados durante o seguimento do tratamento com mifepristona ou relacorilant, o que, certamente, é um importante inconveniente do uso desses compostos.[1-3,10,13]

Mifepristona

Eficácia. O uso da mifepristona foi inicialmente descrito em casos de síndrome de Cushing grave refratária (raros casos de DC).[105] Um grande estudo aberto e multicêntrico (SEISMIC) de 24 semanas estudou 50 pacientes tratados com mifepristona (43 com DC).[105] Havia dois grupos de pacientes – com diabetes melito ou hipertensão –, que receberam doses de 300 a 1.200 mg/dia (média de 900 mg). Em geral, 60% dos pacientes com intolerância à glicose ou diabetes (n = 29) responderam ao tratamento. A tolerância à glicose melhorou ao longo do tempo, e 7 dos 12 pacientes que usavam insulina puderam reduzir suas doses em pelo menos 50%.[105] Entre os benefícios clínicos, incluíram-se perda de peso e redução da pressão arterial e da circunferência abdominal.[105] A FDA aprovou o uso da mifepristona para casos de síndrome de Cushing endógena associada a diabetes melito.

Efeitos colaterais. Os pacientes tratados com mifepristona podem desenvolver aumentos da pressão arterial ou hipocalemia como consequência da interação sem oposição do cortisol com o receptor mineralocorticoide. Desse modo, monitoramento regular da pressão arterial e dos níveis de potássio sérico é aconselhável.[10,13,102] Além da reposição de potássio, a terapia com espironolactona pode ser útil em pacientes que desenvolvem sequelas de excesso de mineralocorticoide.[10] O espessamento endometrial e o sangramento vaginal podem desenvolver-se em mulheres como consequência da inibição do receptor da progesterona. O medicamento interrompe a gravidez e é contraindicado em mulheres durante a gestação.[10,13,102]

Outros efeitos adversos associados ao uso da mifepristona incluem fadiga, cefaleia, náuseas e elevações reversíveis em tireotrofina sérica e lipídios.[10] Avaliações periódicas da região selar com RM são prudentes, visto que o fármaco não tem efeitos antitumorais diretos e inibe o *feedback* negativo mediado pelo receptor de glicocorticoide. De fato, já houve relatos de crescimento do corticotropinoma,[106] embora não haja achados contundentes sobre essa complicação.[10] A mifepristona inibe o CYP3A4 e outras enzimas hepáticas e tem potencial para interações com outros fármacos metabolizados por meio dessas vias. Portanto, é importante revisar todos os medicamentos concomitantes para possíveis interações com a mifepristona.[10,102]

Relacorilant

Trata-se de um novo antagonista experimental do receptor de glicocorticoide experimental, que não interage com o receptor de progesterona. Ele foi administrado a 32 pacientes com SC (incluindo aqueles com DC) em um estudo aberto de fase II, durante o qual os indivíduos foram alocados a qualquer um dos grupos de duas doses e tratado por 16 semanas (http://clinicaltrials.gov: NCT02804750). Os achados preliminares desse estudo, incluindo melhoras no controle glicêmico e na pressão arterial, foram apresentados na reunião anual da American Association of Clinical Endocrinologists de 2018.[104] Um estudo de fase III do relacorilant está em andamento (http://clinicaltrials.gov: NCT03697109). Com base em seu mecanismo de ação, prevê-se que esse composto não induzirá espessamento endometrial ou sangramento vaginal.[10]

SÍNDROME DO HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO ECTÓPICO

A escolha do tratamento para a síndrome do ACTH ectópico depende da identificação, da localização e da classificação do tumor.[107] A opção mais eficaz é a ressecção cirúrgica, embora isso não seja sempre possível, especialmente na doença metastática ou no caso de tumores ocultos.[3] A terapia dirigida para o tumor envolve uma abordagem multidisciplinar individualizada e pode incluir análogos da somatostatina, quimioterapia sistêmica, interferon-α, quimioembolização, ablação por radiofrequência e terapia de radiação tanto em tumor primário quanto em lesão metastática.[107-110]

Na literatura, existe a descrição de 11 casos de SAE tratados com cabergolina (sozinha ou, principalmente, em associação com inibidores da esteroidogênese adrenal ou análogos somatostatínicos), 10 dos quais com resposta

favorável.[111,112] Os inibidores da esteroidogênese adrenal podem também úteis.[113,114] Nos casos de hipercortisolismo mais grave, sem controle com o tratamento medicamentoso, a adrenalectomia bilateral pode ser considerada.[107]

SÍNDROME DE CUSHING ADRENAL

A causa mais comum de SC adrenal é o adenoma adrenocortical secretor de cortisol, cujo tratamento de escolha é a adrenalectomia unilateral. Essa cirurgia pode ser realizada por uma abordagem tradicional aberta ou utilizando-se uma técnica laparoscópica.[40,115] A adrenalectomia convencional aberta, por abordagem anterior ou posterior, é agora considerada um procedimento obsoleto, uma vez que a adrenalectomia laparoscópica está associada a menor tempo de hospitalização (2,9 *versus* 7,2 dias), menor taxa de complicações (9,5% *versus* 35,8%), menos uso de narcóticos no pós-operatório e uma taxa de cura de cerca de 100%.[115-117]O índice de complicação global associado à adrenalectomia laparoscópica é de 9,5% (variação de 2,9 a 20%); sangramento é uma das complicações mais prevalentes (21,5%). Morbidade a longo prazo envolve dor prolongada na ferida e hérnia. Complicações tromboembólicas ocorrem predominantemente em pacientes obesos e após procedimentos prolongados. A taxa de conversão média de adrenalectomia laparoscópica para aberta é de 3,6%; a razão para isso inclui hemorragia, aderências, dificuldade de dissecção e grande tamanho do tumor (> 10 a 12 cm de diâmetro). A taxa de mortalidade para a adrenalectomia laparoscópica é de 0,2%.[40,115-117]

Após a adrenalectomia unilateral, pode demorar muitos meses ou mesmo anos (até 3 anos) para a adrenal contralateral suprimida se recuperar. É aconselhável, portanto, a terapia de reposição glicocorticoide (com hidrocortisona ou prednisona) e, eventualmente, terapia de substituição mineralocorticoide com fludrocortisona. O teste de estímulo subsequente com ACTH sintético (Cortrosina®, Synacthen®) pode, então, revelar se a resposta ao estresse está normal, possibilitando uma decisão sobre a necessidade de se manter ou não o tratamento de reposição. Em geral, um CS matinal > 10 μg/dℓ ou um pico > 18 μg/dℓ pós-estímulo são indicativos de recuperação do eixo.[1,2,40]

O tratamento do carcinoma adrenal é abordado em detalhes no Capítulo 37, *Manejo do Carcinoma do Córtex Adrenal*.

▸ Resumo

A síndrome de Cushing (SC) é um distúrbio heterogêneo, associado a significativa morbimortalidade, e requer uma abordagem multidisciplinar e individualizada para seu controle. Em geral, o tratamento de escolha para a SC é a cirurgia curativa com ressecção do tumor. SC decorrente de adenoma adrenal secretor de cortisol representa a forma com melhor resposta ao tratamento. De fato, especialistas em adrenalectomia são facilmente encontrados e as chances de cura são de praticamente 100%. Nesses casos, deve-se atentar, contudo, à necessidade da reposição de glicocorticoide até a recuperação plena do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, o que pode levar até 12 meses ou mais. Na maioria dos casos de secreção ectópica de ACTH, a remoção cirúrgica completa do tumor neuroendócrino produtor de ACTH representa o tratamento definitivo. No entanto, em casos selecionados, em função de falha cirúrgica ou malignidade tumoral, terapias adicionais se fazem necessárias.

Para a doença de Cushing, o tratamento de primeira linha é a cirurgia transesfenoidal (CTE), que propicia reversão do hipercortisolismo em 70 a 80% dos casos; porém, a longo prazo, apenas cerca de 60% dos pacientes ficam curados, visto que recidivas são comuns. Estas ocorrem, em geral, nos primeiros 5 anos, mas podem acontecer após 18 anos ou mais. No caso de falha da CTE ou recidiva, os tratamentos de segunda linha incluem segunda cirurgia (às vezes mais radical, como a hipofisectomia total), radioterapia, adrenalectomia bilateral e terapia medicamentosa. Tanto a neurocirurgia de repetição quanto a radioterapia apresentam riscos significativos de hipopituitarismo. A adrenalectomia bilateral geralmente possibilita reversão definitiva do hipercortisolismo, mas trata-se de cirurgia de grande porte, e nem sempre a retirada completa das adrenais é conseguida. Além disso, implica necessidade de reposição glicocorticoide e mineralocorticoide por toda a vida, bem como risco de surgimento da síndrome de Nelson. Por fim, há também a terapia medicamentosa. Tradicionalmente, os fármacos mais usados são aqueles que interferem na esteroidogênese adrenal, com destaque para cetocononazol, metirapona e, mais recentemente, levocetoconazol e osilodrostat. Nos últimos anos, renovou-se o interesse pelo emprego de agentes moduladores da secreção de ACTH, particularmente cabergolina e pasireotide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2015; 386:913-27.
2. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A et al. The treatment of Cushing's disease. Endocr Rev. 2015; 36:385-486.
3. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM et al. Treatment of adrenocortico-tropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:2454-62.
4. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC et al. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:632-42.
5. Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R et al. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:300-12.
6. van Haalen FM, Broersen LH, Jorgensen JO et al. Management of endocrine disease: mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2015; 172:R143-9.
7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2807-31.
8. Fleseriu M, Loriaux DL, Ludlam WH. Second-line treatment for Cushing's disease when initial pituitary surgery is unsuccessful. Curr Opin in Endocrinol Diabetes Obes. 2007; 14:323-8.
9. Vance ML. Cushing's disease: radiation therapy. Pituitary. 2009; 12:11-4.
10. Tritos NA, Biller BMK. Medical management of Cushing's disease. Neurosurg Clin N Am. 2019; 30:499-508.
11. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update. J Endocrinol. 2014; 223:R19-39.
12. Fleseriu M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:51-70.
13. Fleseriu M, Petersenn S. Medical therapy for Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor blockers. Pituitary. 2015; 18:245-52.
14. Hinojosa-Amaya JM, Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Medical management of Cushing's syndrome: current and emerging treatments. Drugs. 2019; 79:935-56.
15. Petersenn S, Beckers A, Ferone D et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. Eur J Endocrinol. 2015; 172:R227-39.
16. Esposito F, Dusick JR, Cohan P et al. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:7-13.
17. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:6348-57.
18. Vilar L, Albuquerque JLK, Lyra R et al. Evaluation of transsphenoidal surgery efficacy in patients with Cushing's disease. Arch Endocrinol Metab. 2016; 38(Suppl 1):S25.
19. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggamvan MI et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63:549-59.
20. Rees DA, Hanna FW, Davies JS et al. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 56:541-51.
21. Pereira AM, Van Aken MO, Van Dulken H et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5858-64.
22. Shin SS, Gardner PA, Ng J et al. Endoscopic endonasal approach for ACTH-secreting pituitary adenomas: outcomes and analysis of remission rates and tumor biochemical activity with respect to tumor invasiveness. World Neurosurg. 2017; 102:651-8.
23. Prevedello DMS, Pouratian N, Sherman JH et al. Analysis of 445 patients with Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery. Neurosurgery. 2006; 59:487.
24. Alwani RA, de Herder WW, van Aken MO et al. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. Neuroendocrinology. 2010; 91:169-78.
25. Costenaro F, Rodrigues TC, Rollin GAF et al. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80:411-8.
26. Hameed N, Yedinak CG, Brzana J et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. Pituitary. 2013; 16:452-8.
27. Salmon PM, Loftus PD, Dodd RL et al. Utility of adrenocorticotropic hormone in assessing the response to transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Endocr Pract. 2014; 20:1159-64.
28. Rutkowski MJ, Flanigan PM, Aghi MK. Update on the management of recurrent Cushing's disease. Neurosurg Focus. 2015; 38:E16.
29. Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM et al. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. Neurosurgery. 2008; 63:266-71.
30. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB Jr et al. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. J Neurosurg. 1994; 80:37-45.
31. Castinetti F, Nagai M, Dufour H et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2007; 156:91-8.
32. Minniti G, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51:1373-80.
33. Sheehan JP, Xu Z, Salvetti DJ et al. Results of gamma knife surgery for Cushing's disease. J Neurosurg. 2013; 119:1486-92.
34. Murayama M, Yasuda K, Minamori Y et al. Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75:935-42.

35. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. Radiother Onco. 1996; 41:45-53.
36. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N et al. Gamma knife surgery for Cushing's disease. J Neurosurg. 2007; 106:980-7.
37. Pollock BE, Brown PD, Nippoldt TB et al. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. Neurosurgery. 2008; 62:1271-6.
38. Bertagna X, Guignat, Lionel G et al. Cushing's disease. Best Pract Res Clini Endocrinol Metab. 2009; 23:607-23.
39. O'Riordain DS, Farley DR, Young WF Jr et al. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. Surgery. 1994; 116:1088-93.
40. Vella A, Thompson GB, Grant CS et al. Laparoscopic adrenalectomy for adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1596-9.
41. Chow JT, Thompson GB, Grant CS et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:513-9.
42. Assie G, Bahurel H, Bertherat J et al. The Nelson's syndrome revisited. Pituitary. 2004; 7:209-15.
43. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J et al. Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. World J Surg. 2000; 24:108-13.
44. Fleseriu M, Pivonello R, Young J et al. Osilodrostat, a potent oral 11β-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. Pituitary. 2016; 19:138-48.
45. Felders RA, Hofland LJ, de Herder WW et al. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole. Neuroendocrinology. 2010; 92(Suppl 1):111-5.
46. Trainer PJ, Besser M. Cushing's syndrome: therapy directed at the adrenal glands. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994; 23:571-84.
47. Castinetti F, Guignat L, Giraud P et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1623-30.
48. Guzzo MF, Carvalho LR, Bronstein MD. Ketoconazole treatment decreases the viability of immortalized pituitary cell lines associated with an increased expression of apoptosis-related genes and cell cycle inhibitors. J Neuroendocrinol. 2015; 27:616-23.
49. Sonino N, Boscaro M, Paoletta A et al. Cetoconazol treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1991; 35:347-52.
50. Duarte PA, Chow CC, Simmons F et al. Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. Arch Intern Med. 1984; 144:1069-70.
51. Costenaro F, Rodrigues TC, Ferreira NP et al. Pseudotumor cerebri during Cushing's disease treatment with ketoconazole. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:284-7.
52. Fleseriu M, Pivonello R, Elenkova A et al. Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre, open-label, single-arm trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:855-65.
53. Riedl M. Long term control of hypercortisolism with fluconazole: case report and in vitro studies. Eur J Endocrinol. 2006; 154:519-24.
54. Burns K, Christie-David D, Gunton JE et al. Fluconazole in the treatment of Cushing's disease. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016; 2016:150115.
55. Chai ST, Haydar A, Tajuddin A et al. Fluconazole as a safe and effective alternative to ketoconazole in controlling hypercortisolism of recurrent Cushing's disease: a case report. Int J Endocrinol Metab. 2018; 16:e65233.
56. Canteros TM, De Miguel V, Fainstein-Day P. Fluconazole treatment in severe ectopic Cushing's syndrome. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019; 2019:19-20.
57. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:4146-54.
58. Preda VA, Sen J, Karavitaki N et al. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. Eur J Endocrinol. 2012; 167:137-43.
59. Schulte HM, Benker G, Reinwein D et al. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70:1426-30.
60. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. Eur J Endocrinol. 2012; 167:473-81.
61. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M et al. LCI699, a potent 11β-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1375-83.
62. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8:748-61.
63. Guelho D, Grossman AB. Emerging drugs for Cushing's disease. Expert Opin Emerg Drugs. 2015; 20:463-78.
64. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R et al. The multiligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. Eur J Endocrinol. 2005; 152:645-54.
65. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012; 366:914-24.
66. Petersenn S, Salgado LR, Schopohl J et al. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a phase III trial. Endocrine. 2017; 57:156-65.
67. Fleseriu M, Iweha C, Salgado L et al. Safety and efficacy of subcutaneous pasireotide in patients with Cushing's disease: results from an open-label, multicenter, single-arm, multinational, expanded-access study. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:436.
68. Trementino L, Cardinaletti M, Concettoni C et al. Up-to 5-year efficacy of pasireotide in a patient with Cushing's disease and pre-existing diabetes: literature review and clinical practice considerations. Pituitary. 2015; 18:359-65.
69. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R et al.; Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6:17-26.

70. Fleseriu M, Petersenn S, Biller BMK et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a phase III extension study. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 91:776-85.
71. Newell-Price J, Rosario Pivonello R, Antoine Tabarin et al. Use of late-night salivary cortisol to monitor response to medical treatment in Cushing's disease. Eur J Endocrinology. 2020; 182:207-17.
72. Simeoli C, Auriemma RS, Tortora F et al. The treatment with pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center. Endocrine. 2015; 50:725-40.
73. Lacroix A, Gu F, Schopohl J et al. Pasireotide treatment significantly reduces tumor volume in patients with Cushing's disease: results from a Phase 3 study. Pituitary. 2020; 23:203-11.
74. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:115-22.
75. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in 68 healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3446-53.
76. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K et al. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:458-65.
77. Colao A, De Block C, Gaztambide MS et al. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. Pituitary. 2014; 17:180-6.
78. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2452-62.
79. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P. Medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:223-30.
80. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2010; 163:709-16.
81. Lila A, Gopal R, Acharya S et al. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy. Endocr Pract. 2010; 16:968-76.
82. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. Pituitary. 2010; 13:123-9.
83. Ferriere A, Cortet C, Chanson P et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study. Eur J Endocrinol. 2017; 176:305-14.
84. Burman P, Eden-Engstrom B, Ekman B et al. Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients. Eur J Endocrinol. 2016; 174:17-24.
85. Manavela MP, Danilowicz K, Bruno OD. Macrocorticotropinoma shrinkage and control of hypercortisolism under long-term cabergoline therapy: case report. Pituitary. 2012; 15(Suppl 1):33-6.
86. Casulari LA, Naves LA, Mello PA et al. Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. Horm Res. 2004; 62:300-5.
87. Ilie MD, Raverot V, Tronc F et al. Cabergoline in severe ectopic or occult Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2019;181:K1-9.
88. Castillo V, Giacomini D, Paez-Pereda M et al. Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. Endocrinology. 2006; 147:4438-44.
89. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, Andrioli M et al. Potential role for retinoic acid in patients with Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3577-83.
90. Vilar L, Albuquerque JL, Lyra R et al. The role of isotretinoin therapy for Cushing's disease: results of a prospective study. Int J Endocrinol. 2016; 2016:8173182.
91. Syro LV, Rotondo F, Camargo M et al. Temozolomide and pituitary tumors: current understanding, unresolved issues, and future directions. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:318.
92. Raverot G, Burman P, McCormack A et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018; 178:G1-24.
93. Whitelaw B. How and when to use temozolomide to treat aggressive pituitary tumours. Endocr Relat Cancer. 2019; 26:R545-52.
94. Vilar L, Naves LA, Machado MC et al. Medical combination therapies in Cushing's disease. Pituitary. 2015; 18:253-62.
95. Feelders RA, de Bruin C, Pereira A et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. N Engl J Med. 2010; 362:1846-82.
96. Barbot M, Albiger N, Ceccato F et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? Pituitary. 2014; 17:109-17.
97. Occhi G, Regazzo D, Albiger NM et al. Activation of the dopamine receptor type-2 (DRD2) promoter by 9-cis retinoic acid in a cellular model of Cushing's disease mediates the inhibition of cell proliferation and ACTH secretion without a complete corticotroph-to-melanotroph transdifferentiation. Endocrinology. 2014; 155:3538-49.
98. Pivonello R, Kadioglu P, Bex M et al. Pasireotide alone or in combination with cabergoline effectively controls urinary free cortisol levels: results from a prospective study in patients with Cushing's disease (CAPACITY). Endocrine Abstracts. 2017; 49:GP187.
99. Li L, Vashisht K, Boisclair J et al. Osilodrostat (LCI699), a potent 11-beta-hydroxylase inhibitor, administered in combination with the multireceptor-targeted somatostatin analog pasireotide: a 13-week study in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2015; 286:224.
100. Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:2796-804.

101. Ceccato F, Lombardi G, Manara R et al. Temozolomide and pasireotide treatment for aggressive pituitary adenoma: expertise at a tertiary care center. J Neurooncol. 2015; 122:189-96.
102. Fleseriu M, Molitch M, Gross C et al. A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone. Endocr Pract. 2013; 19:313-26.
103. Hunt H, Donaldson K, Strem M et al. Assessment of safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacological effect of orally administered CORT125134: an adaptive, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 1 clinical study. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018; 7:408-21.
104. Moraitis A, Agrawal N, Bancos I et al. Open label phase 2 study to assess safety and efficacy of relacorilant (CORT125134), a selective cortisol modulator, in the treatment of endogenous hypercortisolism. Endocr Pract. 2018; 24(Suppl 1):300-1.
105. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2039-49.
106. Fleseriu M, Findling JW, Koch CA et al. Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3718-27.
107. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:371-7.
108. Mansi L, Rambaldi PF, Panza N et al. Diagnosis and radioguided surgery with 111 In-pentetreotide in a patient with paraneoplastic Cushing's syndrome due to a bronchial carcinoid. Eur J Endocrinol. 1997; 137:688-90.
109. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:4955-62.
110. Aniszewski JP, Young Jr WF, Grant CS et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion. World J Surg. 2001; 25:934-40.
111. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph ectopic tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:65-9.
112. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SWW et al. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. N Engl J Med. 2005; 352:2457-8.
113. Winquist EW, Laskey J, Crump M et al. Cetoconazol in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. J Clin Oncol. 1995; 13:157-64.
114. Krakoff J, Koch CA, Calis KA et al. Use of a parenteral propylene glycol-containing etomidate preparation for the long-term management of ectopic Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:4104-8.
115. Kulis T, Knezevic N, Pekez M et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 306 cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012; 22:22-6.
116. Vidal O, Astudillo E, Valentini M et al. Single-incision transperitoneal laparoscopic left adrenalectomy. World J Surg. 2012; 36:1395-9.
117. Vargas HI, Kavoussi LR, Barlett DL et al. Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care. Urology. 1997; 49:673-8.

43

Síndrome de Nelson

Safwaan Adam • Mohit Kumar • Peter Trainer

INTRODUÇÃO

Em 1958, Don Nelson relatou uma mulher de 33 anos que desenvolveu pigmentação, defeito no campo visual, níveis elevados do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e sela túrcica aumentada na radiografia do crânio após adrenalectomia bilateral total (TBA) para doença de Cushing.[1] A síndrome de mesmo nome é agora uma complicação bem conhecida da TBA e, quando ocorre, pode ser de difícil manejo, em particular devido às complicações da expansão do tumor hipofisário.

As melhorias nas técnicas cirúrgicas transesfenoidais e o reconhecimento de que a cirurgia hipofisária deve ser realizada por neurocirurgiões experientes resultaram em melhores taxas de "cura" da doença de Cushing. Porém, apesar de todo o esforço dos cirurgiões hipofisários, um grupo de pacientes permanece com a doença ativa. O reconhecimento de complicações a longo prazo do hipercortisolismo, mesmo nos casos mais leves, em conjunto com a morbimortalidade significativamente mais baixa da adrenalectomia laparoscópica em comparação com a cirurgia "aberta", tornou a TBA um tipo atraente de terapia definitiva. No entanto, a principal preocupação é o risco de desenvolver a síndrome de Nelson (SN). A revisão desse tópico e as orientações sobre o seu manejo são dificultadas pela escassez de estudos clínicos prospectivos, consensos ou diretrizes sobre a prevenção e o manejo da SN. Muitas das orientações existentes baseiam-se na experiência clínica e em pequenas séries, em geral, retrospectivas.

DEFINIÇÃO

Embora os endocrinologistas reconheçam prontamente essa condição, não há consenso sobre os critérios diagnósticos, o que torna difícil comparar as séries publicadas e os resultados das intervenções.

O principal desafio em estabelecer os critérios diagnósticos e os desfechos dos estudos consiste em determinar o papel da expansão do tumor (característica importante da síndrome) e dos níveis de ACTH, que serve como marcador tumoral facilmente dosado. Embora a hiperpigmentação possa ser muito angustiante para os pacientes, a mortalidade e a maior morbidade associadas à SN são consequências da expansão tumoral. O volume do tumor pode ser quantificado, mas o tamanho em si não pode ser usado para diagnosticar a síndrome, pois muitos pacientes terão massa tumoral significativa no momento da TBA. Portanto, qualquer critério diagnóstico para a SN deve incluir evidências de aumento do tamanho do tumor e sua capacidade de invasão. O ACTH é o elemento da síndrome mais fácil de quantificar e monitorar com o tratamento, mas as alterações nos seus níveis não refletem necessariamente mudanças no tamanho do tumor ou a hiperpigmentação. Além disso, o ACTH pode estar elevado (na ausência de qualquer tumor hipofisário) nos pacientes em reposição de glicocorticoides para insuficiência adrenal primária. Consequentemente, uma elevação isolada desse hormônio geralmente não pode ser considerada um mau sinal.

Os seguintes critérios de diagnóstico para a SN foram propostos por Barber et al.:[2]

- TBA prévia para doença de Cushing (com ou sem história de cirurgia hipofisária), com pelo menos um dos achados a seguir:
  - Massa hipofisária em expansão após a TBA (na tomografia ou ressonância) em comparação com a imagem antes da cirurgia adrenal
  - ACTH elevado, > 500 pg/mℓ, antes da reposição de glicocorticoide, associado a elevações progressivas dos níveis de ACTH em pelo menos três ocasiões consecutivas em diferentes momentos após a adrenalectomia (um aumento > 30% da

amostra inicial pós-adrenalectomia).

A hiperpigmentação não foi incluída nos critérios, pois não há evidências de correlação com os níveis de ACTH e é difícil de quantificar.[2]

EPIDEMIOLOGIA

A incidência relatada da SN varia de 0 a 47% (mediana de 21% após um acompanhamento mediano de 61 meses),[3] com a variabilidade sendo atribuída a uma série de fatores: definições diferentes, populações heterogêneas e critérios de inclusão variados. Assié et al.[4] investigaram 53 pacientes tratados com TBA para doença de Cushing que não receberam radioterapia para proteger contra a SN, os quais foram sistematicamente acompanhados radiológica e bioquimicamente. A progressão do tumor corticotrófico (definida como alargamento de um adenoma existente ou ocorrência de adenoma onde não havia nenhum anteriormente) foi documentada em 39% em 3 anos e em 47% em 7 anos, com um platô após esse período.[4] Em outras séries clínicas, o tempo de desenvolvimento de SN variou de 2 meses a 24 anos após TBA.[5,6] Esses dados sugerem que um acompanhamento intensivo é necessário nos 3 anos pós-TBA, embora deva-se atentar para o fato de que a síndrome de Nelson raramente pode ocorrer muitos anos após a TBA. A incidência da SN em crianças pós-TBA para a doença de Cushing excede 50%.[7,8] Uma vez que esta é mais comum em mulheres, não é surpreendente que o mesmo ocorra em relação à SN.

São fatores preditivos para o desenvolvimento da SN:[4,9-12]

- Tumor hipofisário residual antes da TBA
- ACTH elevado pós-TBA
- Aumento do ACTH nos primeiros 12 meses após a TBA.

Tumor hipofisário residual. Vários estudos mostraram, conforme esperado, que a presença de um tumor hipofisário residual após a cirurgia hipofisária está associada ao desenvolvimento da síndrome de Nelson.[9-11]

Níveis de ACTH pós-cirurgia. Níveis elevados de ACTH após a TBA são o fator preditivo mais bem documentado para o desenvolvimento da SN associada à progressão tumoral.[4]Pereira et al.[9] compararam pacientes com doença de Cushing que desenvolveram SN com aqueles que não o fizeram (período de acompanhamento médio de 8 a 9 anos) e relataram que níveis de ACTH pós-adrenalectomia acima de 699 pg/m ℓ ocorreram apenas na SN.[9] Assié et al.[4] evidenciaram que o aumento nos níveis de ACTH entre imagens de ressonância magnética (RM) consecutivas foi o preditor mais forte do desenvolvimento da SN.[4] No entanto, como discutido anteriormente, qualquer paciente com insuficiência adrenal primária pode ter níveis elevados de ACTH, e isso precisa ser considerado ao se usar o ACTH para prever o desenvolvimento da SN.

FISIOPATOLOGIA

Os tumores acometendo os corticotrofos são monoclonais e basofílicos, positivos para o ácido periódico de Schiff, bem como maiores e mais pleomórficos do que aqueles tipicamente encontrados na doença de Cushing. Os filamentos de queratina tipo 1 estão reduzidos ou ausentes, sem degenerações hialinas de Crooke, devido à ausência de excesso de cortisol.[2,13]

O mecanismo e o gatilho para a expansão do tumor vistos na síndrome de Nelson permanecem obscuros, mas existem duas hipóteses principais, descritas a seguir.

Hipótese do *feedback*. Após a TBA, a falta de reatroalimentação (*feedback*) negativa do cortisol leva a uma redução da inibição da secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, o que, por sua vez, causa a proliferação das células corticotróficas. Em ratos, a adrenalectomia leva a hiperplasia e proliferação de corticotrofos, com elevação do CRH e dos produtos gênicos derivados da pró-opiomelanocortina (POMC).[14,15] Em células corticotróficas murinas, demonstrou-se que o CRH leva à proliferação celular, com liberação de ACTH associada, que pode ser inibida pela administração de cortisol.[16] No entanto, não é certo que tal mecanismo possa explicar a expansão dos tumores hipofisários. A administração de dexametasona não suprime totalmente a liberação de ACTH em pacientes com doença de Cushing ou SN,[17] o que é indicativo da reduzida resposta ao *feedback* negativo promovido pelos glicocorticoides.[18] Como os tumores são monoclonais em vez de hiperplásicos, parece improvável que uma hipótese de *feedback* isolada possa

explicar a progressão do tumor observada na SN pós-TBA, especialmente considerando que a maioria dos pacientes recebe, pelo menos, doses fisiológicas de reposição de glicocorticoide.[2]

Hipótese do tumor agressivo. Uma hipótese alternativa é que aqueles pacientes que desenvolvem a SN têm tumores corticotróficos inerentemente mais agressivos, que são provavelmente predispostos à expansão, com potencial mesmo na ausência de TBA. Tumores agressivos são menos propensos a serem "curados" por cirurgia transesfenoidal e, portanto, são mais propensos a exigir TBA e desenvolver a SN mais cedo.[19,20] Scheithauer et al.[19] relataram um índice MIB-1 mais alto e uma expressão de p27 mais baixa em tumores de pacientes com a SN, em comparação com aqueles com doença de Cushing. Além disso, houve uma tendência a tumores maiores e mais invasivos na apresentação inicial no grupo com SN.[19] Também pode haver aumento do acúmulo de p53 nuclear em tumores agressivos produtores de ACTH, o que está associado à redução de apoptose.[21] Relatos anteriores sugerem que 40 a 57% dos pacientes que desenvolveram carcinoma hipofisário produtor de ACTH o fizeram após a SN.[21,22]

Existem poucas evidências para estipular que uma tendência genética específica predisponha ao desenvolvimento da SN. Curiosamente, um estudo anterior (n = 33) não encontrou diferença na prevalência entre as mutações da proteína sensível à ubiquitina 8 (USP8) em tumores da síndrome de Nelson (45%) em comparação com adenomas da doença de Cushing (47%).[23] No entanto, as mutações no gene da USP8 (*USP8*) nessa série foram detectadas exclusivamente em mulheres e associaram-se a maiores níveis de ACTH (em comparação com tumores do tipo selvagem) tanto no pré quanto no pós-operatório. Contudo, não houve diferença significativa (p = 0,604) entre a mutação no *USP8* e os tumores do tipo selvagem em alcançar a normalização dos níveis de ACTH pós-cirurgia.[23] Esses achados, embora dignos de nota, são limitados pelo pequeno tamanho da amostra; portanto, o papel das mutações do *USP8* na SN ainda requer maior elucidação.

Uma série anterior destacou a presença de mutação somática *frameshift* no gene do receptor de glicocorticoide N3CR1 em um paciente com SN (de quatro estudados). Essa mutação pode ter prejudicado o *feedback* negativo usual do glicocorticoide e, consequentemente, predisposto ao crescimento do tumor hipofisário.[24]

CARACTERÍSTICAS CLINICOLABORATORIAIS

A SN costuma caracterizar-se por um quadro de hiperpigmentação cutânea (Figura 43.1) e níveis bastante elevados de ACTH (a despeito da terapia com glicocorticoides), associados a rápida e progressiva expansão do adenoma hipofisário preexistente (Figura 43.2).[2,12] Este pode comprimir o quiasma óptico, invadir o seio cavernoso ou, até mesmo, ocasionalmente, provocar metástases.[2,9,25-27] Eventualmente, um quadro de apoplexia hipofisária pode ser a apresentação inicial da SN.[9,25,26]

A hiperpigmentação decorre da estimulação pelo ACTH dos receptores da melanocortina 1 sobre os melanócitos na pele. Ela é generalizada, mas pode também ocorrer em cicatrizes cutâneas e em áreas de abrasão, bem como na mucosa bucal e na língua.[2,3,15,27]

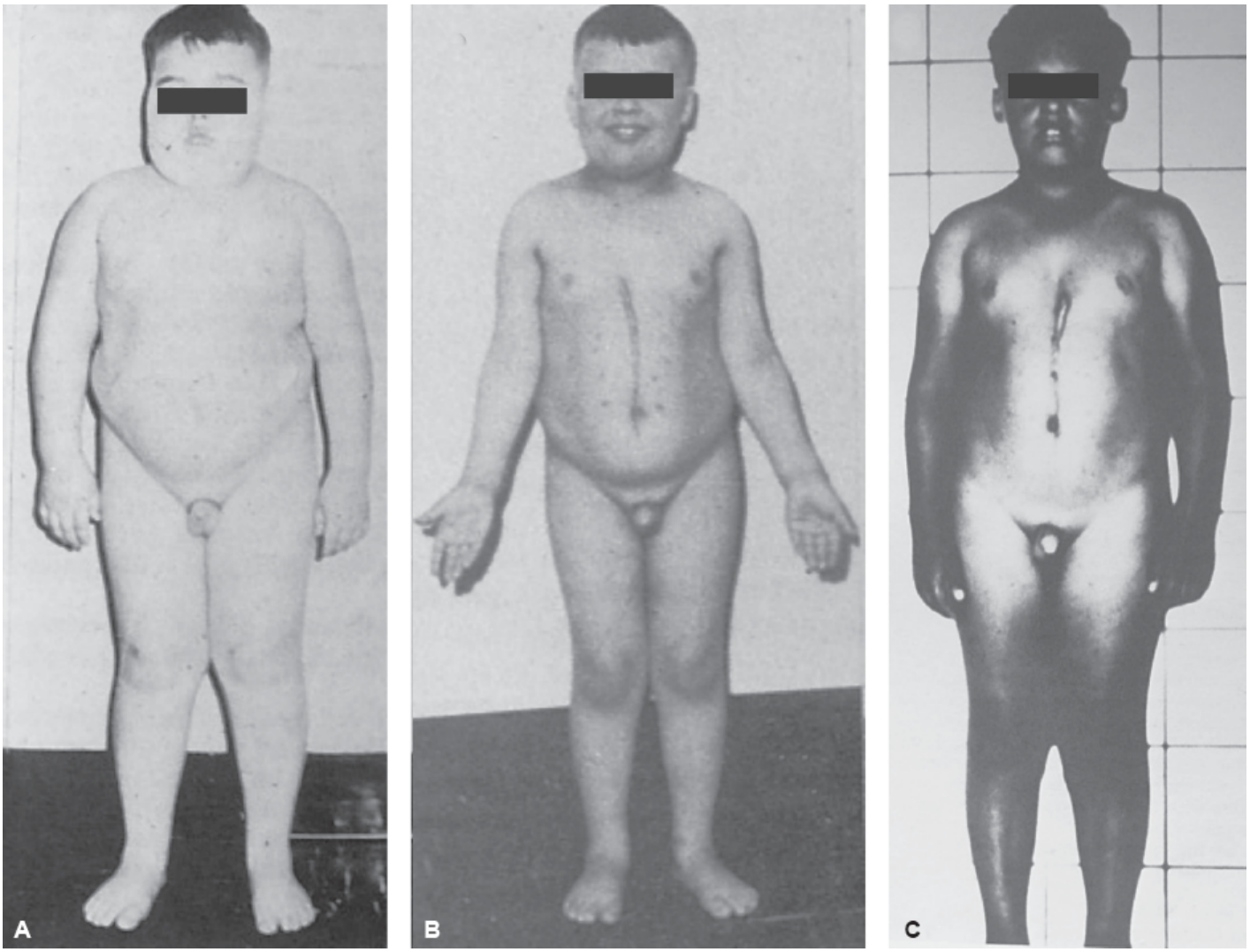


Figura 43.1 Menino de 7 anos de idade com doença de Cushing antes (**A**) e depois (**B**) da adrenalectomia bilateral total. Três anos após a cirurgia, ele desenvolveu síndrome de Nelson, com intensa hiperpigmentação cutânea generalizada (**C**).

Outras características clínicas da SN são cefaleia, diabetes insípido e hipopituitarismo em vários graus.[2,12,15,27] A doença raramente se manifesta como tumores paraovarianos ou paratesticulares, decorrentes da hiperestimulação de células remanescentes adrenais no interior dos tecidos gonadais.[15,25-27]

A disponibilidade de ensaios sensíveis para ACTH e modalidades de alta resolução de RM e tomografia computadorizada (TC) têm possibilitado o diagnóstico mais precoce da SN por meio da identificação do crescimento do corticotropinoma após TBA, associado a níveis elevados e crescentes do ACTH plasmático.[2,2,27] Apesar disso, hiperpigmentação ainda ocorre em até 42% dos pacientes com SN, e distúrbios do campo visual, em 10 a 57%.[2,12,25-27]

A característica hormonal bioquímica mais consistente e confiável da SN é uma elevação acentuada e progressiva do ACTH plasmático após a TBA.[15] Em uma comparação de nove pacientes com SN e nove com doença de Cushing, a secreção basal de ACTH mostrou-se até 6 vezes maior no primeiro grupo.[2]

MANEJO

O manejo da SN deve ser pautado em uma estratégia focada na prevenção e na detecção precoce. Uma vez confirmada, seu tratamento inclui cirurgia hipofisária, radioterapia hipofisária e farmacoterapia (Quadro 43.1).[12,15,27]

Estratégias de prevenção

Há uma ausência de dados prospectivos avaliando estratégias de prevenção, mas existem relatos sobre o papel potencial da radioterapia e medidas de reposição de glicocorticoides.

■ *Radioterapia profilática*

Há evidências de várias séries retrospectivas de que a radioterapia antes ou imediatamente após a TBA possa reduzir o risco de SN subsequente. Jenkins et al.[10] relataram que 50% (18/36) dos pacientes que não receberam radioterapia após TBA desenvolveram SN, enquanto apenas 25% (5/20) dos que receberam radioterapia o fizeram.[10] Em outra série, nenhum paciente (0 de 17) que recebeu radioterapia após a TBA desenvolveu SN, e 50% (11 de 22) não tratados com radioterapia a desenvolveram.[5]

Apenas 1 de 20 pacientes tratados com radiocirurgia Gamma-Knife® após cirurgia hipofisária (e antes da adrenalectomia) desenvolveram a SN.[28] Esses dados são consistentes com a conhecida capacidade de a radioterapia interromper o crescimento de outros tipos de tumores hipofisários.[26] O potencial para efeitos colaterais da radioterapia, incluindo hipopituitarismo e danos ao aparelho óptico, deve ser avaliado contra qualquer possível benefício. Acredita-se que a radioterapia estereotáxica moderna, em particular, esteja associada a menos complicações não hormonais, como acidentes vasculares cerebrais. A decisão de prosseguir com a radioterapia deve ser tomada com o conhecimento do contexto clínico mais amplo, como, por exemplo, a decisão de que um homem de 60 anos com hipopituitarismo tem menos a perder do que uma mulher de 30 anos que deseja constituir família.[12,27]

Não há dados sobre o uso da radioterapia com feixe de prótons para prevenir a síndrome de Nelson; além disso, considerando as dificuldades e despesas inerentes ao acesso a esse tipo de terapia, é improvável que ela seja defendida como uma medida profilática.[29]

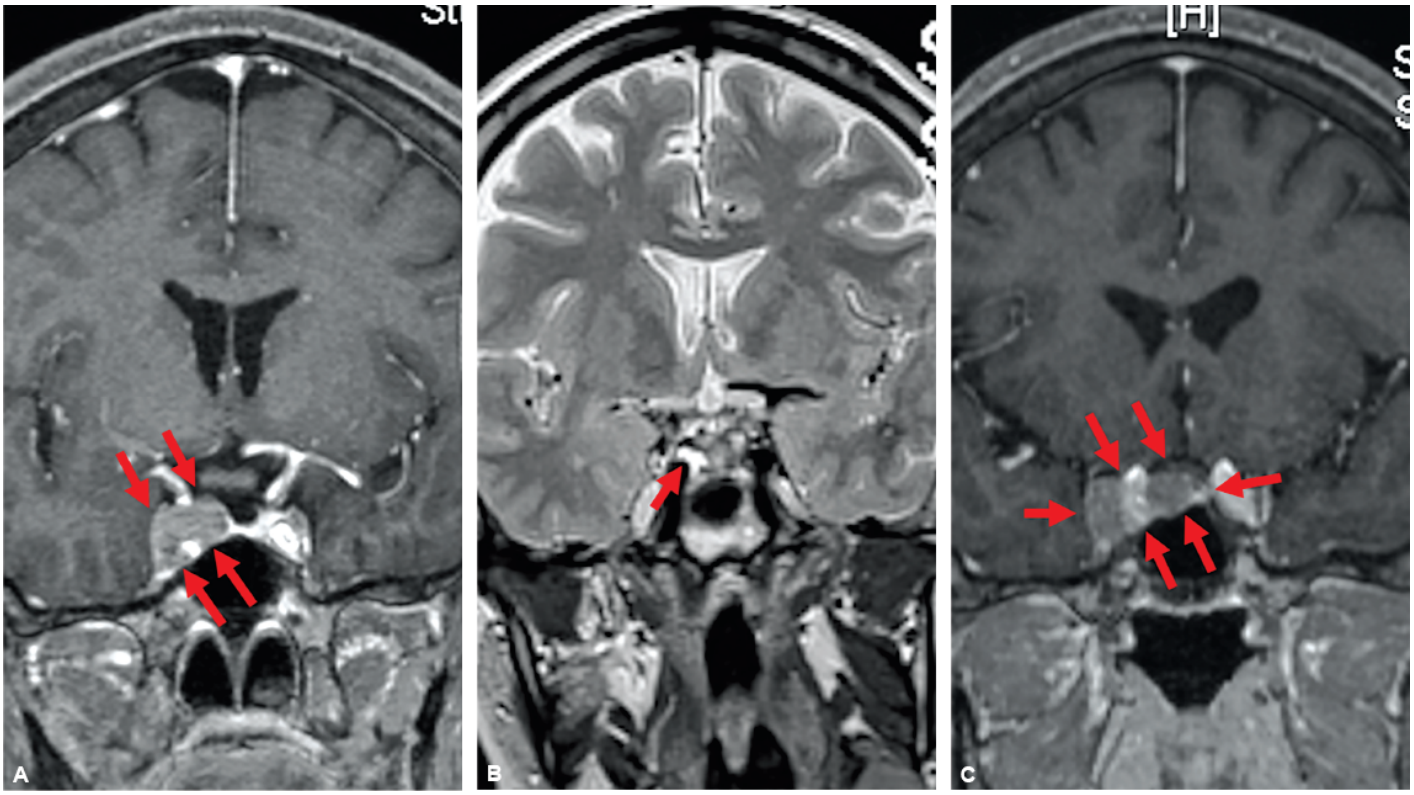


Figura 43.2 Uma paciente com doença de Cushing, com hipercortisolismo persistente grave a despeito de prévias cirurgia transesfenoidal e radioterapia hipofisária, desenvolveu a síndrome de Nelson 2 anos após uma adrenalectomia bilateral. Depois de 1 ano, ela recebeu radioterapia estereotáxica, mas o tumor progrediu, e, na primeira apresentação em nosso centro, sua ressonância magnética demonstrou uma lesão hipofisária do lado direito medindo 1,6 × 1,1 cm (**A**). Ela então desenvolveu apoplexia no tumor existente, e isso resultou em uma redução acentuada no tamanho da lesão hipofisária (**B**). Em 2 anos, o tumor hipofisário apresentou recorrência, medindo 2,2 × 1,5 cm, e estava adjacente ao seio cavernoso direito (**C**). Subsequentemente, a paciente foi submetida a nova cirurgia transesfenoidal para a lesão. A imagem serve de exemplo para a natureza potencialmente agressiva dos tumores da síndrome de Nelson.

Quadro 43.1 Manejo da síndrome de Nelson.

Detecção precoce

- Exame físico: pesquisar hiperpigmentação
- Avaliação hormonal: dosar ACTH (entre 8h e 9h)

- Imagem radiológica: RM a intervalos semestrais nos primeiros 3 anos e, depois, anualmente, por pelo menos 7 anos após a TBA

Prevenção

- Radioterapia profilática
- Otimização da reposição de glicocorticoide

Tratamento

- Cirurgia
- Radioterapia
- Tratamento medicamentoso (agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina e temozolamida)

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; RM: ressonância magnética; TBA: adrenalectomia bilateral total.

■ *Estratégias de reposição de glicocorticoides*

Foi sugerido que a reposição inadequada de glicocorticoides pós-adrenalectomia poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento da SN,[6,27] com o mecanismo potencial sendo baseado na hipótese de *feedback* (descrita anteriormente). Esses dados enfatizam a importância de se evitar uma reposição abaixo do necessário; porém, ao mesmo tempo, deve-se levar em consideração que a necessidade de uma reposição suprafisiológica de glicocorticoides não está comprovada, enquanto os males da "reposição excessiva" são bem conhecidos e devem ser evitados.

Detecção precoce

Conforme já discutido, a maioria dos pacientes desenvolve sinais da SN dentro de 2 anos após a TBA.[9,12] Desse modo, defende-se um acompanhamento rigoroso por 3 anos após a adrenalectomia, combinando avaliação clínica, dosagem sérica de ACTH e imagem por RM. Os dados de Assié et al.[4] defendem exames de RM frequentes (a cada 6 meses) durante os primeiros 3 anos e depois, anualmente, durante um mínimo de 7 anos; a imagem subsequente pode ser determinada pelo quadro clínico.[4] O acompanhamento contínuo ao longo da vida também é recomendado e facilita o monitoramento adequado das mudanças em quaisquer parâmetros.

O ACTH deve ser considerado um marcador tumoral e requer monitoramento sistemático. Devido à secreção circadiana de secreção de ACTH, ele é mais bem dosado entre 8 e 9 horas da manhã, e pelo menos 12 horas após a última dose de esteroide, se possível com uma nova amostra 120 minutos depois da dose matinal de glicocorticoide. Não há consenso sobre o nível de ACTH no plasma que defina a SN, e a interpretação dos resultados deve ser feita em conjunto com o contexto clínico (p. ex., a presença de hiperpigmentação), as tendências consecutivas nas dosagens de ACTH e os achados de RM relacionados ao tamanho do tumor hipofisário. Uma coleta de ACTH 120 minutos após a administração de um glicocorticoide matinal pode fornecer uma medida da supressibilidade e, por implicação, da natureza autônoma da secreção.[2,27]

Com monitoramento intensivo e observação cuidadosa, pode-se formar uma importante estratégia de manejo inicial. De fato, em alguns casos, é possível que um pequeno tumor corticotrófico, com progressão mínima e não causando nenhum efeito de massa, possa ser simplesmente observado com acompanhamento bioquímico e radiológico periódico.[12,27]Kemink et al.[30] estudaram oito pacientes acompanhados com observação como estratégia de manejo inicial. Seis precisaram realizar cirurgia ou radioterapia hipofisária 1,5 a 7 anos após a TBA, devido à progressão do tumor; um morreu de apoplexia hipofisária (cirurgia pendente); e um paciente recusou a cirurgia, mas mostrou redução no ACTH e no volume do tumor com quinagolida, um agonista dopaminérgico. No estudo de Assié et al.,[4] apenas 10 dos 21 pacientes que desenvolveram a síndrome de Nelson necessitaram de intervenção (cirurgia ou radioterapia) para seus tumores corticotróficos durante o período do estudo.[4] O tratamento foi realizado em média de 3,4 anos (variação de 1 a 6 anos) após a detecção da progressão do tumor corticotrófico.[4] Fountas et al.[31] mostraram, em um estudo multicêntrico, que a sobrevida livre de progressão tumoral em 10 anos ocorreu em 51% dos pacientes nos quais "apenas observação" foi a principal estratégia de manejo.

Opções de tratamento

Em praticamente todos os pacientes com SN, o desafio terapêutico é abordar as consequências do efeito de massa tumoral. Os níveis de ACTH não são um determinante preciso para indicar a intervenção, sendo o tratamento indicado pelo volume tumoral e sua velocidade de expansão. Os dados na literatura sobre o tema são, predominantemente, revisões de série de casos, sem ensaios clínicos prospectivos devido às dificuldades de recrutamento de pacientes. Portanto, as melhores práticas para o manejo da SN vêm das lições aprendidas com o tratamento de tumores hipofisários agressivos, independentemente das células de origem, com o reconhecimento da necessidade de abordagem multidisciplinar, envolvendo cirurgiões, radiologistas, oncologistas e endocrinologistas.

■ *Cirurgia hipofisária*

A cirurgia transesfenoidal é a principal modalidade de tratamento, sendo eventualmente necessária uma abordagem transcraniana para pacientes com tumores maiores, com expansão suprasselar. O procedimento cirúrgico é desafiador e requer um cirurgião altamente experiente, devendo ser realizado em centros neurocirúrgicos especializados.

O ideal é que a cirurgia seja realizada em tumores menores e antes de qualquer invasão locorregional. As taxas de sucesso cirúrgico variam de 10 a 80% em vários estudos.[12,27,31]Alguns relatam redução da hiperpigmentação e redução dos níveis de ACTH em 56 a 99% dos pacientes submetidos à cirurgia hipofisária para SN.[32,33] As complicações da cirurgia mais comumente incluem hipopituitarismo (até 69%), fístula liquórica, defeitos visuais ou de outros pares cranianos e meningite.[12] Fountas et al.[31] relataram que 8 em 10 pacientes estavam sem progressão de tumor 10 anos após cirurgia para SN.

■ *Radioterapia*

Quando a cirurgia não tem sucesso ou não é possível, a radioterapia oferece a perspectiva de limitar a expansão ou mesmo reduzir o volume do tumor, embora essa resposta possa ser tardia, ocorrendo anos depois.

O planejamento da radioterapia toma um papel fundamental, buscando essencialmente a redução dos danos ao tecido circunjacente. A combinação das imagens obtidas por RM e TC tem sido utilizada com melhora considerável no adequado delineamento da lesão. A RM fornece dados precisos sobre o tamanho, a forma e a localização exata do tumor, enquanto a TC mostra a forma e a densidade necessárias para um cálculo de dose mais preciso. A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) possibilita a modelagem de doses altas a formas de alvo complexas, incluindo concavidades.[34] A orientação de imagem com base em raios X confirma um posicionamento preciso imediatamente antes de cada fração de dose. Os efeitos da radioterapia dependem não apenas da dose total, mas também da dose por fração, com grandes doses por fração produzindo maior toxicidade. Tratamentos de fração única – radiocirurgia estereotáxica – são possíveis com a utilização do Gamma-Knife® (uma unidade de cobalto).[35]Trata-se de um pequeno acelerador linear montado em um braço robótico (Cyberknife®),[36] um sistema giroscópico com acelerador linear (Zap-X®)[37] ou acelerador linear convencional adaptado.

A radioterapia fracionada, em geral 45 a 50 Gy em 25 a 30 frações, é segura em relação às estruturas neurais normais nas imediações da sela túrcica, incluindo o quiasma óptico, que geralmente está dentro do volume-alvo da radioterapia estereotáxica.[38] A radiocirurgia estereotáxica é extremamente perigosa para estruturas neurais adjacentes, sendo reservada para pequenos tumores intrasselares distando pelo menos 3 mm da via óptica e dos lobos temporais.[38-40]

Prótons depositam a maior parte de sua energia no final de seu alcance, o que minimiza a exposição à radiação dos tecidos circundantes, localizados antes ou após a lesão-alvo. A terapia de feixe de prótons (PBT; do inglês, *proton beam therapy*) é ajustada à forma do tumor pela determinação do alvo, acertando a profundidade do alvo de acordo com a energia utilizada.[41,42] Isso é particularmente benéfico em crianças, pois limita a exposição dos tecidos perilesionais à radiação e reduz o risco de malignidade secundária.[42]

Considerando os avanços recentes da radioterapia, com particular melhora na segurança do procedimento, encontram-se dificuldades em basear o conhecimento atual na literatura prévia.

Howlett et al.[43] avaliaram retrospectivamente a radioterapia fracionada (dose total 4.500 cGy) e relataram redução na pigmentação da pele, nos níveis de ACTH e no volume dos tumores em 14 dos 15 casos após um seguimento mediano de 9,6 anos.[43]

A radiocirurgia estereotáxica com Gamma-Knife® tem sido relatada com resultados mistos, provavelmente devido à heterogeneidade das pequenas populações envolvidas. Ao longo de vários estudos, redução e normalização do ACTH foram relatadas em 60 a 100% e 14 a 36% dos pacientes, respectivamente. A redução ou cessação do crescimento do

tumor foi observada em 82 a 100% dos casos, com resolução completa do adenoma em 0 a 14%. Novos déficits hormonais hipofisários foram verificados em 7 a 40% dos pacientes,[31,44-47] mas curiosamente um estudo relatou a resolução de um déficit preexistente em três pessoas.[45] Os efeitos colaterais foram mais observados nos indivíduos que haviam recebido radioterapia anteriormente.[44] A radiocirurgia estereotáxica pode não ser tão benéfica em pacientes com cirurgia hipofisária prévia para SN, pela dificuldade na definição das margens do tumor residual.[47,48] Em geral, o procedimento não é recomendado para tumores que estejam próximo ao nervo óptico ou que invadam o seio cavernoso, o que acarreta uma limitação para seu uso.[12,38-40]

A PBT tem a vantagem de usar menor dose de radiação, com potencial redução dos efeitos adversos. Uma série de casos de PBT em pacientes com adenomas hipofisários funcionantes incluiu oito pacientes com tumores de SN.[49] Aos 3 anos, cinco apresentaram remissão completa (definida como ACTH dentro da faixa normal sem terapia medicamentosa), subindo para seis aos 5 anos. O tempo médio de remissão foi de 27 meses. Cinco anos após o tratamento, o risco global de hipopituitarismo em todos os pacientes do estudo foi de 62%.[49]

■ *Terapia medicamentosa*

No passado, alguns fármacos foram testados na SN, como bromocriptina,[2,28,50] rosiglitazona,[51-53] valproato de sódio[54] e cipro-heptadina;[2,25,50] porém, em geral, mostraram-se ineficazes para o tratamento a longo prazo. Atualmente, maior interesse tem recaído sobre a cabergolina, um agonista dopaminérgico mais potente e mais bem tolerado do que a bromocriptina, o análogo somatostatínico pasireotide e o agente alquilante temozolomida.[2,15,25,30]

Agonistas dopaminérgicos

A descoberta de receptores dopaminérgicos nos tumores corticotróficos é o racional para o uso dos agonistas dopaminérgicos na doença de Cushing.[54] A cabergolina, devido a sua maior afinidade pelos receptores D2 e melhor tolerabilidade em comparação à bromocriptina, possibilitou melhores resultados em termos de normalização duradoura do cortisol urinário livre (25 a 40%)[55,56] e, ocasionalmente, de redução tumoral significativa.[57] Foi também demonstrado o sucesso da adição de cabergolina entre os pacientes não responsivos ao pasireotide no estudo CAPACITY, com normalização adicional do UFC em cerca de 30% dos pacientes tratados.[58]

A experiência com agonistas dopaminérgicos é escassa na SN.[2,15,27] No entanto, ocasionais respostas favoráveis foram relatadas com a cabergolina, possibilitando normalização ou redução do ACTH com diminuição ou estabilização tumoral.[50,59,60] Pivonello et al.[59] relataram um caso de completa remissão da SN (normalização do ACTH e desaparecimento do microadenoma hipofisário) após 1 ano de uso da cabergolina (2 mg/semana). Resultado similar, na dose de 1 mg/semana, foi posteriormente descrito por Casulari et al.[50] em uma paciente não responsiva à bromocriptina e à cipro-heptadina. Shraga-Slutzky et al.[60] relataram o caso de paciente não responsivo à bromocriptina (10 mg/dia) em que a cabergolina, na dose de 1,5 mg/semana, propiciou uma dramática redução do ACTH (de 4.770 para 590 pg/mℓ) e estabilização tumoral.

Análogos da somatostatina

Adenomas corticotróficos expressam receptores da somatostatina (SSTR), com predomínio do subtipo 5 (SSTR5).[61] Em um paciente com SN, o tratamento com octreotide por via subcutânea por cerca de 2 anos reduziu de maneira significativa a hiperpigmentação da pele e os níveis de ACTH, com diminuição em torno de 10% no tamanho do tumor.[62] No entanto, os resultados terapêuticos com os análogos da somatostatina de primeira geração (octreotide e lanreotide) têm se mostrado inconsistentes e pouco encorajadores, possivelmente devido à maior afinidade deles pelo SSTR2.[2,28] Pasireotide é um análogo somatostatínico de segunda geração, com elevada afinidade para SSTR1, SSTR2, SSTR3 e SSTR5 (40 vezes maior em relação ao octreotide).[61] Os estudos com pasireotide têm mostrado que ele é capaz de normalizar os níveis de UFC em até 50% dos casos de doença de Cushing,[63,64] além de propiciar redução tumoral > 25% na maioria dos casos.[65,66] Seu principal inconveniente é a hiperglicemia, que pode surgir em até 73% das situações.[63,64]

Os dados sobre a eficácia do pasireotide na SN ainda são limitados.[67,68] Katznelson[67]relatou que o tratamento com pasireotide LAR (60 mg, por via intramuscular, a cada 28 dias) em paciente submetida a múltiplas cirurgias e radioterapia hipofisárias resultou, dentro de 1 mês, em queda marcante do ACTH (de 42.710 para 4.272 pg/mℓ; valor de referência [VR]: 5 a 27), com posterior melhora da hiperpigmentação e redução do componente suprasselar do tumor.[67] Um estudo multicêntrico aberto com oito pacientes e seguimento máximo de 24 meses demonstrou que, embora os níveis de ACTH tenham respondido satisfatoriamente, o volume do tumor não mudou, e a hiperglicemia foi um efeito colateral bastante

frequente.[68]Portanto, estudos a longo prazo são necessários para melhor definição sobre o papel do pasireotide no tratamento da SN.

Temozolomida

A temozolomida é um agente alquilante oral que pode atravessar a barreira hematencefálica. É um profármaco, com o seu metabólito ativo MTIC (monometil-triazeno-imidazol-carboxamida) induzindo a metilação do DNA, que conduz a apoptose celular. Amplamente utilizada no tratamento de tumores malignos do sistema nervoso central, desde 2006 ela vem sendo empregada eficazmente para tumores hipofisários agressivos e carcinomas, com mais de 160 casos relatados.[69-72] Prolactinomas e corticotropinomas têm sido os tumores mais responsivos, mas escapes e resistência tardia podem acontecer.[71,72] A O6-metilguanin a-DNA-metiltransferase (MGMT) é uma enzima de reparo do DNA que, de certo modo, se contrapõe aos danos celulares induzidos pela temozolomida ou os antagoniza.[69] Por isso, tumores com alta imunoexpressão de MGMT tendem a ser pouco responsivos ao tratamento, embora possa haver exceções.[70,73] Assim, a análise imuno-histoquímica dos tumores pode ajudar na previsão da resposta.[70,73]

Em revisão sistemática de casos clínicos, temozolomida mostrou uma taxa de resposta objetiva (parcial ou completa) de 48% em pacientes com adenomas hipofisários agressivos.[74]Isso foi associado a um tempo livre de progressão de 5 anos e taxas globais de sobrevivência de 29% e 36%, respectivamente.[74] Entre oito casos de SN, a coloração à imuno-histoquímica para a MGMT mostrou-se ausente em cinco tumores, discreta (< 10%) em dois e moderada (< 25%) no tumor restante.[75] Esses dados sugerem que a temozolomida poderia ser um fármaco muito útil no tratamento de tumores agressivos na SN, mas a experiência publicada se restringe a poucos casos.[2] Moyes et al.[76] relataram que, em um paciente com SN, o uso de temozolomida resultou em marcante redução nos níveis de ACTH (de 2.472 para 389 pg/mℓ) e na massa tumoral.

Para os tumores hipofisários agressivos, diretrizes europeias recentes sugerem que o tratamento deve ser estendido por 6 meses, com avaliação radiológica do tumor 3 meses após o início da medicação. Ausência de resposta nesse período sugere que o tratamento não será efetivo.[70,73] Infelizmente, em uma série de pacientes com tumores hipofisários agressivos, em uma mediana de 16 meses após a cessação da terapia, 10 em cada 22 pacientes apresentaram evidências de recidiva do tumor, com uma duração inicial mais prolongada associada a menor chance de recidiva.[77]

Portanto, recomenda-se considerar a temozolomida em pacientes com SN com tumores refratários ou recorrentes após cirurgia e/ou radioterapia. Quando a cirurgia é realizada nesses pacientes, também é recomendada a análise imuno-histoquímica para expressão da MGMT, para prever potencial resposta futura à temozolamida.

PROGNÓSTICO

Na primeira série publicada de pacientes com síndrome de Nelson, a mortalidade foi de 12%.[25]Nas séries subsequentes, as taxas de mortalidade foram muito mais baixas, chegando a zero em dois estudos,[9,78] provavelmente em virtude do diagnóstico precoce e da melhora no tratamento. Na Figura 43.3, consta um fluxograma prático para rastreamento e tratamento da SN.

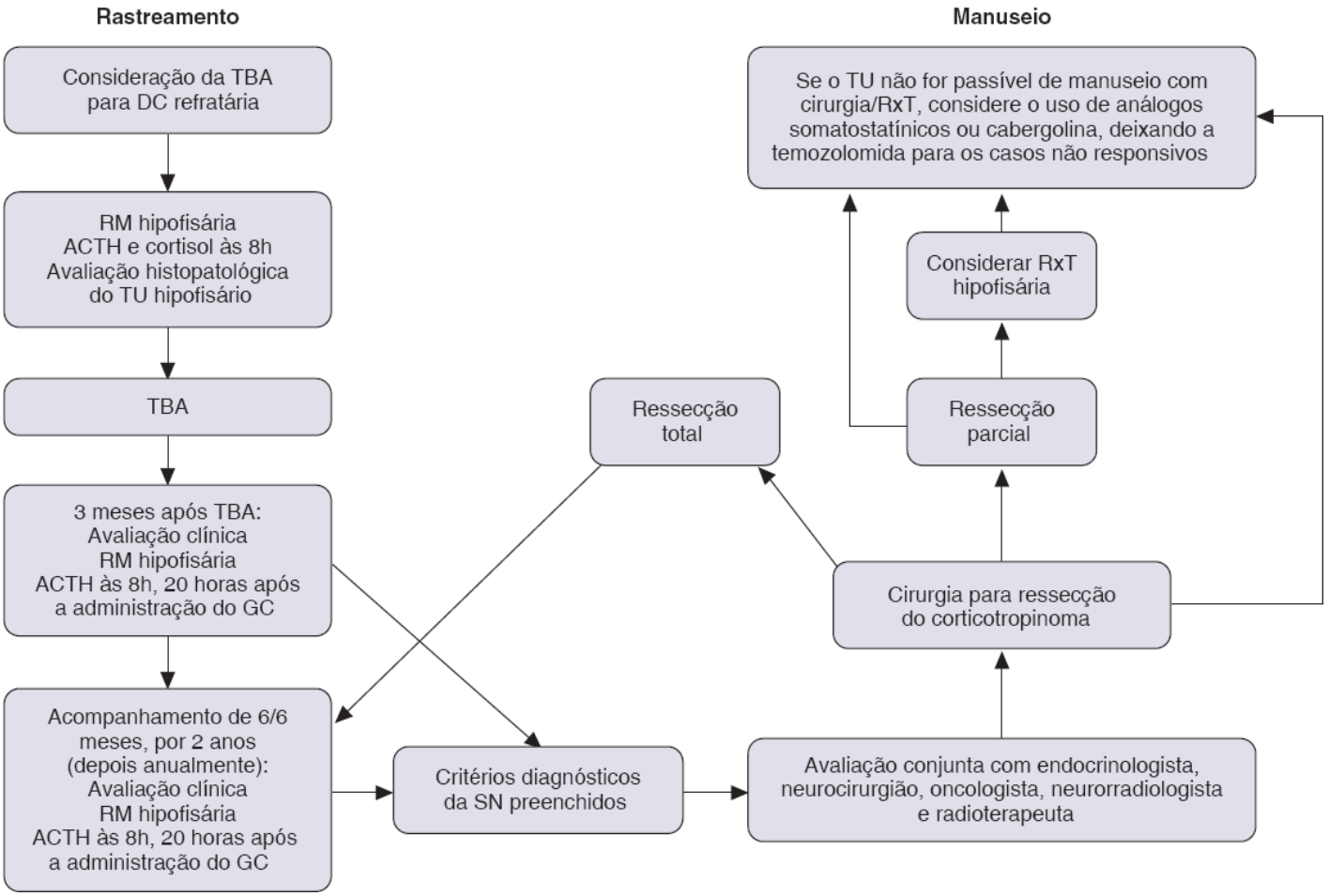


Figura 43.3 Fluxograma para resumir o rastreamento e o tratamento da síndrome de Nelson (SN). ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; TBA: adrenalectomia bilateral total; DC: doença de Cushing; RM: ressonância magnética; GC: glicocorticoide; RxT: radioterapia; TU: tumor. (Adaptada de Barber et al., 2010.)[2]

Resumo

A síndrome de Nelson (SN) é uma séria complicação da adrenalectomia bilateral empregada no contexto da doença de Cushing, resultando em morbidade significativa, como dor facial e perda de visão, bem como, ocasionalmente, morte. As complicações são predominantemente decorrentes do efeito de massa do tumor em expansão, e o principal objetivo deve ser uma estratégia de "prevenção e detecção precoce" com pronta intervenção, se necessário. As evidências disponíveis suportam radioterapia hipofisária profilática após a adrenalectomia; como a maioria dos tumores surge nos primeiros meses após a cirurgia, exames de imagem e dosagem do ACTH devem ser realizados com frequência semestral nos primeiros 3 anos e, depois, anualmente por pelo menos 7 anos. A cirurgia hipofisária transesfenoidal é a primeira linha de tratamento, seguida de radioterapia, com bom controle sobre o crescimento do resíduo tumoral. O tratamento medicamentoso com agonistas dopaminérgicos (cabergolina) ou análogos da somatostatina ainda tem evidências limitadas, mas os dados preliminares sugerem boa perspectiva com o pasireotide. A temozolomida é eficaz no controle do crescimento do tumor a curto e médio prazo; porém, infelizmente, nas evidências atuais, a maioria dos tumores se torna refratário após aproximadamente 16 meses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nelson DH, Meakin JW, Dealy JB Jr et al. ACTH-producing tumor of the pituitary gland. N Engl J Med. 1958; 259:161-4.
2. Barber TM, Adams E, Ansorge O et al. Nelson's syndrome. Eur J Endocrinol. 2010; 163:495-507.
3. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A et al. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3939-48.
4. Assié G, Bahurel H, Coste J et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:172-9.

5. Gil-Cárdenas A, Herrera MF, Díaz-Polanco A et al. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. Surgery. 2007; 141:147-51; discussion 51-2.
6. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J et al. Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. World J Surg. 2000; 24:108-13.
7. Hopwood NJ, Kenny FM. Incidence of Nelson's syndrome after adrenalectomy for Cushing's disease in children: results of a nationwide survey. Am J Dis Child. 1977; 131:1353-6.
8. McArthur RG, Hayles AB, Salassa RM. Childhood Cushing disease: results of bilateral adrenalectomy. J Pediatr. 1979; 95:214-9.
9. Pereira MA, Halpern A, Salgado LR et al. A study of patients with Nelson's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 49:533-9.
10. Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN et al. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:165-71.
11. Sonino N, Zielezny M, Fava GA et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:2647-52.
12. Barber TM, Adams E, Wass JA. Nelson syndrome: definition and management. Handb Clin Neurol. 2014; 124:327-37.
13. Banasiak MJ, Malek AR. Nelson syndrome: comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and management. Neurosurg Focus. 2007; 23:E13.
14. Wynn PC, Harwood JP, Catt KJ et al. Regulation of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors in the rat pituitary gland: effects of adrenalectomy on CRF receptors and corticotroph responses. Endocrinology 1985; 116:1653-9.
15. Patel J, Eloy JA, Liu JK. Nelson's syndrome: a review of the clinical manifestations, pathophysiology, and treatment strategies. Neurosurg Focus. 2015; 38:E14.
16. van Wijk PA, van Neck JW, Rijnberk A et al. Proliferation of the murine corticotropic tumour cell line AtT20 is affected by hypophysiotrophic hormones, growth factors and glucocorticoids. Mol Cell Endocrinol. 1995; 111:13-9.
17. Cook DM, Kendall JW, Allen JP et al. Nyctohemeral variation and suppressibility of plasma ACTH in various stages of Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1976; 5:303-12.
18. Wolfsen AR, Odell WD. The dose-response relationship of ACTH and cortisol in Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1980; 12:557-68.
19. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. Neurosurgery. 2006; 59:341-53; discussion-53.
20. Buckley N, Bates AS, Broome JC et al. P53 protein accumulates in Cushing's adenomas and invasive non-functional adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:4 p following 692.
21. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. Cancer. 1997; 79:804-12.
22. Landman RE, Horwith M, Peterson RE et al. Long-term survival with ACTH-secreting carcinoma of the pituitary: a case report and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:3084-9.
23. Pérez-Rivas LG, Theodoropoulou M, Puar TH et al. Somatic USP8 mutations are frequent events in corticotroph tumor progression causing Nelson's tumor. Eur J Endocrinol. 2018; 178:57-63.
24. Karl M, Von Wichert G, Kempter E et al. Nelson's syndrome associated with a somatic frame shift mutation in the glucocorticoid receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:124-9.
25. Munir A, Newell-Price J. Nelson's Syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1392-6.
26. Kasperlik-Załuska AA, Bonicki W et al. Nelson's syndrome – 46 years later: clinical experience with 37 patients. Zentralbl Neurochir. 2006; 67:4-20.
27. Fountas A, Karavitaki N. Nelson's syndrome: an update. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020; 49:413-32.
28. Mehta GU, Sheehan JP, Vance ML. Effect of stereotactic radiosurgery before bilateral adrenalectomy for Cushing's disease on the incidence of Nelson's syndrome. J Neurosurg. 2013; 119:1493-7.
29. Minniti G, Flickinger J. The risk/benefit ratio of radiotherapy in pituitary tumors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33:101269.
30. Kemink SA, Grotenhuis JA, De Vries J et al. Management of Nelson's syndrome: observations in fifteen patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 54:45-52.
31. Fountas A, Lim ES, Drake WM et al. Outcomes of patients with Nelson's syndrome after primary treatment: a multicenter study from 13 UK pituitary centers. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:dgz200.
32. Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB et al. Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:5465-9.
33. Xing B, Ren Z, Su C et al. Microsurgical treatment of Nelson's syndrome. Chin Med J (Engl). 2002; 115:1150-2.
34. Taylor A, Powell MEB. Intensity-modulated radiotherapy – what is it? Cancer Imaging. Cancer Imaging. 2004; 4:68-73.
35. Gamma Knife Treatment Process. Disponível em: www.elekta.com/patients/gammaknife-treatment-process.
36. What is the Cyberknife System? Disponível em: https://cyberknife.com/cyberknife-how-it-works.
37. Zap-X gyroscopic radiosurgery® for the brain. Disponível em: https://zapsurgical.com.
38. Gheorghiu ML, Fleseriu M. Stereotactic radiation therapy in pituitary adenomas, is it better than conventional radiation therapy? Acta Endocrinol (Buchar). 2017; 13:476-90.
39. Petrovich Z, Jozsef G, Yu C et al. Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am. 2003; 14:147-66.
40. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S et al. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3933-51.
41. Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology. 1946; 47:487-91.
42. Lesueur P, Calugaru V, Nauraye C et al. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2019; 72:56-64.
43. Howlett TA, Plowman PN, Wass JA et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. Clin Endocrinol (Oxf). 1989; 31:309-23.

44. Jane JA Jr., Vance ML, Woodburn CJ et al. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. Neurosurg Focus. 2003; 14:e12.
45. Vik-Mo EO, Øksnes M, Pedersen PH et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery of Nelson syndrome. Eur J Endocrinol. 2009; 160:143-8.
46. Marek J, Ježková J, Hána V et al. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. Pituitary. 2015; 18:376-84.
47. Mauermann WJ, Sheehan JP, Chernavvsky DR et al. Gamma Knife surgery for adrenocorticotropic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy. J Neurosurg. 2007; 106:988-93.
48. Wilson PJ, Williams JR, Smee RI. Nelson's syndrome: single centre experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. J Clin Neurosci. 2014; 21:1520-4.
49. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 90:532-9.
50. Casulari LA, Naves LA, Mello PA et al. Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. Horm Res. 2004; 62:300-5.
51. Mullan KR, Leslie H, McCance DR et al. The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma ACTH levels in patients with Nelson's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 64:519-22.
52. Munir A, Song F, Ince P et al. Ineffectiveness of rosiglitazone therapy in Nelson's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1758-63.
53. Dornhorst A, Jenkins JS, Lamberts SW et al. The evaluation of sodium valproate in the treatment of Nelson's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 56:985-91.
54. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2452-62.
55. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:223-30.
56. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2010; 163:709-16.
57. Manavela MP, Danilowicz K, Bruno OD. Macrocorticotropinoma shrinkage and control of hypercortisolism under long-term cabergoline therapy: case report. Pituitary. 2012; 15(Suppl 1):33-6.
58. Pivonello R, Kadioglu P, Bex M et al. Pasireotide alone or in combination with cabergoline effectively controls urinary free cortisol levels: results from a prospective study in patients with Cushing's disease (CAPACITY). Endocrine Abstracts. 2017; 49:GP187.
59. Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F et al. Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline. J Endocrinol Invest. 1999; 22:860-5.
60. Shraga-Slutzky I, Shimon I, Weinshtein R. Clinical and biochemical stabilization of Nelson's syndrome with long-term low-dose cabergoline treatment. Pituitary. 2006; 9:151-4.
61. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R et al. The multiligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. Eur J Endocrinol. 2005; 152:645-54.
62. Petrini L, Gasperi M, Pilosu R et al. Long-term treatment of Nelson's syndrome by octreotide: a case report. J Endocrinol Invest. 1994; 17:135-9.
63. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012; 366:914-24.
64. Fleseriu M, Petersenn S, Biller BMK et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a phase III extension study. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 91:776-85.
65. Simeoli C, Auriemma RS, Tortora F et al. The treatment with pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center. Endocrine. 2015; 50:725-40.
66. Lacroix A, Gu F, Schopohl J et al. Pasireotide treatment significantly reduces tumor volume in patients with Cushing's disease: results from a Phase 3 study. Pituitary 2020; 23:203-11.
67. Katznelson L. Sustained improvements in plasma ACTH and clinical status in a patient with Nelson's syndrome treated with pasireotide LAR, a multireceptor somatostatin analog. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1803-7.
68. Daniel E, Debono M, Caunt S et al. A prospective longitudinal study of pasireotide in Nelson's syndrome. Pituitary. 2018; 21:247-55.
69. Syro LV, Rotondo F, Camargo M et al. Temozolomide and pituitary tumors: current understanding, unresolved issues, and future directions. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:318.
70. Raverot G, Burman P, McCormack A et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018; 178:G1-24.
71. Whitelaw B. How and when to use temozolomide to treat aggressive pituitary tumours. Endocr Relat Cancer. 2019; 26:R545-52.
72. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S et al.; ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. Eur J Endocrinol. 2018; 178:265-76.
73. Bengtsson D, Schroder HD, Andersen M et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1689-98.
74. Ji Y, Vogel RI, Lou E. Temozolomide treatment of pituitary carcinomas and atypical adenomas: systematic review of case reports. Neurooncol Pract. 2016; 3:188-95.
75. Salehi F, Scheithauer BW, Moyes VJ et al. Low immunohistochemical expression of MGMT in ACTH secreting pituitary tumours of patients with Nelson's syndrome. Endocr Pathol. 2010; 21:227-9.
76. Moyes VJ, Alusi G, Sabin HI et al. Treatment of Nelson's syndrome with temozolomide. Eur J Endocrinol. 2009; 160:115-9.
77. Lasolle H, Cortet C, Castinetti F et al. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. Eur J Endocrinol. 2017; 176:769-77.

78. McCance DR, Russell CF, Kennedy TL et al. Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 39:315-21.

44

Hiperaldosteronismo Primário

Denise Genaro Farinelli • Claudio E. Kater

INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é a principal causa de hipertensão arterial sistêmica (HAS) secundária. Caracteriza-se pela secreção autônoma de aldosterona (independente da angiotensina e dos níveis de potássio) e não supressível por sobrecarga de sódio. O excesso de aldosterona promove retenção renal de sódio e água, expansão do volume do líquido extracelular com supressão da atividade plasmática de renina (APR) e hipocalemia com alcalose metabólica. Além disso, quando em níveis elevados, a aldosterona tem efeito no estresse oxidativo, aumentando o risco cardiovascular e a morbimortalidade.[1]

A prevalência de HAP é estimada em 8 a 10% dos hipertensos em geral e em até 20% daqueles com hipertensão resistente ao tratamento medicamentoso. As duas principais etiologias do HAP são o adenoma produtor de aldosterona (APA) e a hiperplasia adrenal bilateral (HAB), classicamente chamada de hiperaldosteronismo idiopático (HAI). Juntas, correspondem a 95% dos casos, sendo a HAB mais prevalente (cerca de 60% dos casos).[1]

ALDOSTERONA E RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE

A aldosterona é um hormônio esteroide, sintetizado na zona glomerulosa do córtex adrenal. Ela age no receptor mineralocorticoide (RMC), pertencente à superfamília de receptores e altamente expresso nas células epiteliais que revestem o túbulo contorcido distal e o ducto coletor renais, a mucosa colônica, bem como as glândulas sudoríparas e as glândulas salivares, que são todos tecidos que transportam íons.[2,3] Além disso, o RMC é expresso em miócitos cardíacos, células endoteliais, músculo liso vascular, macrófagos, células do tecido adiposo marrom e neurônios de várias regiões cerebrais, incluindo hipocampo, hipotálamo e tronco cerebral.[2,3]

A ação principal da aldosterona é promover em tecidos epiteliais a reabsorção de sódio e a secreção de potássio e hidrogênio. O transporte de sódio pela membrana apical desses tecidos (túbulo renal distal, cólon distal, glândulas sudoríparas e salivares) é mediado pelo canal de sódio sensível à amilorida (ENaC) e representa o passo limitante no transporte iônico regulado pela aldosterona. O transporte ativo pela membrana basolateral é catalisado pela bomba de sódio e potássio ATP-dependente (Na^+/K^+-ATPase), também controlado indiretamente pela aldosterona (Figura 44.1).[2,3]

A aldosterona também exerce ações não genômicas (não mediadas pelo RMC), embora nenhum receptor de membrana tenha sido isolado até o momento, fazendo crer que parte dessas ações sejam também mediadas pelo RMC. O mecanismo dessa ação pode variar nos diversos tecidos: os efeitos cardíacos são mediados pela formação de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas (TGF-β, TNF-α, ICAM-1, V-CAM-1, PAI-1, osteopontina, fator de crescimento placentário, metalotioninas e fator de crescimento do tecido conectivo) que, via RMC, ativam o fator nuclear kappa β e, subsequentemente, as proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), levando a inflamação e proliferação celular, culminando com hipertrofia, fibrose miocárdica e alteração de ritmo cardíaco. Tais efeitos são independentes da pressão arterial (PA) ou das alterações do equilíbrio hidreletrolítico.[2-4]

A aldosterona age no tônus vascular e na função endotelial mediante a redução da recaptação de catecolaminas, diminuição da resposta vasodilatadora da acetilcolina e sensibilização dos receptores beta-adrenérgicos e de angiotensina

II. Além disso, ela aumenta a produção local de vasoconstritores, como prostaciclina e endotelina, e reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico (diminuição da atividade da óxido nítrico sintase endotelial [eNOS]).[2-5]

No metabolismo ósseo, a aldosterona aumenta a excreção renal e fecal de cálcio e magnésio de maneira precoce e sustentada, iniciando na fase pré-clínica do hiperaldosteronismo, com aumento na secreção de paratormônio (PTH). Esta excreção ocorre no segmento distal do néfron, graças à expansão do volume do líquido extracelular (LEC); devido a isso, a reabsorção no túbulo contorcido proximal está diminuída, aumentando as concentrações de sódio, cálcio e magnésio nos túbulos distais. A excreção renal de cálcio é sódio-dependente, sendo maior quanto maior for o sódio da dieta. Os pacientes apresentam maior tendência à nefrolitíase e baixa densidade óssea, principalmente em tíbia e fêmur. Além do efeito calciúrico, a aldosterona aumenta os níveis de PTH por sua ação no estresse oxidativo, elevando interleucina-6 que estimula a atividade do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), resultando em osteoclastogênese e ativação do osteoclasto.[2,6]

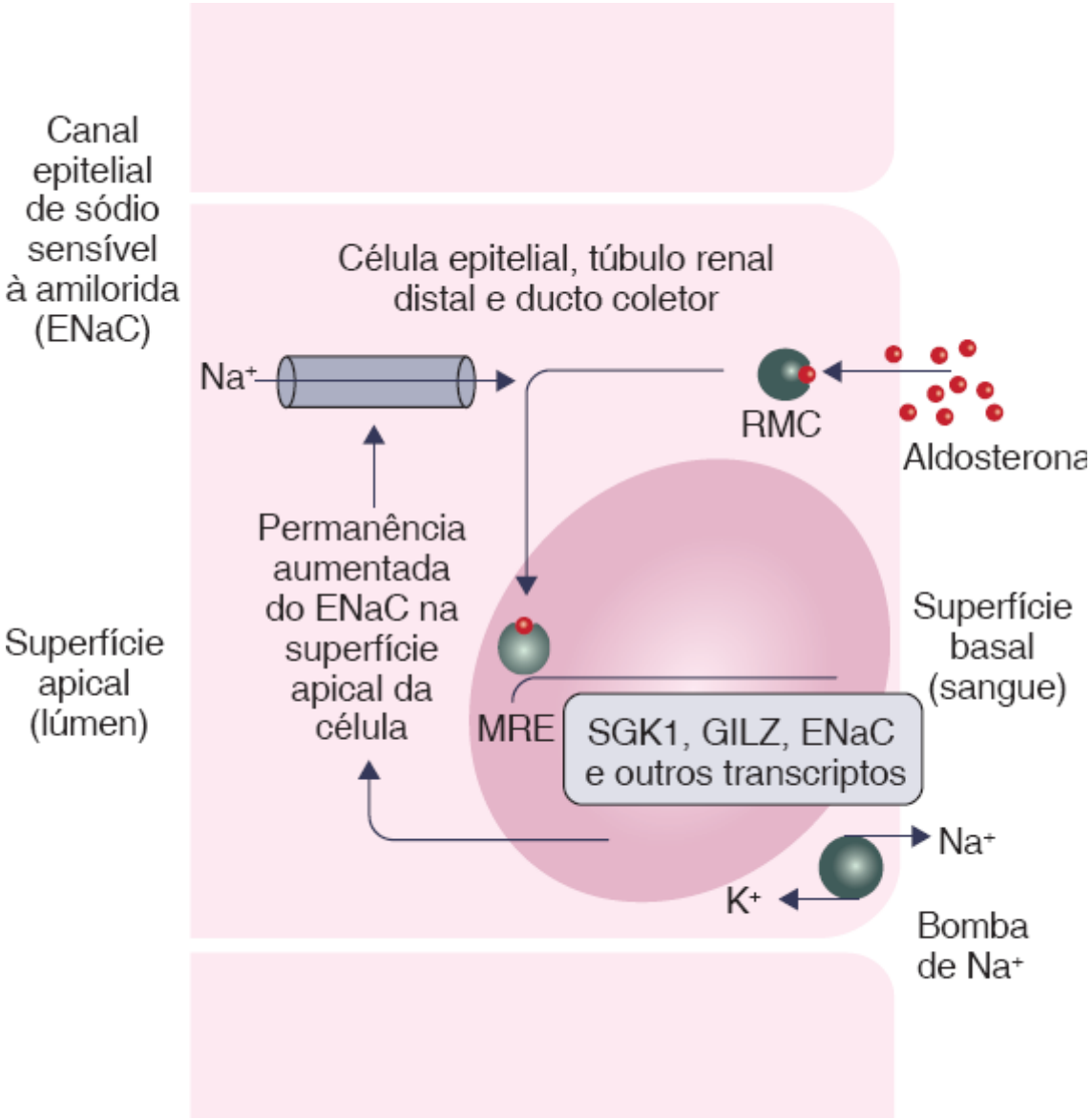


Figura 44.1 Ilustração da atividade do fator de transcrição ativado pelo ligante do receptor de mineralocorticoide. O hormônio esteroide lipossolúvel aldosterona se difunde nas células e se liga e ativa o receptor mineralocorticoide. Este último, então, dimeriza e se transloca para o núcleo, onde liga um elemento de resposta hormonal e regula a transcrição dos genes-alvo. Este processo regula a abundância do canal epitelial de sódio sensível à amilorida na superfície apical das células epiteliais no túbulo distal renal e no ducto coletor, controlando 1 a 5% final da reabsorção de sódio. RMC: receptor mineralocorticoide; MRE: elemento de resposta mineralocorticoide; SGK1: quinase 1 sérica induzida por glicocorticoide; GILZ: zíper de leucina induzido por glicocorticoide; ENaC: canal epitelial de sódio sensível à amilorida.

As bases moleculares envolvidas na associação entre os diferentes componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o PTH ainda são obscuras, mas alguns estudos sugerem que exista uma relação bidirecional entre

aldosterona e PTH.[2,6] As células das paratireoides expressam o RMC, enquanto o receptor de PTH tipo 1 está presente nas adrenais.[2,6]

O receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo-1 alfa (PGC-1α) age como um coativador do RMC, implicado no balanço energético e na modulação metabólica. Ele é expresso em altos níveis no tecido adiposo marrom, no qual o RMC participa da diferenciação adipocitária.[2,4]

Além dos hormônios mineralocorticoides clássicos, aldosterona e deoxicorticosterona (DOC), o cortisol também pode se ligar com alta afinidade ao RMC, caracterizando a falta de seletividade deste receptor. Entretanto, apesar de sua concentração plasmática ser 1.000 vezes maior que a da aldosterona, o cortisol não se liga habitualmente ao RMC devido à ação protetora da enzima 11β-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2). Esta enzima tem atividade de desidrogenase, convertendo o cortisol em cortisona, a qual não se liga ao receptor, protegendo-o de hiperativação.[6]

Excepcionalmente, em situações em que há deficiência ou inibição desta enzima, o RMC pode ser ativado pelo cortisol, produzindo um quadro de excesso mineralocorticoide com hipertensão grave, hipocalemia, alcalose e supressão de renina, mas níveis baixos de aldosterona. Essas condições são características da "síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide" (AME) e do consumo excessivo de alcaçuz, cujo princípio ativo, o ácido glicirretínico, é um inibidor da 11β-HSD2.[7]

EM QUEM PESQUISAR O HAP?

HAP é encontrado em 5 a 13% dos casos de HAS e sua pesquisa é mandatória em hipertensos com hipocalemia.[1,7] Quanto mais grave a HAS, maior o risco. Por exemplo, HAP é encontrado em 3% dos pacientes com HAS estágio 1 (pressão arterial [PA] = 140-159/90-99), em 8% dos pacientes com HAS estágio 2 (PA = 160-179/100-109), em 13% dos pacientes com HAS estágio 3 (PA ≥ 180/110) e em 17 a 23% das HAS resistentes (sem controle adequado a despeito do uso de 3 anti-hipertensivos). Também foi relatado ocorrer em um terço dos pacientes com HAS e apneia obstrutiva do sono.[1] Finalmente, um APA está presente em 1 a 10% (média de 2%) dos casos de incidentalomas adrenais.[1]

A diretriz de 2016 da Endocrine Society, apoiada pela Sociedade Europeia de Endocrinologia, sugere realizar o teste de rastreamento em pacientes com alta possibilidade de HAP, particularmente aqueles com hipertensão de difícil controle ou resistente à medicação anti-hipertensiva, hipertensos com hipocalemia espontânea ou induzida ou por diuréticos habitual, bem como hipertensos em indivíduos com apneia obstrutiva do sono. Classicamente, recomenda-se a pesquisa de HAP em pacientes com incidentaloma adrenal que apresentem HAS e/ou hipocalemia. História familiar (parentes de primeiro grau) de HAP ou de HAS ou acidente vascular cerebral (AVC) antes de 40 anos de idade também indica pesquisa de HAP em pacientes hipertensos. Na nova diretriz, foi também sugerido rastrear HAP em pacientes com HAS sustentada > 150/100 mmHg em três diferentes ocasiões (Quadro 44.1).[1,8,9]

Essas diretrizes também sugerem que o risco de perda ou atraso no diagnóstico deve ser considerado nos demais hipertensos, pois a duração da hipertensão é um preditor de refratariedade após adrenalectomia para APA, sugerindo que o diagnóstico tardio de HAP pode resultar em redução dos efeitos do tratamento específico.[10] Dada sua elevada prevalência, nós e vários outros autores recomendamos que o HAP seja investigado de rotina em todo e qualquer paciente hipertenso, em especial naqueles com renina baixa.[8] Apesar de alguns estudos sugerirem a existência de HAP subclínico, até o momento, não está indicada a sua investigação em indivíduos normotensos.[9]

Quadro 44.1 Indicações para o rastreamento de hiperaldosteronismo primário (HAP) de acordo com a diretriz da Endocrine Society (2016).

- Pacientes com HAS mantida > 150/100 mmHg em três ocasiões diferentes
- Pacientes com HAS resistente (PA > 140/90), a despeito do uso de três anti-hipertensivos convencionais (incluindo um diurético)
- Pacientes com HAS controlada (PA < 140/90) com quatro ou mais anti-hipertensivos
- Pacientes com HAS associada a hipocalemia espontânea ou induzida por diurético
- Pacientes com HAS e história familiar de HAS ou AVC em idade < 40 anos
- Pacientes com HAS e apneia obstrutiva do sono

- Pacientes com HAS com parentes de 1º grau com HAP
- Pacientes com incidentaloma adrenal associado a HAS e/ou hipocalemia

HAS: hipertensão arterial sistêmica; PA: pressão arterial; AVC: acidente vascular cerebral. Adaptado de Funder et al., 2016.[1]

DIAGNÓSTICO

Manifestações clínicas

O paciente típico com HAP apresenta hipertensão, hipocalemia, alcalose metabólica e supressão de renina, sem edema periférico. Hipertensão é a regra nesses pacientes, podendo ser grave e refratária à terapêutica habitual. Nas grandes séries mais recentes, hipocalemia esteve presente em 30 a 40% dos casos (70% na nossa casuística), com maior prevalência em casos de APA (cerca 50%) do que HAB (< 20%). A hipocalemia pode estar associada a manifestações inespecíficas, como fadiga, indisposição, cãibras, fraqueza muscular e parestesias. Caso a depleção de potássio seja mais acentuada, geralmente em pacientes com doença prolongada, podem ocorrer polidipsia, poliúria, nictúria (por diabetes insípido nefrogênico, e mesmo diabetes melito), paralisia periódica hipocalêmica, sinais de Chvostek e/ou Trousseau positivos e arritmias cardíacas graves, quadriparesia e rabdomiólise. Alcalose metabólica, em geral leve, ocorre secundariamente à cossecreção de hidrogênio pelo túbulo renal, consequente à reabsorção ativa de sódio. Ela causa redução do cálcio ionizado, o que justifica a eventual presença dos sinais de Chvostek e Trousseau.[1,7,8]

Expansão do volume do líquido extracelular e hipervolemia ocorrem pela reabsorção contínua de sódio e água pelos túbulos renais. Entretanto, após atingir determinado nível de retenção, ocorre um "escape" da ação reabsortiva de sódio pela aldosterona, em parte secundário à liberação do peptídeo atrial natriurético. Por isso, edema periférico é incomum no HAP, a não ser na vigência de alterações das funções renal e/ou cardíaca, ou na presença eventual de hipoalbuminemia.

As anormalidades no metabolismo da glicose no HAP parecem ser multifatoriais, podendo ser mediadas pela hipocalemia sobre a sensibilidade à insulina e sua secreção e pela ação da aldosterona sobre as células beta pancreáticas, bem como na sinalização do receptor de insulina em tecido adiposo e hepatócitos (resistência à insulina), resultando em tolerância diminuída à glicose ou diabetes manifesto. No entanto, os mecanismos exatos dos distúrbios metabólicos permanecem obscuros, com estudos relatando resultados discrepantes.[10-13]

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de HAP deve ser considerado em três etapas: rastreamento, confirmação e diferenciação etiológica.

■ *Rastreamento*

O rastreamento deve ser realizado em todos os pacientes considerados de risco para HAP (mencionados anteriormente). O procedimento empregado consiste na avaliação da relação aldosterona:renina ([RAR]; aldosterona plasmática em ng/dℓ sobre a atividade plasmática de renina [APR] em ng/mℓ/h). A RAR é mais sensível quando realizada no meio da manhã e após um período de repouso sentado de 5 a 10 minutos; o paciente deve estar recebendo dieta sem restrição de sal e estar repleto em potássio, visto que a hipocalemia inibe a secreção de aldosterona. APR suprimida em presença de níveis normais altos ou elevados de aldosterona caracteriza o diagnóstico de HAP, mas pode estar presente em 25 a 30% dos hipertensos essenciais (aqueles com "renina baixa"), os quais têm níveis de aldosterona normais.

Os valores de corte relatados para a RAR são variáveis. RAR de 27 em presença de níveis de aldosterona ≥ 12 ng/dℓ indica provável HAP e a diferencia de hipertensão essencial com renina baixa (HERB) (Figura 44.2). Se a RAR for > 30 e a aldosterona ≥ 15, a sensibilidade e a especificidade chegam a 90 e 91%, respectivamente. Pelo alto índice de resultados falso-positivos da RAR, alguns autores preferem empregar um valor de corte mais elevado, aumentando a especificidade diagnóstica. Assim, uma RAR ≥ 50 é patognomônica de HAP e, quanto maior, mais elevada é a probabilidade de se tratar de um adenoma.[7,14] Existe uma impropriedade no uso da RAR quando os níveis de APR estiverem muito baixos (p. ex., < 0,1 ng/mℓ/h), pois os valores calculados da RAR podem estar muito elevados mesmo com concentração de aldosterona normal ou até baixa, o que, evidentemente, não é compatível com HAP. Desta forma, recomenda-se para todo paciente com níveis baixos ou suprimidos de APR o ajuste de seus valores para 0,4 ng/mℓ/h.

A RAR é influenciada por algumas condições e medicamentos (Quadro 44.2).[5] Pacientes idosos, de raça negra e/ou com algum grau de comprometimento da função renal, e aqueles em uso de bloqueadores beta-adrenérgicos e anti-inflamatórios não esteroides, inclusive inibidores da ciclo-oxigenase (promovem retenção salina), podem apresentar APR

mais baixa em presença de níveis normais de aldosterona, resultando em RAR falsamente elevada. Da mesma maneira, hipertensos usando diuréticos e/ou inibidores da enzima de conversão ou antagonistas do receptor de angiotensina podem apresentar valores falsamente baixos da RAR. Antidepressivos (sertralina e escitalopram) e contraceptivos orais também têm sido associados a valores falseados.[8,9,15,16]

As medicações que menos interferem na avaliação do SRAA são os antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (verapamil), vasodilatadores diretos (hidralazina) e os bloqueadores alfa-adrenérgicos (prazosina e doxazosina). Devem, portanto, ser utilizadas preferencialmente durante o período de investigação, tanto isoladamente como combinadas. Antagonistas do RMC (espironolactona e eplerenona) devem obrigatoriamente ser suspensos por 4 a 6 semanas antes do rastreamento. Outras medicações anti-hipertensivas que influenciam a RAR, principalmente diuréticos, devem ser suspensas por 2 semanas e, apenas nos casos em que a RAR não foi conclusiva, suspendemos os outros hipotensores. Devido ao risco de crise hipertensiva, algumas vezes é necessária internação hospitalar para melhor controle pressórico durante esse processo.[1]

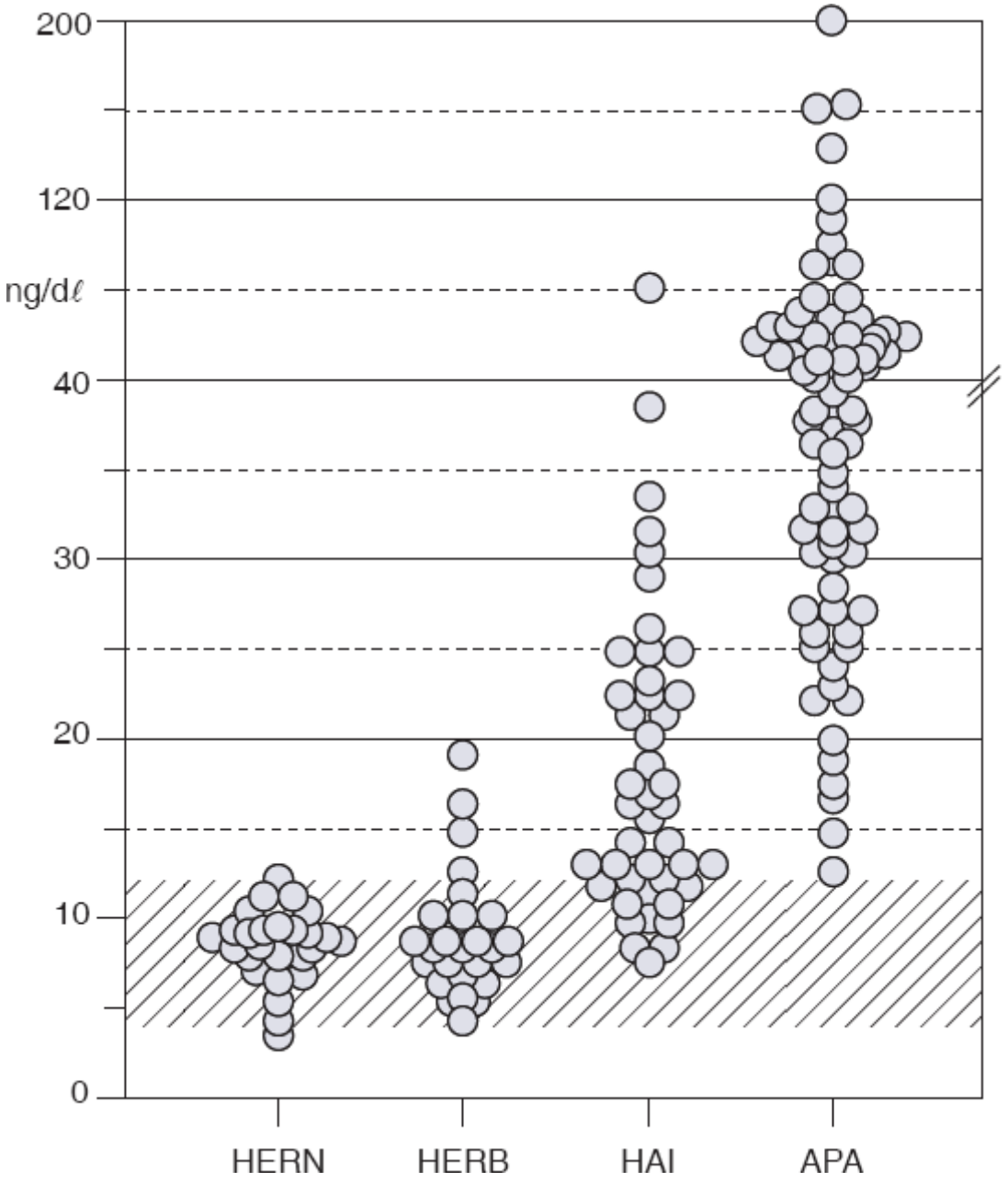


Figura 44.2 Concentração da aldosterona plasmática basal em casos de adenoma produtor de aldosterona (APA), hiperplasia adrenal bilateral (hiperaldosteronismo idiopático [HAI]), hipertensão essencial com renina baixa (HERB) e hipertensão essencial com renina normal (HERN). (Adaptada de Kater e Biglieri, 2004;[7] Kater, 2002.)[14]

Quadro 44.2 Principais classes de medicamentos anti-hipertensivos e sua influência sobre as concentrações de aldosterona plasmática e atividade plasmática da renina, e os valores calculados da relação aldosterona:renina (RAR).

Classe de medicamento	Aldosterona	Renina (APR)	RAR
Bloqueadores beta-adrenérgicos	↓	↓	↑
Agonistas α2-adrenérgicos de ação central (clonidina, metildopa)	↓	↓	↑
Anti-inflamatórios não esteroides	↓	↓	↑
Diuréticos poupadores de K^+	↔ ou ↑	↑	↓
Diuréticos perdedores de K^+	↑	↑	↓
Inibidores da ECA	↓	↑	↓
Bloqueadores do receptor de angiotensina II	↓	↑	↓
Bloqueadores do canal de Ca^+ di-hidropiridínicos	↔ ou ↓	↑	↓
Inibidores da renina*	↓	↓	↑

*Os inibidores da renina diminuem a atividade plasmática de renina (APR), porém aumentam a renina direta, podendo levar a resultado falso-negativo quando esta última é utilizada para o cálculo. ECA: enzima conversora de angiotensina; K^+: potássio; ↓: diminuição; ↑: aumento; ↔: efeito neutro.

Como alternativa para a APR, tem sido proposto dosar a concentração de renina direta (DRC). Embora precisemos de mais estudos para validar a razão aldosterona-DRC, parece que um valor entre 2 e 3 deve ser equivalente à razão aldosterona/APR de 30.[1]

■ *Testes confirmatórios*

É recomendado que o paciente com RAR elevada seja submetido a um teste de confirmação para definir a autonomia da secreção de aldosterona, devido às elevadas taxas de falso-positivos, principalmente naqueles em uso de medicamentos que possam influenciar no teste. Não há recomendação de teste confirmatório específico para supressão de aldosterona; os testes mais utilizados estão no Quadro 44.3. Contudo, pelas diretrizes atuais da Endocrine Society, pacientes com hipocalemia espontânea, APR indetectável e aldosterona > 20 ng/dℓ, não necessitam de testes adicionais.[5] Em protocolos recentes, pacientes com RAR elevada, APR suprimida e aldosterona > 30 ng/dℓ, independentemente dos níveis de potássio, podem ser dispensados de testes confirmatórios. Esta abordagem reduz em 30% a necessidade de testes adicionais, simplificando o diagnóstico de HAP.[17]

■ *Definição etiológica*

A síndrome do HAP engloba vários subtipos dentro de dois grupos principais: os tumores, em que o adenoma produtor de aldosterona (APA) é o exemplo típico, e as hiperplasias, em que se destaca a hiperplasia adrenal bilateral (HAB), também chamada hiperaldosteronismo idiopático (HAI).[7]

Adenoma produtor de aldosterona

Os APA ou aldosteronomas são, em geral, tumores esporádicos, unilaterais e únicos. Respondem por cerca de um terço dos casos, nas grandes séries. Na nossa experiência, são responsáveis por mais de 50% dos casos. Os APA são tumores benignos pequenos, raramente ultrapassando 3 cm de diâmetro. Raros em crianças, são relativamente mais comuns em mulheres jovens.

Genética

Estudos para o sequenciamento do exoma mostram que algumas mutações estão associadas ao desenvolvimento dos APA esporádicos e com o hiperaldosteronismo familiar tipo III (ver adiante). As primeiras alterações descritas foram mutações somáticas em heterozigose, com ganho de função no gene *KCNJ5* (*potassium in wardly rectifying channel, subfamily 1, member 5*), que codifica o canal de potássio Kir3.4, resultando em alterações no seu filtro de seletividade, tornando-o permeável a outros cátions, principalmente o sódio. Essa alteração acarreta despolarização celular contínua e ativação dos canais de cálcio voltagem-dependentes, estimulando vias de sinalização celular relacionadas ao cálcio, como cálcio-calmodulina, MAPK e WNT/β-catenina, as quais levam à secreção constitutiva de aldosterona e à proliferação celular.[18]

Quadro 44.3 Testes utilizados para confirmação do hiperaldosteronismo primário (HAP).

Testes confirmatórios	Procedimento	Interpretação	Observações
Sobrecarga oral de sódio	Adicionar NaCl (6 g/dia) às refeições, por 3 dias No último dia, coletar urina de 24 h para dosar CAP, Na^+ e K^+	CAU < 10 µg/24 h → HAP improvável CAP > 12 a 14 µg/24 h na presença de Na^+ urinário > 250 mEq → provável HAP	Diferencia HAP de HE com sensibilidade de 96% e especificidade de 93% Monitorar hipocalemia e HAS Contraindicações: HAS grave de difícil controle, ICC, arritmias cardíacas, IRC, hipocalemia grave, AVC ou IAM
Infusão salina	Infundir 2 ℓ de SF 0,9% IV em 4 h Coletar: CAP, APR, cortisol e K^+ nos tempos 0 e após 4 h	CAP < 5 ng/dl → HAP improvável CAP > 10 ng/dℓ → HAP provável CAP de 5 a 10 ng/dℓ → indeterminado	Contraindicações: HAS descontrolada, IRC, ICC, arritmias cardíacas ou hipocalemia grave
Supressão com fludrocortisona	Fludrocortisona 0,1 mg VO de 6/6 h + KCl de liberação lenta (Slow K®) de 6/6 h para manter os níveis de K^+ perto de 4 mEqℓ Suplementar NaCl para manter a excreção urinária de Na^+ ≥ 3 mmol/kg por 4 dias No 4º dia, dosar CAP e APR às 10 h e cortisol às 7 h e 10 h	CAP > 6 ng/dℓ às 10 h → confirma HAP, desde que APR < 1 ng/mℓ/h (suprimida) e o nível do cortisol às 10h deve ser menor que o das 7 h	Considerado o teste mais sensível para confirmar HAP
Administração de captopril	Captopril 25 a 50 mg VO após o paciente estar em pé ou sentado por 1 h	HE: queda > 30% na CAP	Elevado número de falso-negativos ou resultados duvidosos

	Coletar: APR, CAP e cortisol nos tempos 0, 1 e 2 h Permanecer sentado até o fim do teste	HAP: CAP permanecerá elevada com APR baixa	

NaCl: cloreto de sódio; CAP: concentração de aldosterona plasmática; CAU: concentração de aldosterona urinária; Na^+: sódio; K^+: potássio; HE: hipertensão essencial; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IRC: insuficiência renal crônica; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; SF: solução fisiológica; APR: atividade plasmática de renina; IV: via intravenosa; VO: via oral.

Mutações somáticas em três outros genes que codificam canais/transportadores iônicos foram descritas e implicadas na gênese dos APA esporádicos. O gene *ATP1A1* codifica a subunidade α1 da Na^+/K^+-ATPase, enquanto o gene *ATP2B3* codifica a ATPase 3, transportadora de cálcio da membrana plasmática. Ambas são ATPases do tipo P que sofrem perda de função com a mutação. O terceiro gene descrito é o *CACNA1D*, que codifica o canal de cálcio voltagem-dependente tipo L (CaV1.3), cujas mutações somáticas são associadas a ganho de função.[19,20] Além dos canais iônicos e ATPases, APA também podem ter mutações com ganho de função no gene *CTNNB1*, que codifica a β-catenina, efetora da via de sinalização canônica Wnt.[21,22] A prevalência dessas mutações em APA esporádicos varia com a etnia.[23,24] As principais características de cada uma delas estão descritas no Quadro 44.4.[25,26]

Os APA apresentam uma variante responsiva à angiotensina (APA-RA), responsável por cerca de 10% dos casos; seu padrão histológico é o de células glomerulosa-símiles, com expressão variável de receptores para angiotensina II. Essa variante possui comportamento funcional diferente do APA clássico, pois ocorre elevação dos níveis de aldosterona em resposta às manobras de estímulo do SRA, como dieta hipossódica, administração de diuréticos, infusão de angiotensina ou estímulo postural. Essa característica, entretanto, é típica do hiperaldosteronismo associado à HAB. Portanto, nos casos de APA-RA, é importante a identificação por imagem da lesão, pois seu tratamento, da mesma maneira que para o APA clássico, é preferencialmente cirúrgico, enquanto na HAB é medicamentoso.

Hiperplasia adrenal bilateral ou hiperaldosteronismo idiopático

O hiperaldosteronismo associado à HAB, considerado o subtipo mais prevalente de HAP, é uma condição cuja definição é relativamente imprecisa. Não existe um substrato anatomopatológico para a HAB, mas, ao exame histológico, as adrenais costumam apresentar-se hiperplasiadas bilateralmente, não infrequentemente com doença micronodular da camada glomerulosa; ocasionalmente, um ou mais nódulos maiores se destacam.[27] Os exames de imagem habitualmente podem apresentar as adrenais hiperplasiadas bilateralmente ou normais.

Recentemente, com o desenvolvimento de um anticorpo monoclonal para a enzima CYP11B2 (aldosterona sintase), foram identificados pequenos aglomerados de células com expressão da CYP11B2 e produção autônoma de aldosterona; esses agrupamentos, chamados de aglomerados de células produtoras de aldosterona (APCC; do inglês, *aldosterone-producing cell clusters*), estão localizados abaixo da cápsula adrenal e têm histologia semelhante à das células da zona glomerulosa.[28]

Quadro 44.4 Mutações somáticas nos adenomas produtores de aldosterona (APA) esporádicos.

Gene e prevalência	Proteína codificada	Mutações somáticas	Efeito	Fenótipo e características
KCNJ5 (40 a 70%)	Filtro de retificação interno do canal de K^+ (GIR 3.4)	R115W, W126R, A139_F142dup, I144_E145insAI, E145K, E145Q, T148_T149insR, T148I_T149S, insT149,	↑ Permeabilidade do canal de K^+ ao Na^+, havendo constante DMC da ZG e ativação de Cav com consequente ↑ da expressão de genes associados à proliferação	• Mais frequente em mulheres, diagnóstico mais precoce (≤ 45 anos de idade), maior CAP e menores níveis de K^+, PAD mais aumentada e

		I150_G151insM, G151R, G153_G164dup, F154C, I157K, I157del, T158A, L168R, E246G	celular e à síntese de aldosterona	tumores maiores (média de 2,0 cm) • Adenomas com predomínio de células da ZF, implicando: ◦ Ausência de resposta ao teste de postura ereta (não expressam Rc-AII) ◦ Níveis mais elevados de esteroides híbridos (18-OHF e 18-oxoF) devido à maior expressão de CYP17A1 • Maior prevalência na maioria das etnias, principalmente em asiáticos e europeus
CACNA1D (1,5 a 10,3%)	Subunidade α1 dos canais de Ca^{++} tipo L (Cav 1.3)	V259D, V401L, G403R, E412D, S652L, L655P, V728I, Y741C, F747C, F747L, F747V, I750F, I750M, V752G, V979D, V981N, R990H, R993S, A998I, A998V, I1015V, V1151F, I1152N, P1336R, V1338M, V1153G, M1354I	↑ Permeabilidade do Cav ao Ca^{++} ou ativação do canal com voltagens mais negativas, levando a constante ativação de Cav e consequente ↑ da expressão de genes relacionados à síntese de aldosterona	• Mais frequente em homens, tumores menores (geralmente < 1,2 cm) • Adenomas com predomínio de células de ZG • Maior prevalência em negros (42%)
CTNNB1 (3,7 a 5,1%)	β-catenina	S45P, S45F	Impede que os resíduos de serina e treonina da β-catenina sejam fosforilados, inibindo a degradação da β-catenina com consequente ativação	• Mais frequente em mulheres, tumores maiores (média de 2,5 cm) • Adenomas com maior risco de transformação

			aberrante da via WNT e ↑ da expressão da AS	maligna • Maior incidência de adenomas cossecretores de cortisol
ATP1A1 (3 a 17%)	Subunidade α1 da Na^+/K^+-ATPase	L104R p.F100_L104del	Inibe a atividade da Na^+/K^+-ATPase, com ↑ de Na^+intracelular, levando à despolarização celular e à ativação de Cav com consequente ↑ da expressão da AS	• Mais frequente em homens, tumores menores (geralmente < 1,2 cm) • Adenomas com predomínio de células de ZG
ATP2B3 (1,5 a 4%)	ATPase 3, dos transportadores de membrana do Ca^{++} tipo P	L425_V426del	Inibe o efluxo celular de Ca^{++}, levando a despolarização e abertura de Cav e consequente ↑ da expressão da AS	• Mais frequente em homens; tumores menores (geralmente abaixo de 1,2 cm) • Adenomas com predomínio de células da ZG

↑: aumento; DMC: despolarização de membrana celular; ZG: zona glomerulosa; Cav: canais de cálcio voltagem-dependentes; CAP: concentração de aldosterona plasmática; PAD: pressão arterial diastólica; ZF: zona fasciculada; Rc-AII: receptor de angiotensina II; AS: aldosterona sintase; 18-OHF: 18-hidroxicortisol; 18-oxoF: 18-oxocortisol. Adaptado de Perez-Rivas et al., 2019;[37] Scholl et al., 2012;[38]Mulatero et al., 2012;[39] Meyer et al., 2019;[40] Vaidya et al., 2018.[41]

Estudos em adrenais normais de doadores de rins revelou a presença de APCC em mais de 50% delas. Como sua prevalência aumentou com a idade, foi proposto que esses agrupamentos poderiam fazer parte do envelhecimento normal.[29] No entanto, um estudo de sequenciamento genético em pacientes com HAP bilateral, submetidos à adrenalectomia unilateral, demonstrou que as APCC apresentam mutações somáticas semelhantes aos APA, mas com predomínio da variante *CACNA1D*, a qual esteve presente em 58% dos agrupamentos, enquanto *KCNJ5*, a mutação mais frequente nos APA, ocorreu em apenas 1% das lesões. Todas as adrenais apresentavam pelo menos um APCC e elas eram significativamente maiores e mais frequentes entre os pacientes com HAP e tomografia computadorizada (TC) normal, quando comparadas às adrenais de normotensos, e nenhuma delas apresentava áreas de hiperplasia difusa de células com expressão da CYP11B2. Com base nessas observações, tem sido especulado que as APCC com mutações sejam a principal etiologia da HAB e que a hipertensão essencial com renina baixa (HERB) possa fazer parte de um espectro de HAP subclínico.[28-30]

Hiperplasia adrenal primária uni ou bilateral

A hiperplasia adrenal primária (HAPr) é uma forma menos comum de HAP, causada por hiperplasia "autônoma" (ou primária ou independente do SRAA), da zona glomerulosa de uma ou ambas as adrenais. Compreende, possivelmente, menos de 5% dos casos de HAP e caracteriza-se bioquimicamente pela ausência de resposta aos testes de manipulação do SRAA (em especial ao teste de estímulo postural), um padrão de resposta semelhante ao do APA clássico.[22,49] Estudos recentes sugerem um mecanismo patológico comum associado a mutações somáticas *CACNA1D* e possivelmente relacionado a um ou mais APA na mesma glândula, associados a outros nódulos não funcionantes.[31]

Hiperaldosteronismo familiar

Hiperaldosteronismo familiar tipo I ou hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoide

O hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoide (HARG), ou hiperaldosteronismo supressível pela dexametasona (HASD), é uma doença hipertensiva monogênica de herança autossômica dominante. Trata-se de uma condição rara que responde por menos de 1% dos casos de HAP. Caracteriza-se por hipertensão de início precoce, grave e refratária à terapia anti-hipertensiva convencional.[3]

Resulta de um pareamento desigual, no braço longo do cromossomo 8, dos genes *CYP11B2* (que codifica a aldosterona sintetase), normalmente expresso na zona glomerulosa, e *CYP11B1* (que codifica a 11β-hidroxilase), normalmente expresso na zona fasciculada. Esta anomalia resulta na formação de um gene híbrido ou quimérico, *CYP11B1/CYP11B2*, composto pela região promotora da CYP11B1 e a região codificadora do gene *CYP11B2*. Esta combinação leva à produção excessiva de aldosterona na zona fasciculada (ZF), sob o controle do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), independentemente do SRAA. Assim, a produção de aldosterona nesses pacientes não é responsiva ao teste da postura ou à infusão de angiotensina II e segue o ritmo circadiano do ACTH. Da mesma forma, os níveis de aldosterona e dos esteroides híbridos (ver adiante) podem ser suprimidos pela administração de glicocorticoides, que reduzem a secreção de ACTH e corrigem o quadro clínico.

A expressão dessa enzima na zona fasciculada permite, além da produção de aldosterona, a de esteroides híbridos, o 18-hidroxicortisol (18-OHF) e o 18-oxocortisol (18-oxoF), que podem estar bastante elevados (sua produção em condições normais é desprezível). Os pacientes raramente costumam apresentar hipocalemia.[32,33]

Hiperaldosteronismo familiar tipo II

O hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II) refere-se a uma forma não remediável por glicocorticoide resultante da presença de APA e/ou HAB em membros de uma mesma família. A causa genética do HF-II somente recentemente foi confirmada, com a demonstração de mutação com ganho de função no gene *CLCN2* (localizado no cromossomo 3q27), que codifica o canal de cloreto ClC-2. Essa alteração aumenta a permeabilidade do canal ao cloreto, elevando suas concentrações intracelulares que despolarizam e ativam canais de cálcio voltagem-dependentes, com consequente aumento da expressão da aldosterona sintetase.[34]

Antes do esclarecimento da etiologia genética, o HF-II era considerado o mais prevalente dos HAP familiares, sendo responsabilizado por até 6% de todos os HAP. Estabelecida sua base genética, verificou-se que sua prevalência estava superestimada e o HF-II foi encontrado em aproximadamente 10% dos HAP de início na infância e na adolescência (sem outras mutações) e em 2% das HAB. Na maioria das famílias, uma transmissão vertical sugere herança autossômica dominante, com penetrância incompleta. Clinicamente, o HF-II se apresenta com RAR elevada e produção autônoma de aldosterona bilateralmente, mas em nenhum evidenciou-se hiperplasia maciça das adrenais (ver adiante).[35]

Hiperaldosteronismo familiar tipo III

Trata-se de outro tipo de HF não remediável por glicocorticoide que tem sido associado a mutações germinativas no mesmo *KCNJ5*, codificador do canal de potássio Kir3.4. A exemplo das mutações somáticas encontradas nos APA, ocorre perda da seletividade do canal com aumento de sua condutância ao sódio e manutenção da despolarização celular, abrindo canais de cálcio voltagem-dependentes que, por suas vias de sinalização, levam a síntese contínua de aldosterona e proliferação celular (Figura 44.3).[18]

As características clínicas do HF-III variam amplamente, desde formas leves, responsivas ao tratamento clínico, até formas graves, progressivas, associadas a grandes massas adrenais, com relato de associação com síndrome de Cushing por aumento do volume celular, e a diabetes insípido por hipocalemia grave. Essa variabilidade depende principalmente do tipo da mutação que afeta o *KCNJ5*. De fato, a variante p.Gly151 Glu é associada a um fenótipo leve e doença estável, enquanto as variantes p.Gly151Arg, p.Thr158Ala, pIle157Ser e Tyr152Cys favorecem um hiperaldosteronismo grave e progressivo.[36,37]

Estudos eletrofisiológicos para avaliar as peculiaridades de cada mutação demonstraram variações na condutância ao sódio, principalmente quanto a sua velocidade de entrada na célula. Constatou-se que, quanto maior a condutância ao sódio, por mecanismos de defesa apoptóticos, maior a letalidade celular, limitando o crescimento e a progressão da doença e resultando em um fenótipo mais brando e facilmente controlado. Assim, mutações germinativas funcionalmente mais leves, como ap.Gly151Arg e a p.Thr158Ala, resultam em características clínicas mais graves, enquanto a altíssima condutância da mutação p.Gly151Glu a torna mais inócua. Desta forma, estudos genéticos específicos poderão auxiliar na escolha terapêutica dessas famílias.[38,39]

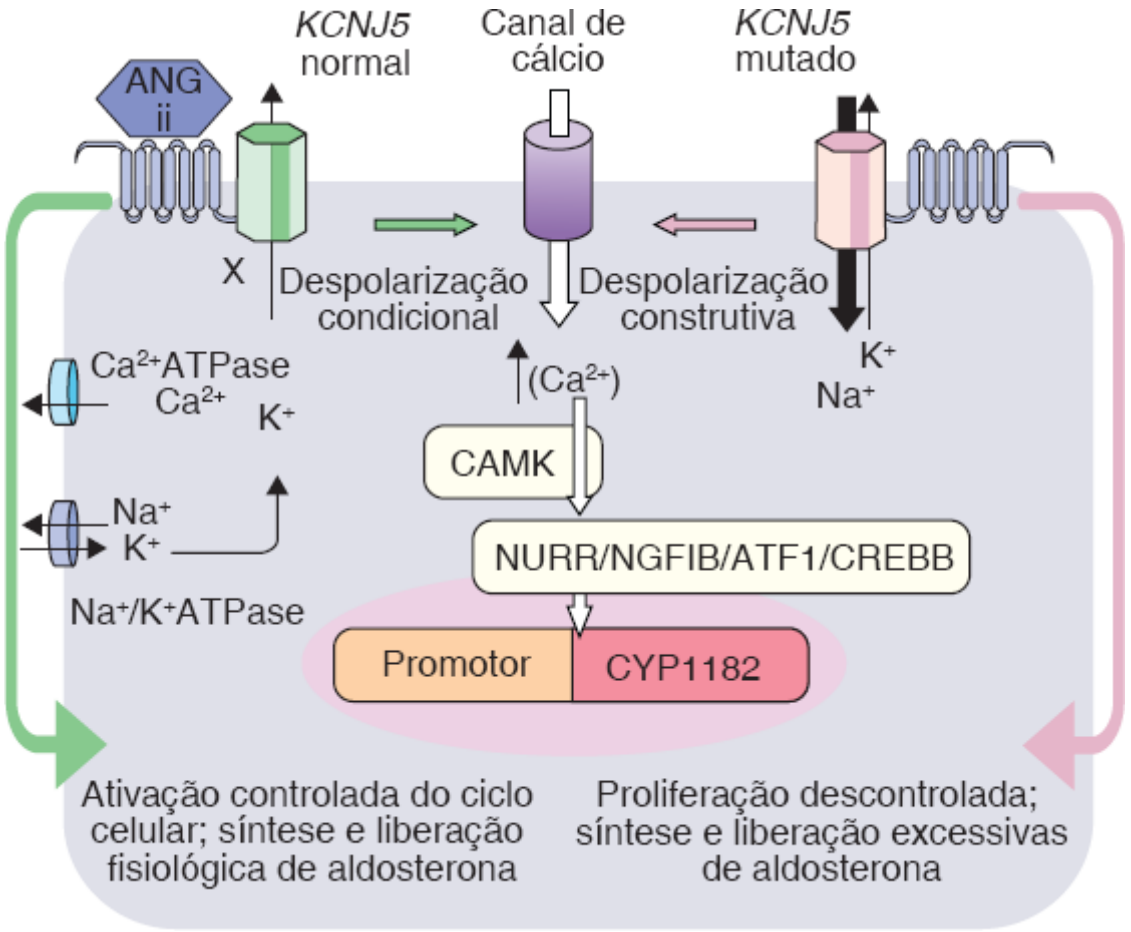


Figura 44.3 Fisiopatologia de mutação no *KCNJ5*.

A análise histológica das adrenais mostrou redução da espessura da zona glomerulosa (ZG) aumento da zona fasciculada e presença de células que coexpressam CYP17 e CYP11B2, sendo esta a base fisiopatológica para a elevada produção dos esteroides híbridos (18-OHF e 18-oxoF), os quais podem estar de 3 até 1.000 vezes acima do valor normal, dependendo da gravidade da mutação. A idade de início da hipertensão variou de 2 a 40 anos entre as famílias, e alguns casos extremamente graves necessitaram de adrenalectomia bilateral antes dos 15 anos.[36,39]

Hiperaldosteronismo familiar tipo IV

Estudos avaliando exoma em pacientes com HAP e início na infância (até 10 anos de idade) identificaram uma nova mutação germinativa em heterozigose com penetrância incompleta no gene *CACNA1H*, que codifica a subunidade α-1H do canal de cálcio voltagem-dependente tipo T. Essa alteração impede a inativação do canal e o ativa com potenciais de membrana menores, resultando em aumento intracelular de cálcio.[40]

Mutações germinativas no *CACNA1H* também foram registradas em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, epilepsia e autismo, porém a maioria dos pacientes com HAP não apresenta sinais dessas condições. Pacientes submetidos à adrenalectomia apresentavam hiperplasia micronodular com invasão da cápsula adrenal.[41]

Causas raras de hiperaldosteronismo primário

O carcinoma adrenal (CA) é uma causa incomum de HAP, com incidência estimada na população geral de cerca de 2 casos por milhão por ano. Essas neoplasias frequentemente secretam outros esteroides além da aldosterona, produzindo quadros clínicos mistos e variáveis.[42] Os níveis de aldosterona plasmática e urinária são geralmente muito elevados, produzindo quadro clínico de hipertensão e hipocalemia graves. No entanto, casos de carcinoma produtor de aldosterona sem hipertensão também têm sido descritos.[43] Um desses casos apresentava mutação no *KCNJ5* (variante L168R).[44] O tratamento é cirúrgico, mas o prognóstico costuma ser desanimador, com uma sobrevida total em 5 anos de 37%.

Excepcionalmente, o HAP pode resultar da secreção ectópica de aldosterona por outros tumores, arrenoblastomas de ovário, mielolipomas e outros carcinomas não adrenais.[42]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Confirmada a secreção autônoma de aldosterona, procede-se para o diagnóstico etiológico. Características clínicas e laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico diferencial das várias formas de HAP, em especial na separação dos dois grandes grupos: APA e HAB. Em geral, baseada em dados clínicos e bioquímicos preliminares, a suspeita diagnóstica de um APA é reforçada quando se trata de uma mulher jovem (< 40 anos de idade), com hipocalemia presente, concentração de aldosterona plasmática (CAP) > 25 ng/dℓ e RAR > 40. Contudo, vários procedimentos podem ser necessários para a distinção etiológica, visto que o tratamento é diferente.

Exames de imagem

■ *Tomografia computadorizada*

Recomenda-se que todo paciente com HAP realize TC adrenal como avaliação inicial dos subtipos e para a exclusão de grandes massas que podem representar carcinoma adrenocortical. No entanto, os procedimentos de imagem têm algumas limitações:

- APA pequenos podem ser interpretados incorretamente como nodulações da HAB (Figura 44.4)
- Microadenomas poderiam representar áreas aparentes de hiperplasia
- Macroadenomas unilaterais não funcionantes não são incomuns, especialmente em pacientes mais idosos (> 40 anos), e são indistinguíveis dos APA na TC
- Não é raro o achado de adenomas adrenais bilaterais em casos de HAP, e os exames de imagem convencionais não possibilitam saber qual deles é funcionante (Figura 44.5).

A identificação e a lateralização de um adenoma unilateral isolado, em paciente jovem (idade < 40 anos), com HAP clássico (hipocalemia e CAP > 30 ng/dℓ), pela diretriz atual da Endocrine Society, encerram a investigação e permitem a abordagem cirúrgica sem necessidade de cateterismo de veias adrenais (CVA) (Figura 44.6). Da mesma maneira, ausência de imagem tumoral no paciente suspeito de HAB também fecha a avaliação e indica tratamento clínico.

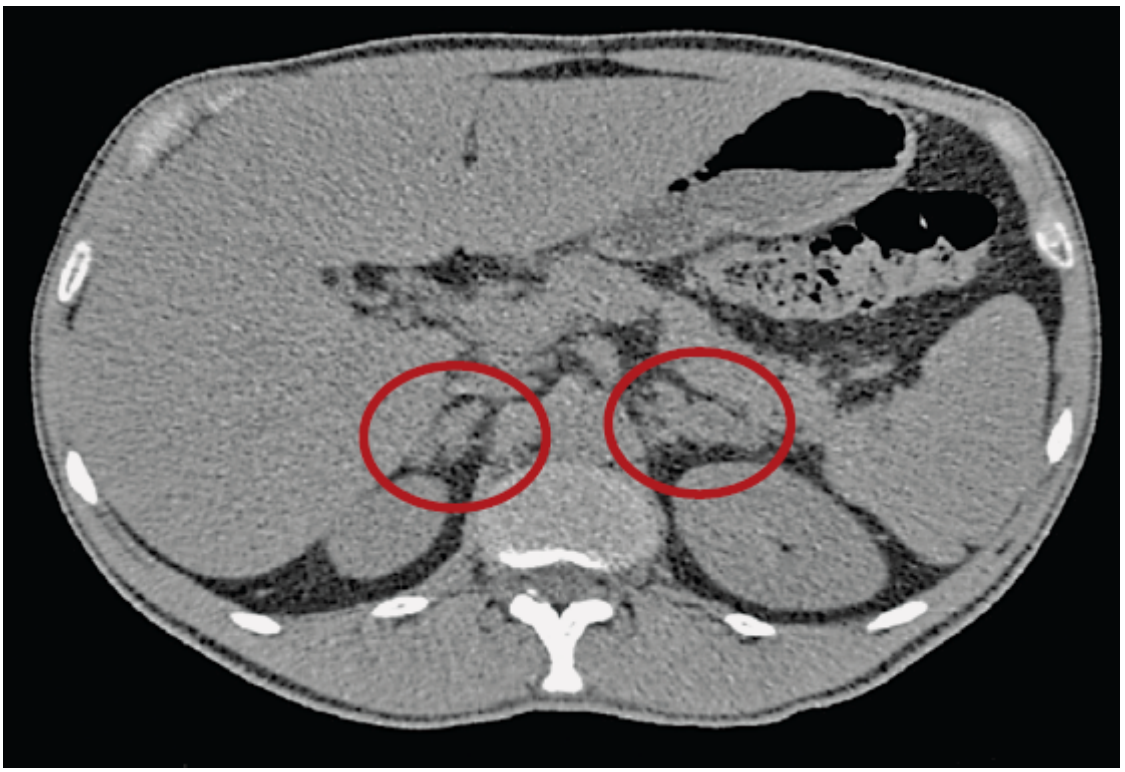


Figura 44.4 Hiperplasia adrenal nodular bilateral (*círculos*). Não se pode excluir a presença de um adenoma à esquerda.

Figura 44.5 Adrenais com adenomas bilaterais visualizados à ressonância magnética (*círculos*): nódulo ovalado de 1,1 × 1,0 × 0,8 cm à direita e nódulo de 1,8 × 1,5 × 1,0 cm à esquerda.

Como os tumores a serem investigados são geralmente pequenos (cerca de 1,5 cm de diâmetro, em média, e muitos < 1 cm), os cortes realizados sobre as adrenais devem ser finos, de preferência com 3 mm ou menos. Com o aprimoramento técnico das TC, tornou-se possível detectar adenomas com menos 1 cm de diâmetro. No entanto, tumores < 0,5 cm facilmente escapam à TC, sendo a taxa de concordância entre a TC e o cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSVA) em torno de 67% na presença de um nódulo unilateral.[44] Tumores > 5 cm (e na dependência do fenótipo da imagem) podem levantar a suspeita de carcinoma adrenal. Entretanto, algumas características próprias dos adenomas, como sua baixa densidade (< 10 HU) na TC sem contraste e *wash-out* elevado após contraste (> 60%), permitem estabelecer o diagnóstico preliminar com segurança.[45]

Na HAB, as adrenais apresentam-se de tamanho normal ou aumentadas bilateralmente. Eventualmente, encontram-se nódulos uni ou bilaterais e, algumas vezes, com predomínio de apenas um deles, podendo ser causa de confusão diagnóstica com um APA.[1,8,14]

■ *Ressonância magnética*

É um procedimento mais dispendioso e com resolução espacial semelhante ou até menor do que a TC. No geral, a ressonância magnética de adrenais não oferece vantagens adicionais, com sensibilidade que varia de 60 a 100% em diversos estudos.[1,8,14]

Lateralização da produção de aldosterona

■ *Cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais*

No HAP, o CSVA com coleta de sangue para dosagem de aldosterona é considerado o método padrão-ouro para o diagnóstico diferencial entre doença uni e bilateral, o que é crítico para uma adequada decisão terapêutica. O procedimento é recomendado para todo paciente candidato ao tratamento cirúrgico, exceto para casos indubitáveis de APA (jovem < 40 anos de idade, com hipocalemia espontânea, marcado excesso de aldosterona e lesão unilateral isolada na imagem). Apesar disso, o CSVA não é um procedimento padronizado universalmente, havendo diferentes protocolos para sua realização e interpretação.[1,9]

A falta de padronização e a pouca disponibilidade na maioria dos centros impedem que o CSVA cumpra critérios rígidos de uma técnica padrão-ouro, mas o estudo AVIS-2, recentemente publicado, mostrou evidências de melhores resultados cirúrgicos em pacientes submetidos ao CSVA. Desta forma, o endocrinologista deve ser capaz de identificar

pacientes com maior chance de cura cirúrgica (aqueles que teriam maior benefício com o procedimento), daqueles que não tem indicação de realizar o exame, poupando recursos (Quadros 44.5 e 44.6).[46,47]

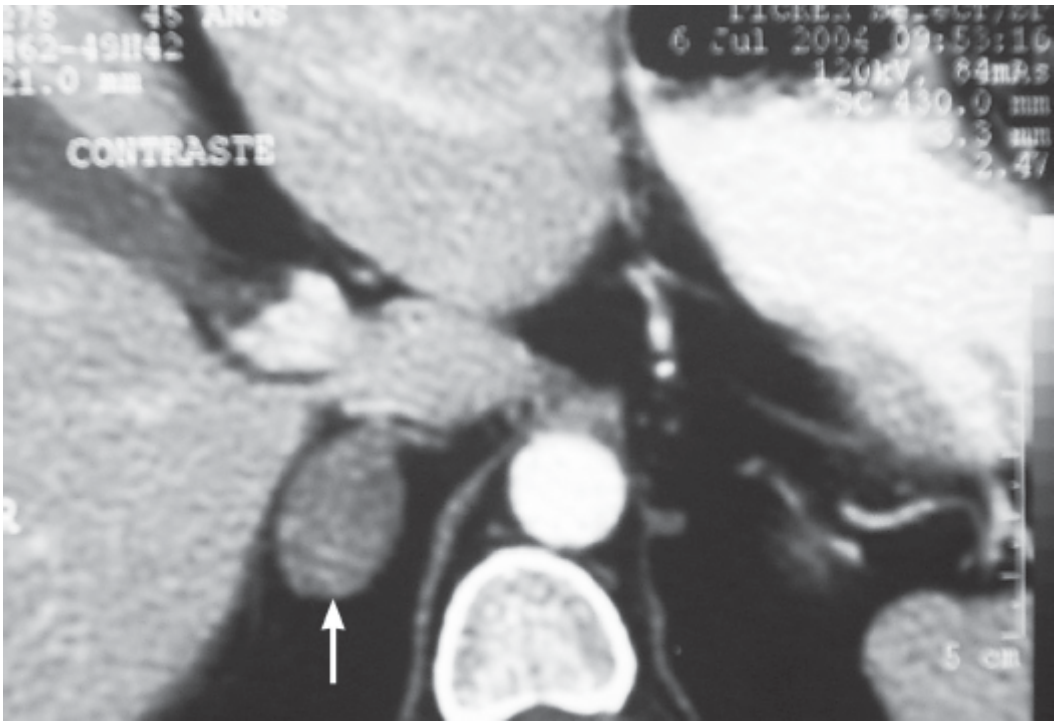


Figura 44.6 Adenoma de 2,3 cm na adrenal direita (*seta*) em mulher de 37 anos de idade com hipertensão, hipocalemia, aldosterona elevada(55 ng/dℓ) e renina suprimida. Nesta situação, o cateterismo de veias adrenais torna-se desnecessário.

O CSVA é um procedimento tecnicamente difícil, especialmente em relação à cateterização da veia adrenal direita, que é menor e mais angulada em relação à veia cava inferior (VCI). A taxa de sucesso dessa técnica é de aproximadamente 75%, podendo chegar a 95% nas mãos de um angiografista experiente. Tipicamente, o sucesso de canulação das veias adrenais é confirmado por meio do índice de seletividade, que é a medida da relação do cortisol nas veias adrenais sobre o das veias periféricas. Esse índice costuma ser realizado sob estímulo contínuo com ACTH sintético (cosintropina, 50 µg/h, iniciada 30 minutos antes do procedimento) para minimizar os efeitos do estresse sobre o cortisol. Valores maiores que 4:1 com estímulo, ou 2:1 sem estímulo, confirmam uma adequada cateterização.[48]

O índice de lateralização, que compara as relações aldosterona:cortisol (A:C) entre as duas veias adrenais, permite definir a fonte uni ou bilateral da secreção de aldosterona. O cálculo é realizado pela relação A:C do lado dominante, dividida pela relação A:C do lado não dominante. Níveis ≥ 2 sem estímulo com ACTH ou ≥ 4 com estímulo confirmam a lateralização.[48]

Quadro 44.5 Principais características clínicas preditoras de cura cirúrgica.

- Idade jovem
- Sexo feminino
- HAS de início recente (< 5 anos)
- Uso de menor número de anti-hipertensivos (≤ 2)
- Níveis pressóricos elevados
- Função renal normal
- IMC ≤ 25 kg/m^2
- História familiar de HAS ausente
- Sinais de remodelamento vascular ausente

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal.

Quadro 44.6 Condições nas quais não está indicado o cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSVA) em pacientes com hiperaldosteronismo primário.

- Pacientes não candidatos a anestesia geral e/ou cirurgia
- Pacientes que preferem o tratamento clínico
- Pacientes com hiperaldosteronismo familiar e mutações germinativas*
- Pacientes com tumor grande, sugestivo de carcinoma adrenal

*Nestes, a secreção de aldosterona é bilateral.

Tumores cossecretores de aldosterona e cortisol têm prevalência variável na literatura (4 a 30%), sendo mais frequentes na população asiática, principalmente no Japão (15 a 30%); tais tumores geralmente se apresentam com hipercortisolismo subclínico.[49] Essa situação dificulta a interpretação do CSVA, pois seria esperado que na veia adrenal ipsilateral ao APA a relação A:C fosse maior. Contudo, isso pode não ocorrer devido ao aumento da produção de cortisol cossecretado pelo APA, com consequente inibição do ACTH e redução da produção de cortisol na adrenal contralateral, em que a relação A:C pode tornar-se até maior, resultando em perda da lateralização ou sugestão de falha na canulação.[50] Devido à crescente prevalência da chamada *síndrome Connshing*, muitas diretrizes, inclusive a do Japão, orientam realizar um teste de supressão noturno com 1 mg de dexametasona em pacientes com APA para afastar hipercortisolismo subclínico, principalmente nos candidatos ao CSVA.[1,9]

Uma solução para esse problema seria a da dosagem de um metabólito alternativo, como as metanefrinas plasmáticas. Alguns autores têm sugerido seu uso rotineiro e não apenas em adenomas com cossecreção, pois são até mais sensíveis que o cortisol para se avaliar o índice de seletividade no CSVA. As metanefrinas apresentam meia-vida plasmática curta, de 3 a 6 minutos, e mais de 90% de sua produção ocorre nas adrenais. Desta forma, a sua concentração nas veias adrenais é 90 vezes maior do que nas veias periféricas, havendo maior variação entre as suas concentrações e facilitando a localização do cateter, com sensibilidade maior que o cortisol no teste sem estímulo. O cálculo é realizado da mesma forma que para o cortisol, e valores maiores que 2,5 confirmam a cateterização.[51] Estudo recente, utilizando outros esteroides para avaliar a cateterização das adrenais, demonstrou que 11β-hidroxi-androstenediona e 11-desoxicortisol foram mais específicos que o cortisol para determinar o índice de seletividade.[52]

Para padronização e adequada interpretação do CSVA, deve-se sempre:

- Corrigir previamente a hipocalemia (manter níveis de $K^+ > 3,5$ mEq/ℓ)
- Realizar os testes com estímulo pelo ACTH sintético pela manhã (às 8 h), para evitar falso-negativos atribuídos às flutuações diurnas do ACTH e com o paciente em posição supina por 60 minutos antes do procedimento
- Ajustar anti-hipertensivos, evitando diuréticos, betabloqueadores e inibidores da ECA, pois podem confundir a interpretação do teste
- Suspender antagonistas mineralocorticoides e amilorida por um período mínimo de 6 semanas, pois elevam a renina e podem estimular a adrenal contralateral
- Cateterizar ambas as veias adrenais simultaneamente, pois a secreção de aldosterona é pulsátil.[47]

Alguns autores consideram que se a APR estiver suprimida, mesmo na vigência de medicamentos que interfiram na secreção de aldosterona, o CSVA pode ser interpretado adequadamente.[48]

Por ser um procedimento invasivo, o CSVA pode apresentar complicações (0,7 a 1%), como ruptura de veia adrenal, que se manifesta por dor intensa, 24 a 48 horas após o procedimento, risco para trombose, hemorragia, infarto e insuficiência adrenal permanente.

Diante de falha na cateterização da veia adrenal direita (VAD), alguns autores propuseram cálculo do índice de supressão contralateral (CSI), obtido pela divisão do valor da razão aldosterona: cortisol na veia adrenal esquerda (VAE) pelo valor correspondente na veia cava inferior.[53] No estudo original, um resultado ≥ 5,5 sugeriu lateralização da secreção de aldosterona pela VAE; já um valor ≤ 0,5 sugere provável lateralização da secreção de aldosterona pela VAD, com valor preditivo positivo de 100% nos estudos iniciais. Valores > 0,5 e < 5,5 corresponderam a uma zona indefinida e

representaram cerca de 50% dos casos.[53] Um estudo posterior mostrou falha de 18% do CSI ao sugerir secreção ipsilateral de aldosterona em indivíduos com doença bilateral.[54]

■ *Testes alternativos*

Alguns testes e procedimentos alternativos, resumidos no Quadro 44.7, podem ser usados para auxiliar no diagnóstico quando o CSVA não estiver disponível ou for recusado pelo paciente.

■ *Teste da postura ereta*

Isoladamente, consideramos o teste da postura ereta (TPE) como o procedimento não invasivo mais sensível e específico na diferenciação entre APA e HAB, por sua facilidade de execução.[7,55-57] Em nosso serviço, tornou-se o passo inicial na diferenciação dos subtipos de HAP, com boa correlação com o diagnóstico.

Procedimento. O TPE consiste nas dosagens de AP, APR e cortisol pela manhã, entre 7h30 e 8h30, após uma noite de sono e com o paciente ainda em decúbito e em jejum e, novamente, após 2 horas em ortostase, tanto deambulando ou parado, mas sem tirar os pés do chão. Alternativamente, a amostra basal pode ser coletada pela manhã, em jejum, após repouso deitado por pelo menos 40 minutos.[7,14,57]

Racional e interpretação. O TPE baseia-se no fato de a posição ortostática estimular os receptores da angiotensina II (RA-II) e elevar os níveis de aldosterona em indivíduos saudáveis. Histologicamente, a HAB mantém os RA-II e, desta forma, os níveis circulantes de aldosterona habitualmente se elevam de 2 a 3 vezes ao fim do TPE nos pacientes com HAB (da mesma forma que em indivíduos normais), mas se mantêm, ou até diminuem, naqueles com APA, devido à ausência de RA-II no tecido patológico (Figura 44.7). Respostas "paradoxais" podem ocorrer em até 20% dos pacientes, tipificando as variantes anteriormente mencionadas: casos de APA responsivos à angiotensina (APA-RA) respondem ao teste com elevação da aldosterona, enquanto aqueles com hiperplasia adrenal primária (HAPr) não apresentam resposta.[7,14,55-57]

A dosagem concomitante de cortisol é crítica para se avaliar uma eventual interferência do ACTH endógeno na secreção de aldosterona. Nas situações em que o cortisol se eleva ao fim do teste, supostamente por estímulo do ACTH, a interpretação do resultado fica prejudicada, visto que a aldosterona é responsiva ao ACTH tanto no APA como na HAB. Por essa razão, alguns preferem fazer esse teste após supressão noturna com 1 mg de dexametasona. Alternativamente, empregamos um fator de correção: sempre que houver elevação do cortisol no fim do teste (com relação ao valor basal), subtraímos do incremento percentual da aldosterona o incremento percentual do cortisol. Se o incremento da aldosterona não ultrapassar 30% (ausência de elevação), o teste é considerado positivo para o diagnóstico de APA (Figura 44.8).[56,57] Alguns autores sugerem reduzir este valor para 11%, a fim de aumentar a especificidade do teste.[58]

■ *Testes e procedimentos alternativos*

Outros testes e procedimentos alternativos, resumidos no Quadro 44.7, podem ser usados para auxiliar no diagnóstico quando o CSVA não estiver disponível.

Quadro 44.7 Parâmetros clínicos e testes alternativos ao cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSVA) para auxiliar no diagnóstico dos subtipos de hiperaldosteronismo primário (HAP).

Teste	Método	Interpretação	Capacidade de diferenciação
Parâmetros clínicos: K^+ > 3,5 mEq/l + CAP < 18 ng/dl após infusão salina ou captopril + TC normal ou com lesão bilateral	HAB geralmente apresenta-se com HAP menos grave, com maior supressão da CAP após expansão com volume	Semelhante ao teste confirmatório de infusão salina ou captopril	Sensibilidade: 50 a 67% Especificidade: 100 a 94% Acurácia: 75 a 80% para HAB
Teste da postura ereta	A postura ereta é um estímulo para ativação do	No HAB, a CAP se eleva em 2 a 3 vezes. Nos	Respostas paradoxais em até 20% dos casos (APA

	sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em elevação da CAP em indivíduos saudáveis e naqueles com HAB	casos de APA, a CAP não se modifica ou tem aumento < 30%	responsivos à angiotensina e hiperplasia adrenal primária)
Teste terapêutico com espironolactona (SPL)	Por ser antagonista do receptor mineralocorticoide, a SPL eleva a CAP	Usar 25 a 200 mg de SPL por 4 a 6 semanas e dosar CAP. Aumento expressivo da CAP ocorre no HAB e no APA-RA. Grandes alterações não acontecem em casos de APA	Baixa acurácia
Teste de estímulo com ACTH	APA tem maior expressão da 11β-HSD2, daí a maior elevação da CAP após o ACTH	Cortrosina 250 µg IV: dosar CAP 60 minutos após infusão; valores > 38 ng/dℓ indicam APA	Sensibilidade: 91% Especificidade: 81% Acurácia: 84% para APA
18-OHB sérica	Precursor da aldosterona, formado pela ação da AS	Valores < 50 ng/dℓ na HAB; geralmente > 100 ng/dℓ no APA	Acurácia: 82%
18-OHF urinário	Esteroide híbrido, formado pela ação da AS em tumor com predomínio de células semelhantes às da ZF	18-OHF > 510 µg/24h indica APA	Sensibilidade: 35% Especificidade: 100% Acurácia: 84% para APA
18-oxoF plasmático	Esteroide híbrido, formado pela ação da AS em tumor com predomínio de células semelhantes às da ZF	18-oxoF > 4,7 ng/dℓ indica APA	Sensibilidade: 83% Especificidade: 99% Acurácia: 92% para APA
PET-CT	Radiotraçador: • ^{11}C-metomidato: específico para as enzimas CYP11B1 e CYP11B2, mas não seletivo entre elas; bom para diferenciar lesão adrenocortical de outras lesões	Elevada captação uni ou bilateral	• ^{11}C-metomidato: sensibilidade de 76%; especificidade de 87%; acurácia de 80% para APA • ^{68}Ga-pentixafor: estudos iniciais indicam acurácia > 96%

	• ^{68}Ga-pentixafor: liga-se ao receptor de quimiocina 4, muito expresso em APA. Ainda em fase de estudo, permitirá diferenciar lesão uni de bilateral		

CAP: concentração de aldosterona plasmática; TC: tomografia computadorizada; HAB: hiperplasia adrenal bilateral; SPL: espironolactona; RMC: receptor mineralocorticoide; APA: adenoma produtor de aldosterona; APA-RA: APA responsivo à angiotensina; AS: aldosterona sintetase; ZF: zona fasciculada; IV: via intravenosa; 18-OHB: 18-hidroxicorticosterona; 18-OHF: 18-hidroxicortisol; 18-oxoF: 18-oxocortisol. Adaptado de Kater et al., 2004;[7] Buffolo et al., 2017;[57] Sonoyama et al., 2011;[58] Mulatero et al., 2012;[59] Powlsona et al., 2015;[60] Lenders et al., 2012;[61] Burton et al., 2012.[6]

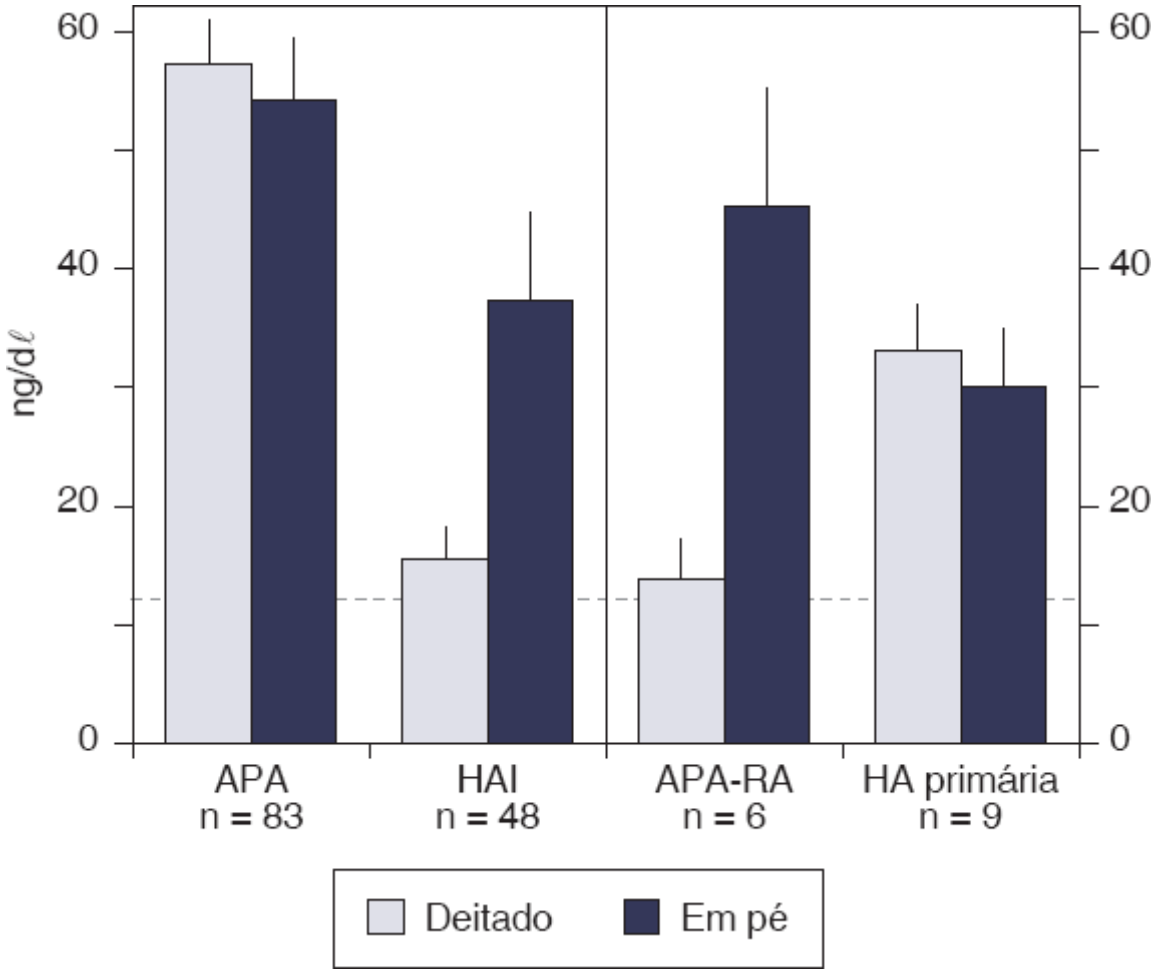


Figura 44.7 Resposta da aldosterona ao estímulo postural em pacientes com adenoma produtor de aldosterona (APA), hiperaldosteronismo idiopático (HAI), APA responsivo à angiotensina (APA-RA) ou hiperplasia adrenal (HA) primária. (Adaptada de Kater e Biglieri, 2004.)[7]

Teste de estímulo com ACTH

A dosagem da CAP após teste de estímulo com ACTH sintético (Cortrosina®) tem como racional a maior expressão de 11-beta-hidroxiesteroide tipo 2 nos APA em comparação ao HAI. Valores de CAP > 38 ng/dℓ após estímulo são indicativos de APA, com sensibilidade e especificidade de 91,3 e 80,6%, respectivamente.[59]

Dosagem dos precursores da aldosterona

Níveis significativamente elevados de deoxicorticosterona (DOC) e corticosterona (B), em adição àqueles de aldosterona, auxiliam no diagnóstico de APA. Mais característica ainda é a elevação da 18-hidroxicorticosterona (18-OHB), utilizada

como um "marcador" do excesso mineralocorticoide no HAP, em lugar da própria aldosterona.[14,57] A 18-OHB é formada pela 18-hidroxilação da corticosterona na zona glomerulosa, pela aldosterona sintase. Na HAB, esses esteroides em geral têm concentrações normais.[7] Embora não esteja facilmente disponível, a dosagem da 18-OHB pode ser útil no diagnóstico diferencial. Níveis plasmáticos > 70 a 100 ng/dℓ, coletados às 8 h com o paciente deitado, são característicos de APA, ao passo que valores < 50 a 70 ng/dℓ indicam HAB.[7,60] Apesar disso, esse teste tem baixa acurácia na distinção entre os dois subtipos de aldosteronismo.[1,43,60]

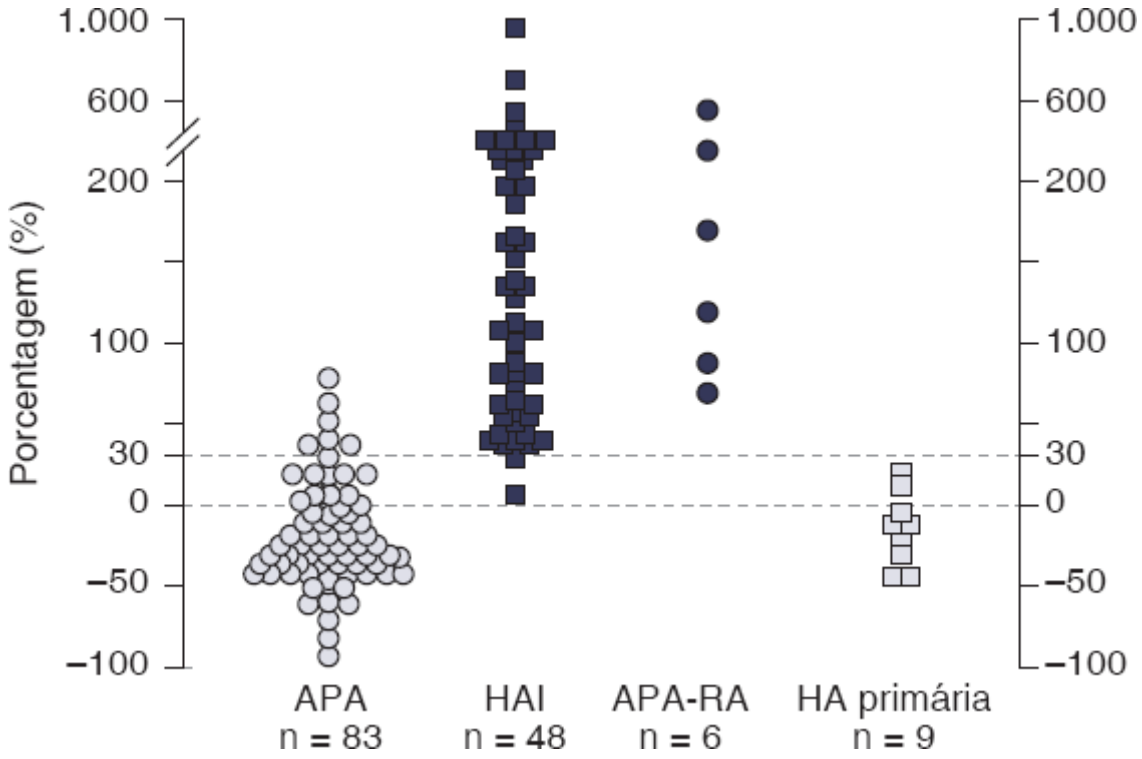


Figura 44.8 Comportamento da concentração de aldosterona plasmática (CAP) em pacientes com hiperaldosteronismo primário (Δ%). APA: adenoma produtor de aldosterona; HAI: hiperaldosteronismo idiopático; APA-RA: APA responsivo à angiotensina; HA: hiperplasia adrenal. (Adaptada de Kater e Biglieri, 2004.)[7]

Dosagem de 18-hidroxicortisol e 18-oxocortisol

O 18-OHF e o 18-oxoF são esteroides híbridos com atividade mineralocorticoide, que resultam da ação da aldosterona sintetase sobre o cortisol. Encontram-se elevados no HASD (HF-I) e, em menor intensidade, no APA e na HAPr, e normais na HAB. No HASD, os níveis urinários de 18-OHF e 18-oxoF em geral estão 10 vezes acima do valor normal.[7,60] Tem sido demonstrado que a dosagem de 18-oxoF pode ser um marcador de diferenciação entre o APA e a HAB.[60] A dosagem desses esteroides também não está facilmente disponível.

Novos exames de imagem

Entre os novos exames de imagem que têm sido testados, destacam-se o PET-CT usando ^{11}C-metomidato ou ^{68}Ga-pentixafor como radiotraçadores.[61,62] O ^{11}C-metomidato é específico para as enzimas CYP11B1 e CYP11B2 e tem se mostrado útil para diferenciar lesão adrenocortical de outras tipos de lesões. Entre os tumores adrenais, os APA são os mais ávidos pelo metomidato; por isso, o ^{11}C-metomidato-PET/CT tem sido proposto como alternativa não invasiva ao CSVA para lateralizar os APA.[61,62] No maior estudo realizado até o momento, o exame se mostrou com sensibilidade de 76%, especificidade de 87% e acurácia de 80%.[63] O pentixafor é um ligante receptor de quimiocina 4, altamente expresso nos APA.[62] O estudo inicial mostrou acurácia > 96%.[64]

Teste terapêutico com a espironolactona

A administração de espironolactona, 50 a 200 mg/dia, durante 4 a 8 semanas, resulta em eliminação do excesso de sódio, normalização da pressão arterial e do potássio sérico e da APR em pacientes com APA ou HAB.[14,57] Por consequência, os níveis de aldosterona se elevam de modo significativo no HAB e no APA-RA. Entretanto, praticamente não se modificam em casos de APA ou HAPr.[57,65] Esse teste pode ser bastante útil nos casos em que a distinção entre APA e HAB não foi possível por meio dos testes diagnósticos disponíveis.[15,57]

Testes genéticos

Atualmente está indicada a pesquisa das formas familiares de HAP em pacientes com diagnóstico precoce de HAP (< 20 anos), principalmente na infância e/ou quando houver mais de um parente de primeiro grau hipertenso, com diagnóstico de HAP ou com doença cardiovascular precoce (< 40 anos). Esses pacientes, sempre que possível, devem ser submetidos à pesquisa genética para o gene quimérico *CYP11B1/CYP11B2* (HF-I) e para mutações nos genes dos canais de cloreto, *CLCN2* (HF-II) e de potássio, *KCNJ5* (HF-III), o que auxiliaria nas decisões terapêuticas.[1,9]

ALGORITMO PARA INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO

A Figura 44.9 mostra algoritmo utilizado pelos autores na suspeita de HAP, com base no sugerido pela diretriz da Endocrine Society (2016).[1]

TRATAMENTO

O objetivo essencial do tratamento do HAP consiste na prevenção da morbimortalidade e dos efeitos deletérios da aldosterona sobre o sistema cardiovascular.[1,3] Neste contexto, foi demonstrado que eventos cardiovasculares se mostraram significativamente mais frequentes ($p < 0,05$) quando comparados pacientes com HAP e hipertensão essencial, pareados para idade, gênero e níveis pressóricos (Figura 44.10).[66]

A cirurgia é o tratamento habitualmente indicado aos pacientes com APA (e sua variante APA-RA), e naqueles com hiperplasia adrenal primária (HAPr) ou outras variantes de HAP unilateral. Os casos de HAB (HAI) e de hiperaldosteronismo supressível com dexametasona (HASD ou HF-I) devem ser tratados clinicamente.[1,59,60]

Tratamento cirúrgico do adenoma produtor de aldosterona

Atualmente, a adrenalectomia videolaparoscópica é a opção cirúrgica de escolha. Ela é considerada segura, com baixas mortalidade (< 1%) e complicações pós-operatórias, menor incisão, menor sangramento, queixas álgicas mínimas e curto período de internação hospitalar (média 3 dias).[1,67-69] Recentemente, foi relatada uma cirurgia minimamente invasiva, utilizando a via transperitoneal com uma única incisão vertical transumbilical.[70] Essa técnica apresenta algumas vantagens em relação à adrenalectomia laparoscópica retroperitoneal:

- Boa apresentação espacial, com ligadura precoce da veia adrenal
- Acesso rápido e fácil, sem separação muscular
- Melhores efeitos estéticos (cicatriz intraumbilical).

Mais estudos são necessários para avaliar sua eficácia e segurança.[70]

■ *Cuidados pré-operatórios*

O uso de espironolactona (Aldactone®, Pfizer), o clássico antagonista do receptor de mineralocorticoide, é importante para o controle prévio da hipertensão e da hipocalemia, em doses variáveis de 50 a 200 mg/dia, até a normalização do potássio e da pressão arterial (PA), com redução posterior da dose para 25 a 100 mg/dia até o dia da cirurgia. O paciente só deve realizar a cirurgia quando a APR estiver desbloqueada, para evitar a possibilidade de hipoaldosteronismo hiporreninêmico no pós-operatório (devido à supressão crônica da zona glomerulosa contralateral). Alguns preditores desta condição são a redução da taxa de filtração glomerular e o aumento da creatinina no pré-operatório.[67-69]

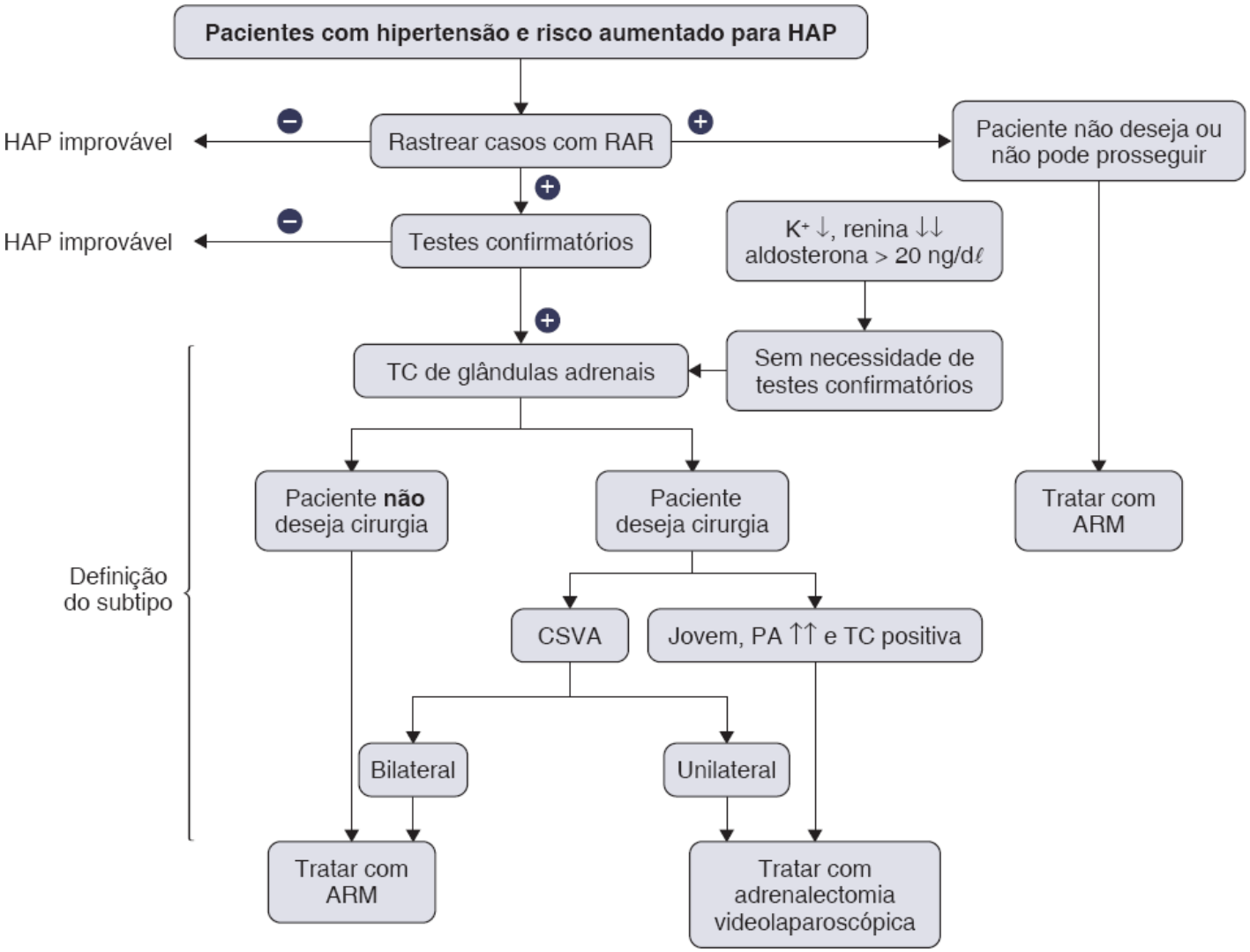


Figura 44.9 Algoritmo para detecção, confirmação, identificação dos subtipos e tratamento do hiperaldosteronismo primário (HAP). RAR: relação aldosterona:renina; TC: tomografia computadorizada; CSVA: cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais; PA: pressão arterial; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide. (Adaptada de Funder et al., 2016.)[1]

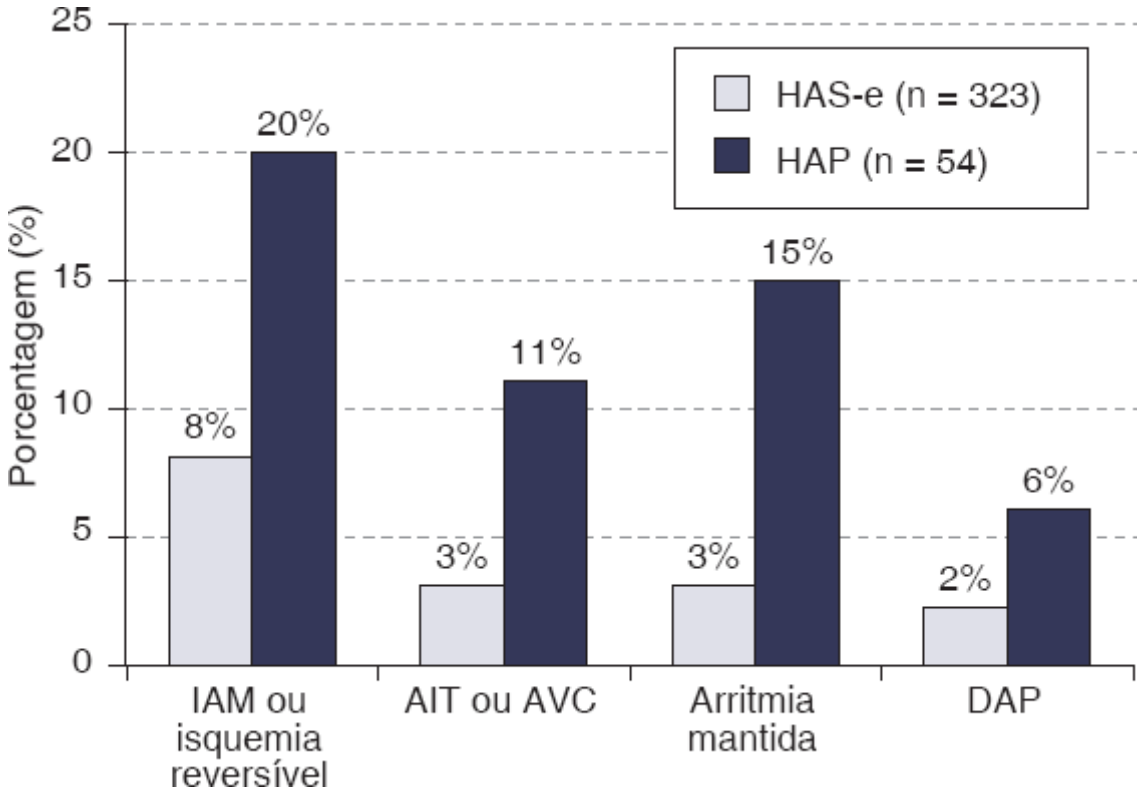


Figura 44.10 Frequência de complicações cardiovasculares em pacientes com hiperaldosteronismo primário (HAP), comparadas às observadas em casos de hipertensão essencial (HAS-e), pareados por idade, índice de massa corporal, sexo e níveis pressóricos. IAM: infarto agudo do miocárdio; AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DAP: doença arterial periférica. (Adaptada de Catena et al., 2008.)[66]

■ *Cuidados pós-operatórios*

Os níveis de CAP e APR devem ser checados logo após o procedimento cirúrgico para avaliação da resposta bioquímica. Nos casos típicos de APA ou HAP unilateral, a queda dos níveis de aldosterona é um importante fator prognóstico. O paciente deve receber hidratação intravenosa, sem reposição de potássio, a menos que este apresente uma queda expressiva (< 3,0 mEq/ℓ).[67-69,71]

O paciente deve ser mantido sem anti-hipertensivos, com controle rigoroso da PA e reintrodução escalonada conforme a necessidade. Os pacientes que foram operados sem o devido preparo prévio com espironolactona/eplerenona devem receber, nas primeiras semanas de pós-operatório, uma dieta rica em sódio para manter seus níveis pressóricos e evitar hipercalemia, que pode ocorrer em 5% dos casos pelo hipoaldosteronismo hiporreninêmico.[1,67-69,71]

■ *Eficácia*

Após adrenalectomia unilateral, a eventual normalização do excesso de aldosterona promove, ou mantém, a correção da hipocalemia em virtualmente 100% dos casos de APA,[4,6] embora a normalização da hipertensão (PA < 140/90 mmHg, sem uso de anti-hipertensivo) ocorra em cerca de 50% dos portadores de APA. A maioria dos pacientes apresenta melhora do controle pressórico e diminuição do número de medicamentos anti-hipertensivos. No entanto, aproximadamente 15 a 20% deles permanecem hipertensos, mas com RAR normal, necessitando de tratamento anti-hipertensivo de rotina.[1,67-69] O maior preditor de cura da hipertensão é o tempo de doença sem tratamento específico. Como o HAP é uma doença subdiagnosticada, os pacientes têm em média 5 a 7 anos de níveis pressóricos elevados até o adequado diagnóstico etiológico, período no qual podem ocorrer lesão de órgãos-alvo e espessamento e enrijecimento arterial, responsáveis pela manutenção da hipertensão após o tratamento cirúrgico. Outros preditores de cura da hipertensão no período pós-operatório estão listados no Quadro 44.5.[1,67-69]

■ *Complicações*

Apesar de esporádicas, complicações pós-operatórias podem ocorrer com a cirurgia videolaparoscópica, e incluem conversão para cirurgia aberta, hematoma devido a lesão vascular intraoperatória, tromboembolismo, pneumotórax e hemotórax.[67-69]

Ablação percutânea por radiofrequência no adenoma produtor de aldosterona

A ablação por radiofrequência (ARF) é uma modalidade terapêutica alternativa para o tratamento de massas adrenais benignas e malignas. É um procedimento de baixo custo, associado a baixa morbimortalidade, com rápida recuperação do paciente, tornando essa terapia uma alternativa atrativa ao tratamento cirúrgico.[72]

O procedimento é realizado utilizando agulhas rígidas de 10 a 15 cm ou agulhas flexíveis de 25 cm, dependendo da distância da pele à lesão-alvo. A cateterização e a localização da lesão são guiadas pela TC e a agulha é posicionada dentro do nódulo em que serão estabelecidos circuitos elétricos. É realizada uma TC imediatamente após o procedimento para avaliar eventuais complicações, como pneumotórax e hematoma retroperitoneal, e outra 3 meses após para controle, a qual deverá mostrar sinais de necrose da lesão.[72] Em nossa experiência, 89% dos pacientes com APA submetidos ao tratamento com ARF foram curados do HAP, todos com melhora significativa do controle pressórico e suspensão ou diminuição do número de medicações anti-hipertensivas. Ainda não há uma indicação clínica bem estabelecida para o tratamento com ARF na literatura, mas este procedimento pode ser uma opção à adrenalectomia laparoscópica, principalmente na presença de contraindicações, como pacientes idosos, bem como aqueles com comorbidades cardiovasculares e/ou doenças pulmonares.[72]

Tratamento farmacológico

O tratamento clínico do HAP está indicado para todo paciente com doença bilateral e naqueles com doença unilateral, como preparo cirúrgico ou na eventualidade de recusa ou presença de contraindicação ao tratamento cirúrgico.[1,69,73]

A classe de medicamentos mais utilizada no tratamento farmacológico do HAP é a dos antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM). A opção de escolha é a espirono-lactona que, em doses de 50 a 200 mg/dia (tomados 1 ou 2

vezes/dia), reduz substancialmente a PA e normaliza os níveis de potássio desses pacientes.[1,69,73] Mais da metade dos pacientes consegue manter um bom controle pressórico (< 140/90 mmHg) com espironolactona em monoterapia, mesmo aqueles resistentes à terapia anti-hipertensiva.[73] Os principais efeitos adversos estão relacionados com a ação antiandrogênica da espironolactona: ginecomastia, diminuição da libido, disfunção erétil e irregularidades menstruais. A ginecomastia é dose-dependente e ocorre em 7% dos pacientes já com doses de 50 mg/dia, e em 52% daqueles que usam doses ≥ 150 mg/dia.[1,73]

Nos casos de intolerância à espironolactona, outro ARM ainda não disponível no Brasil, a eplerenona (Inspra) pode ser usado em doses de 100 a 300 mg/dia.[73,74] Em comparação à espironolactona, a eplerenona tem menor efeito anti-hipertensivo duas vezes menor, mas apresenta menor atividade antiandrogênica, raramente causando ginecomastia.[1,74] O objetivo do tratamento clínico é manter o ARM em dose suficiente para desbloquear a APR (> 1 μg/ℓ/h).[73] Estudos recentes, avaliando a eficiência do tratamento clínico em relação ao cirúrgico em pacientes com APA, demonstraram que não houve diferença entre eles quanto às complicações cardiovasculares (hipertrofia de ventrículo esquerdo, fibrilação ventricular, doença arterial coronariana) quando a APR foi mantida por período sustentado, dentro dos valores normais.[75] Estudos mais recentes têm demonstrado que a adrenalectomia é superior em proteger o paciente com APA do desenvolvimento de diabetes melito e doença renal crônica.[76,77]

O tratamento cirúrgico do APA também foi superior em melhorar a qualidade de vida do paciente.[78] O emprego de questionário de índice de qualidade de vida específico para indivíduos com HAP mostrou que pacientes adrenalectomizados apresentam melhores índices, principalmente quanto ao número de medicamentos usados diariamente e aos efeitos colaterais da espironolactona.[78,79] Além disso, alguns estudos sugerem que a manutenção de níveis elevados de aldosterona (durante o tratamento farmacológico) tem efeitos diretos em receptores mineralocorticoides cerebrais, resultando em maiores índices de depressão, ansiedade e alterações cognitivas, independentemente do subtipo de HAP.[78]

Outros anti-hipertensivos podem ser necessários para um controle mais adequado da PA. A amilorida, um antagonista dos canais epiteliais de sódio, efetor final da ação da aldosterona, tem excelente efeito no HAP, tanto na hipertensão como na hipocalemia. Novos estudos estão sendo realizados, a fim de direcionar o tratamento HAP para a fisiopatogenia relacionada com a mutação, e, neste contexto, os bloqueadores do canal de cálcio são a melhor opção.[1,69,73]

Tratamento farmacológico do HF-I (HASD/HARG). Dexametasona na dose de 0,5 a 1 mg/dia, iniciando com a dose de 0,25 mg, visa suprimir, pelo menos parcialmente, a secreção hipofisária de ACTH no HF-I. Como o tratamento com glicocorticoides pode não normalizar a PA, a adição de amilorida ou espironolactona ao tratamento a longo prazo parece mais adequada sob o ponto de vista metabólico.[69,73]

Tratamento do carcinoma adrenal produtor de aldosterona

Cirurgia é sempre o tratamento de escolha. Podem ser utilizados também quimioterápicos, como o mitotano e a cisplatina adjuvante. A espironolactona pode ser utilizada como paliativo no controle das manifestações de hipertensão e hipocalemia.[67-69]

Resumo

O hiperaldosteronismo primário (HAP) representa a etiologia mais comum de hipertensão arterial secundária, com uma prevalência particularmente mais elevada entre os pacientes com hipertensão resistente. Classicamente, manifesta-se por hipertensão associada a hipocalemia, níveis elevados de aldosterona, renina baixa e elevada relação aldosterona/atividade plasmática de renina (RAR). O diagnóstico do HAP consiste em duas fases: triagem e testes de confirmação. A RAR é a ferramenta de escolha para rastreio do HAP, e sua aplicação cada vez mais ampla tem resultado em aumento de diagnóstico da doença e na detecção do não suspeitado predomínio da hiperplasia adrenocortical bilateral (HAB) sobre o adenoma produtor de aldosterona (APA). Também se evidenciou que a hipocalemia está presente em apenas cerca de 50% dos casos de APA e em menos de 20% das HAB, provavelmente se restringindo aos casos mais graves e de duração mais longa. Os exames de imagem da adrenal são muitas vezes imprecisos para a diferenciação entre APA e HAB, tornando o cateterismo das veias adrenais essencial para selecionar a modalidade de tratamento apropriado, na maioria dos casos. O APA, geralmente unilateral e < 2 cm (não raramente, < 1 cm), tem como tratamento de escolha a cirurgia, enquanto a espironolactona representa a abordagem de escolha para a HAB. Na última década, estudos

genéticos propiciaram a descoberta de 4 formas familiares de HAP, as quais acometem indivíduos mais jovens.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:1889-916.
2. Guagliardo NA, Yao J, Hu C et al. Minireview. Aldosterone biosynthesis: Electrically gated for our protection. Endocrinology. 2012; 153:3579-86.
3. Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary Aldosteronism: A practical approach to diagnosis and management. Circulation. 2018; 138: 823-35.
4. Cannavo A, Bencivenga L, Liccardo D et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptor system in cardiovascular physiology and pathophysiology. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018:1204598.
5. Weiner D. Endocrine and hypertensive disorders of potassium regulation: primary aldosteronism. Semin Nephrol. 2013; 33:265-76.
6. Fischer E, Hannemann A, Rettig R et al. A high aldosterone-to-renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:965-71.
7. Biglieri EG, Irony I, Kater CE. Identification and implications of new types of mineralocorticoid hypertension J Steroid Biochem. 1989; 32:199-204.
8. Williams TA, Reincke M. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society Guideline 2016 Revisited. Eur J Endocrinol. 2018; 179:R19-29.
9. Nishikawa T, Omura M, Satoh F at al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism – The Japan Endocrine Society 2009. Endocr J. 2011; 58:711-21.
10. Mathur A, Kemp CD, Dutta U et al. Consequences of adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism and predictor of unilateral adrenal disease. J Am Coll Surg. 2010; 211:384-90.
11. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: A cohort study. Ann Intern Med. 2017; 167:630-41.
12. Loh HH, Sukor N. Associations between primary aldosteronism and diabetes, poor bone health, and sleep apnea-what do we know so far? J Hum Hypertens. 2020; 34:5-15.
13. Komada H, Hirota Y, So A et al. Insulin secretion and sensitivity before and after surgical treatment for aldosterone-producing adenoma. Diabetes Metab. 2019; S1262-3636(19)30158-2.
14. Kater CE. Rastreamento, comprovação e diferenciação laboratorial do hiperaldosteronismo primário. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46:106-15.
15. Ahmed AH, Calvird M, Gordon RD et al. Effects of two selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, sertraline and escitalopram on aldosterone/renin ratio in normotensive depressed male patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1039-45.
16. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin assay ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1797-804.
17. Umakoshi H, Sakamoto R, Matsuda Y et al. Role of aldosterone and potassium levels in sparing confirmatory tests in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:pii: dgz148.
18. Choi M, Scholl UI, Yue P et al. K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science. 2011; 331:768-72.
19. Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P et al. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. Nat Genet. 2013; 45:1055-60.
20. Scholl UI, Goh G, Stolting G et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. Nat Genet. 2013; 45:1050-54.
21. Åkerström T, Maharjan R, Sven Willenberg H et al. Activating mutations in CTNNB1 in aldosterone producing adenomas. Sci Rep. 2016; 6:19546.
22. Murtha TD, Carling T, Scholl UI. Pregnancy, primary aldosteronism, and somatic CTNNB1 mutations. N Engl J Med. 2016; 374:1492-94.
23. Monticone S, Buffolo F, Tetti M et al. Genetics inendocrinology: The expanding genetic horizon of primary aldosteronism. Eur J Endocrinol. 2018; 178:R101-11.
24. Nanba K, Omata K, Else T e al. Targeted molecular characterization of aldosterone-producing adenomas in white Americans. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:3869-76.
25. Nanba K, Omata K, Gomez-Sanchez CE et al. Genetic characteristics of aldosterone-producing adenomas in blacks. Hypertension. 2019; 73:885-92.
26. Seidel E, Schewe J, Scholl UI. Genetic causes of primary aldosteronism. Exp Mol Med. 2019; 51:1-12.
27. Biglieri EG, Schambelan M, Slaton PE et al. The intercurrent hypertension of primary aldosteronism. Circ Res. 1970; 27:195-202.
28. Omata K, Satoh F, Morimoto R et al. Cellular and genetic causes of idiopathic hyperaldosteronism. Hypertension. 2018; 72:874-80.
29. Omata K, Anand SK, Hovelson DH et al. Aldosterone-producing cell clusters frequently harbor somatic mutations and accumulate with age in normal adrenals. J Endocr Soc. 2017; 1:787-99.
30. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C et al. Continuum of renin-independent aldosteronism in normotension. Hypertension. 2017; 69:950-56.
31. Dekkers T, ter Meer M, Lenders JW et al. Adrenal nodularity and somatic mutations in primary aldosteronism: One node is the culprit? J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:E1341-51.

Geller SD, Zhang J, Wisgerhof VM et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable
32. aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:3117-23.
33. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48:682-86.
34. Scholl UI, Stolting G, Schewe J et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. Nat Genet. 2018; 50:349-54.
35. Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco IJ et al. A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. Nat Genet. 2018; 50:355-61.
36. Monticone S, Tetti M, Burrello J et al. Familial hyperaldosteronism type III. J Hum Hypertens. 2017; 31:776-81.
37. Perez-Rivas LG, Williams TA, Reincke M. Inherited forms of primary hyperaldosteronism: New genes, new phenotypes and proposition of anew classification. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019; 127:93-99.
38. Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109:2533-38.
39. Mulatero P, Tauber P, Zennaro MC et al. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. Hypertension. 2012; 59:235-40.
40. Meyer LS, Reincke M, Williams TA. Timeline of advances in genetics of primary aldosteronism. Exp Suppl. 2019; 111:213-43.
41. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. Endocr Rev. 2018; 39:1057-88.
42. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M et al. Adrenocortical carcinoma: A clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7:323-35.
43. Song MS, Seo SW, Bae SB et al. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma without hypertension. Korean J Intern Med. 2012; 27:221-3.
44. Akerstrom T, Crona J, Delgado Verdugo A et al. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. PLoS ONE. 2012; 7:e41926.
45. Somloova Z, Indra T, Rosa J et al. Have main types of primary aldosteronism different phenotype? Physiol Res. 2012; 61:431-6.
46. Rossitto G, Amar L, Azizi M et al. Subtyping of primary aldosteronism in the AVIS-2 study: Assessment of selectivity and lateralization. J Clin Endocrinol Metab. 2019; pii: dgz017.
47. Rossi GP, Rossitto G, Amar L et al. Clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling. Hypertension. 2019; 74:800-8.
48. Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM. Adrenal venous sampling: Where do we stand? Endocrinol Metab Clin North Am. 2019; 48:843-58.
49. Spath M, Korovkin S, Antke C et al. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: The lost subtype of primary aldosteronism. Eur J Endocrinol. 2011; 164:447-55.
50. Bhatt PS, Sam AH, Meeran KM et al. The relevance of cortisol co-secretion from aldosterone-producing adenomas. Hormones (Athens). 2019; 18:307-13.
51. Dekkers T, Deinum J, Schultzekool LJ et al. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. Hypertension. 2013; 62:1152-57.
52. Turcu AF, Wannachalee T, Tsodikov A et al. Comprehensive analysis of steroid biomarkers for guiding primary aldosteronism subtyping. Hypertension. 2020; 75:183-92.
53. Pasternak JD, Epelboym I, Seiser N et al. Diagnostic utility of data from adrenal venous sampling for primary aldosteronism despite failed cannulation of the right adrenal vein. Surgery. 2016; 159:267-73.
54. Strajina V, Al-Hilli Z, Andrews JC et al. Primary aldosteronism: making sense of partial data sets from failed adrenal venous sampling-suppression of adrenal aldosterone production can be used in clinical decision making. Surgery. 2018; 163:801-6.
55. Luo PY, Chen SH, Yu YR. The value of postural stimulation test combined with adrenal CT in the diagnosis of aldosterone-producing adenoma. Sichuan Da XueXue Bao Yi Xue Ban. 2020; 51:87-91.
56. Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG et al. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. Am J Hypertens.1991; 4:786-91.
57. Kater CE, Biglieri EG. The syndromes of low-renin hypertension: "Separating the wheat from the chaff". Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48:674-81.
58. Buffolo F, Monticone S, Williams TA et al. Subtype diagnosis of primary aldosteronism: Is adrenal vein sampling always necessary? Int J Mol Sci. 2017; 18. pii: E848.
59. Sonoyama T, Sone M, Miyashita K et al. Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:2771-8.
60. Mulatero P, di Cella SM, Monticone S et al. 18-Hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol, and 18-oxocortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:881-9.
61. Powlsona AP, Gurnella M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22:150-6.
62. Lenders JWM, Eisenhofer G, Reincke M. Subtyping of patients with primary aldosteronism: an update. Horm Metab Res. 2017;49:922-8.
63. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of 11C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2012, 97:100-10.
64. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P et al. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma. Hypertension. 2018;71:317-25.
65. Kater CE, Biglieri EG, Schambelan M et al. Studies of impaired aldosterone response to spironolactone-induced renin and potassium elevations in adenomatous but not hyperplastic primary aldosteronism. Hypertension. 1983; 5(Suppl V):V115-21.

66. Catena C, Colussi G, Nadalini E et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. Arch Intern Med. 2008; 168:80-5.
67. Lacobone M, Citton M, Viel G et al. Approach to the surgical management of primary aldosteronism. Gland Surgery. 2015; 4:69-81.
68. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. Nat Clin Pract Nephrol. 2006; 2:198-208.
69. Choi SH, Hwang HK, Kang CM, Lee WJ. Transumbilical single port laparoscopic adrenalectomy: A technical report on right and left adrenalectomy using the glove port. Yonsei Med J. 2012; 53:442-45.
70. Yorke E, Stafford S, Holmes D et al. Aldosterone deficiency after unilateral adrenalectomy for Conn's syndrome: A case report and literature review. Int J Surg Case Rep. 2015; 7:141-4.
71. Nunes TF, Szejnfeld D, Xavier CA et al. Percutaneous ablation of functioning adenoma in a patient with a single adrenal gland. BMJ Case Reports. 2013: pii:bcr2013009692.
72. Janmohamed S, Bouloux PM. The pharmacological treatment of primary aldosteronism. Expert Opin Pharmacother. 2006; 7:563-73.
73. Bloch MJ, Basile JN. Spironolactone is more effective than eplerenone at lowering blood pressure in patients with primary aldosteronism. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13:629-31.
74. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N et al. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. JAMA Cardiol. 2018; 3:768-74.
75. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N et al. Renal outcomes in medically and surgically treated primary aldosteronism. Hypertension. 2018; 72:658-66.
76. Yang Y, Reincke M, Williams TA. Prevalence, diagnosis, and outcomes of treatment for primary aldosteronism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019:101365.
77. Citton M, Viel G, Torresan F et al. Effect of unilateral adrenalectomy on the quality of life of patients with lateralized primary aldosteronism. BMC Surg. 2019; 18 (Suppl 1):105.
78. Velema M, de Nooijer A, Hermus A et al. A disease-specific quality of life questionnaire for primary aldosteronism. Endocr Connect. 2019; pii: EC-19-0026.

Parte 5

Distúrbios do Sistema Reprodutivo

45 Hipogonadismo Masculino | Etiologia
46 Hipogonadismo Masculino | Diagnóstico
47 Hipogonadismo Masculino | Tratamento
48 Relevância e Manejo do Hipogonadismo Induzido por Esteroides Anabolizantes
49 Disfunção Erétil | Avaliação e Tratamento
50 Ginecomastia
51 Síndrome dos Ovários Policísticos
52 Amenorreia | Avaliação Diagnóstica
53 Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa
54 Contracepção Feminina
55 Abordagem Clínica do Paciente Transgênero

45

Hipogonadismo Masculino | Etiologia

Lucio Vilar • Fábio Ferreira de Moura • Luiz de Gonzaga G. Azevedo Jr. • José Italo Mota • Manoel Martins

INTRODUÇÃO

Hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica frequente que resulta da incapacidade de produzir concentrações fisiológicas de testosterona, quantidades normais de espermatozoides, ou ambas.[1,2] Pode ser primário (ou hipergonadotrófico), com diminuição dos níveis de testosterona e elevação das gonadotrofinas (hormônios luteinizante [LH] e foliculestimulante [FSH]); ou secundário (ou hipogonadotrófico), no qual se observa testosterona baixa com gonadotrofinas inadequadamente "normais" ou baixas.[3] No primeiro caso, a anormalidade localiza-se nos testículos, ao passo que, no hipogonadismo secundário, a produção deficiente de testosterona resulta de secreção insuficiente de gonadotrofinas, em decorrência de um distúrbio hipotalâmico ou hipofisário.[4,5] Em algumas situações, pode haver associação entre o hipogonadismo primário e o secundário, como no envelhecimento e em várias doenças sistêmicas (alcoolismo, hepatopatias, anemia falciforme etc.).[2,3] Formas raras de hipogonadismo resultam de mutações nos receptores androgênicos ou incapacidade de conversão da testosterona em seu metabólito ativo, a di-hidrotestosterona (DHT), devido à deficiência da 5α-redutase.[6,7] As principais causas do hipogonadismo primário e secundário serão abordadas mais adiante.

FISIOLOGIA REPRODUTIVA MASCULINA

Para que o homem tenha funções sexuais e gonadais normais, são necessários o funcionamento e a integração adequados dos seis principais componentes do eixo reprodutivo masculino:

- Sistema nervoso extra-hipotalâmico
- Hipotálamo
- Hipófise
- Testículos
- Tecidos-alvo sensíveis aos esteroides sexuais
- Locais do metabolismo e transporte dos androgênios.[4-7]

Eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular

Os testículos são controlados por mecanismos de estimulação positiva e retroalimentação (*feedback*) negativa. Os principais reguladores positivos da função testicular são as gonadotrofinas LH e FSH, cuja secreção pelas células gonadotróficas da hipófise anterior é estimulada pelo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), originário de neurônios hipotalâmicos. O GnRH é liberado em pulsos a cada 60 a 90 minutos, o que estimula a liberação pulsátil de LH e FSH na circulação (Figura 45.1).[1,2,6]

O LH tem como função maior estimular a produção testicular de testosterona pelas células de Leydig. O FSH, por sua vez, atua nos túbulos seminíferos (células de Sertoli) para iniciar e manter a espermatogênese, juntamente com a testosterona. O FSH também estimula células de Sertoli a produzirem inibina B, um hormônio peptídio que causa *feedback* negativo sobre secreção de hipofisária de FSH.[1,4,6]

Ativina é outro hormônio produzido no testículo (gonócitos e células de Sertoli), assim como na hipófise, e atua estimulando a secreção de FSH. A secreção pulsátil do GnRH é regulada de maneira complexa, a qual envolve neurônios originários dos centros cognitivos e sensoriais mais altos, bem como níveis circulantes de esteroides sexuais e hormônios peptídicos (prolactina, ativina A, inibina B, leptina, kisspeptina etc.). Várias substâncias funcionam como efetores locais da síntese e liberação do GnRH, tais como neuropeptídeos, catecolaminas, indolaminas, óxido nítrico e aminoácidos excitatórios, ácido gama-aminobutírico (GABA), dopamina, neuropeptídeo Y (NPY), peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH). A testosterona, direta ou, sobretudo, indiretamente (via conversão a estradiol pela aromatase), exerce retroalimentação negativa sobre a secreção de LH. Em nível hipotalâmico, testosterona e estradiol inibem a secreção de GnRH indiretamente, inibindo a kisspeptina, em cujos neurônios estão expressos o receptor androgênico e o do estradiol. Tais receptores não estão presentes nos neurônios do GnRH. A prolactina também suprime indiretamente a secreção de GnRH, inibindo a kisspeptina.[1,4-7]

A *kisspeptina* é um neuropeptídeo que desempenha papel fundamental no controle do eixo hipotalâmico-hioifisário-gonadal (HHG), por meio da regulação da secreção de GnRH e gonadotrofinas, início da puberdade e controle de fertilidade. Ela age a montante do GnRH e representa um potente secretagogo desse hormônio (Figura 45.2).[8] Os neurônios secretores de kisspeptina estão localizados no núcleo arqueado e se estendem até os neurônios secretores de GnRH, nos quais está presente o receptor da kisspeptina (KISS1R).[8] Mutações com perda de função nos genes *KISS1* (que codifica as kisspeptinas) e *KISSR1* (codificador do KISS1R) causam retardo puberal e hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) normósmico. Mutações ativadoras desses genes causam puberdade precoce.[6,8] Outro hormônio que intensifica a pulsatilidade do GnRH é a *leptina*, por diferentes mecanismos, entre eles, mediante interação com os neurônios secretores de kisspeptina (Figura 45.3). Secretada pelos adipócitos periféricos, a leptina, além de ser um hormônio-chave na homeostase energética, tem um papel permissivo no início da puberdade e no funcionamento adequado do eixo HHG.[6,9]

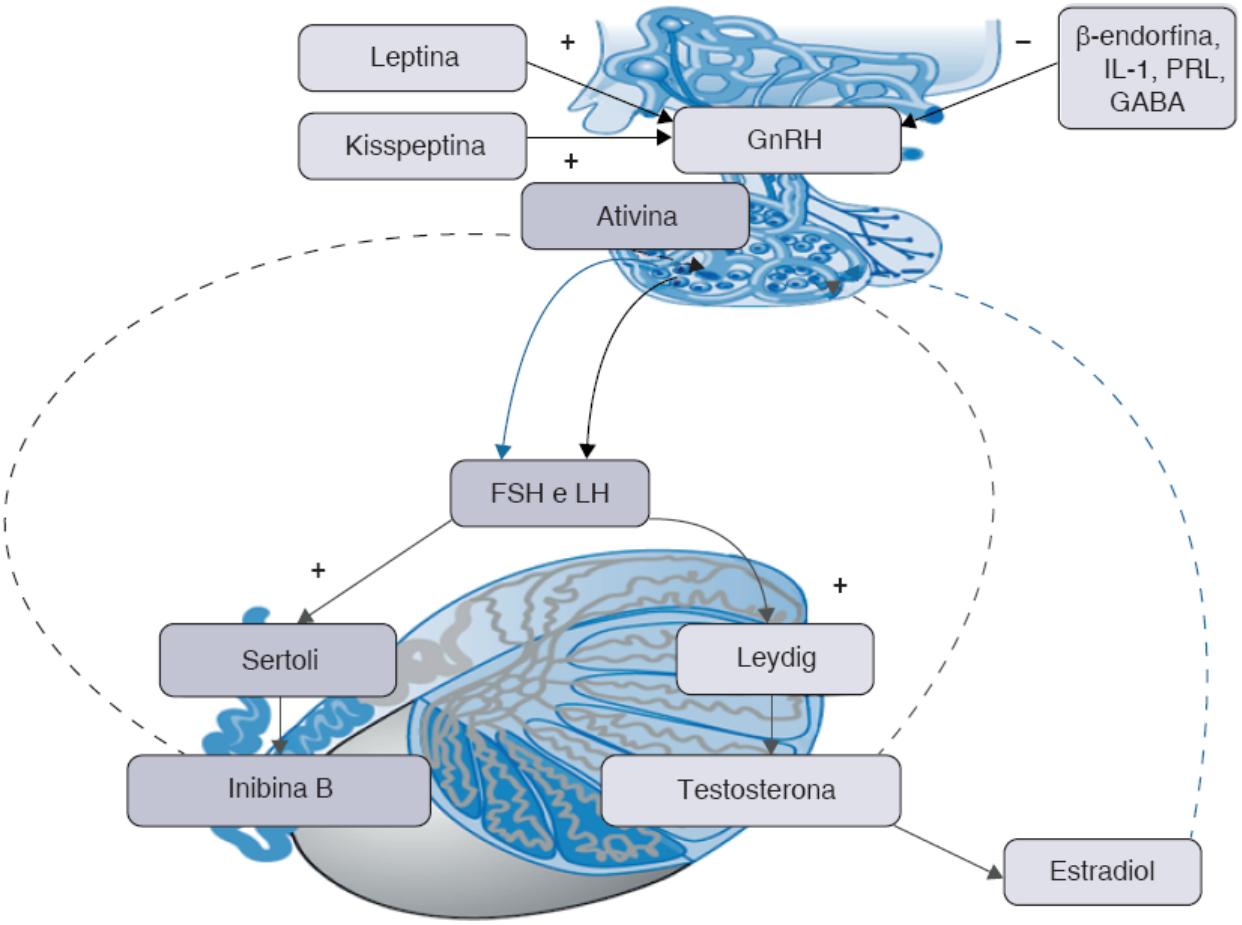


Figura 45.1 Desenho esquemático do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular. O GnRH estimula a secreção de LH e FSH pelos gonadotrofos. O LH estimula a produção de testosterona (T) pelas células de Leydig. O FSH atua nos túbulos seminíferos (células de Sertoli) para iniciar e manter a espermatogênese, juntamente com a T. Ele também estimula a produção de inibina B pelas células de Sertoli. A ativina A, hormônio produzido no testículo e na hipófise, estimula a secreção de FSH. O *feedback* negativo sobre secreção hipofisária de FSH é realizado pela inibina B. Em nível hipofisário, a retroalimentação negativa sobre o LH é levada a cabo, sobretudo, pelo estradiol (oriundo da aromatização da T). A T

tem papel secundário. Já, no hipotálamo, tanto estradiol quanto T inibem a secreção de GnRH (indiretamente, via inibição da kisspeptina). Leptina e kisspeptina estimulam a secreção e pulsatilidade do GnRH. Um efeito oposto é observado com o ácido gama-aminobutírico (GABA), a prolactina (PRL) e a interleucina-1 (IL-1).

Função testicular

Os testículos têm a dupla função de produzir esteroides sexuais (p. ex., síntese de testosterona) e espermatozoides. Eles contêm dois componentes que são estrutural e funcionalmente distintos, mas diretamente relacionados: as células de Leydig e os túbulos seminíferos.[4,6]

As *células de Leydig*, ou *células intersticiais*, têm como função principal a secreção de testosterona (cerca de 7.000 µg/dia [7 mg/dia]).[1] A síntese dos hormônios esteroides pelas células de Leydig é regulada pelo LH. A testosterona secretada na circulação atua para mediar e promover ação androgênica em quase todos os tecidos. Perifericamente, ela é convertida em estradiol (por ação da aromatase [CYP19A1], sobretudo nos adipócitos) e em DHT, por ação da SRD5A1 e SRD5A2, duas isoenzimas da 5α-redutase principalmente no fígado e na pele.[2,6]Várias das ações biológicas da testosterona são mediadas por esses metabólitos ativos (ver adiante). A testosterona também exerce (principalmente via conversão a estradiol pela aromatase) retroalimentação negativa sobre a secreção de LH e FSH, bem como supressão da produção de GnRH (ver Figura 45.1). Aproximadamente 200 a 300 µg de DHT são produzidos diariamente, principalmente a partir de redução 5α de testosterona em tecidos periféricos (predominantemente, na pele e no fígado).[6] Muito pouco de estradiol (10 µg/dia) e de DHT (70 µg/dia) é produzido pelos testículos.[6] Assim, em torno de 80% de DHT e de estradiol circulantes originam-se da conversão nos tecidos periféricos, a partir de precursores androgênicos secretados pelos testículos e adrenais (Quadro 45.1).[4-7]

Outro hormônio peptídico secretado pelas células de Leydig é o *INSL3* (fator 3 semelhante à insulina), sob estímulo do LH. Seus níveis séricos refletem o número e o *status* de diferenciação das células de Leydig. Eles aumentam progressivamente durante a puberdade, atingem valores de adultos em torno dos 18 anos de idade e permanecem estáveis até os 35 a 40 anos, quando, então, começam a declinar com o avançar da idade.[6]

Os *túbulos seminíferos* representam 80 a 90% da massa testicular e são responsáveis pela produção diária de aproximadamente 30 milhões de espermatozoides durante a vida reprodutiva masculina (da puberdade à morte). São compostos pelas células de Sertoli e células germinativas, cuja função é regulada pelo FSH e pela testosterona. O FSH liga-se a receptores específicos nas células de Sertoli e é necessário para o início da espermatogênese, mas a ação da testosterona parece ser indispensável para a plena maturação dos espermatozoides. As células de Sertoli secretam várias outras substâncias, como peptídeo GnRH-símile, transferrina, ativador do plasminogênio, ceruloplasmina, fator inibidor dos ductos müllerianos, antígeno H-Y e inibina B. Esta última tem sua secreção diretamente estimulada pelo FSH e exerce uma retroalimentação negativa (*feedback*) sobre a produção hipofisária de FSH. Uma proteína composta por dímeros da subunidade α da inibina B, denominada ativina A, estimula a secreção de FSH. Inibina B e ativina A funcionam, também, como reguladores parácrinos da espermatogênese (ver Figura 45.1).[4,6,7]

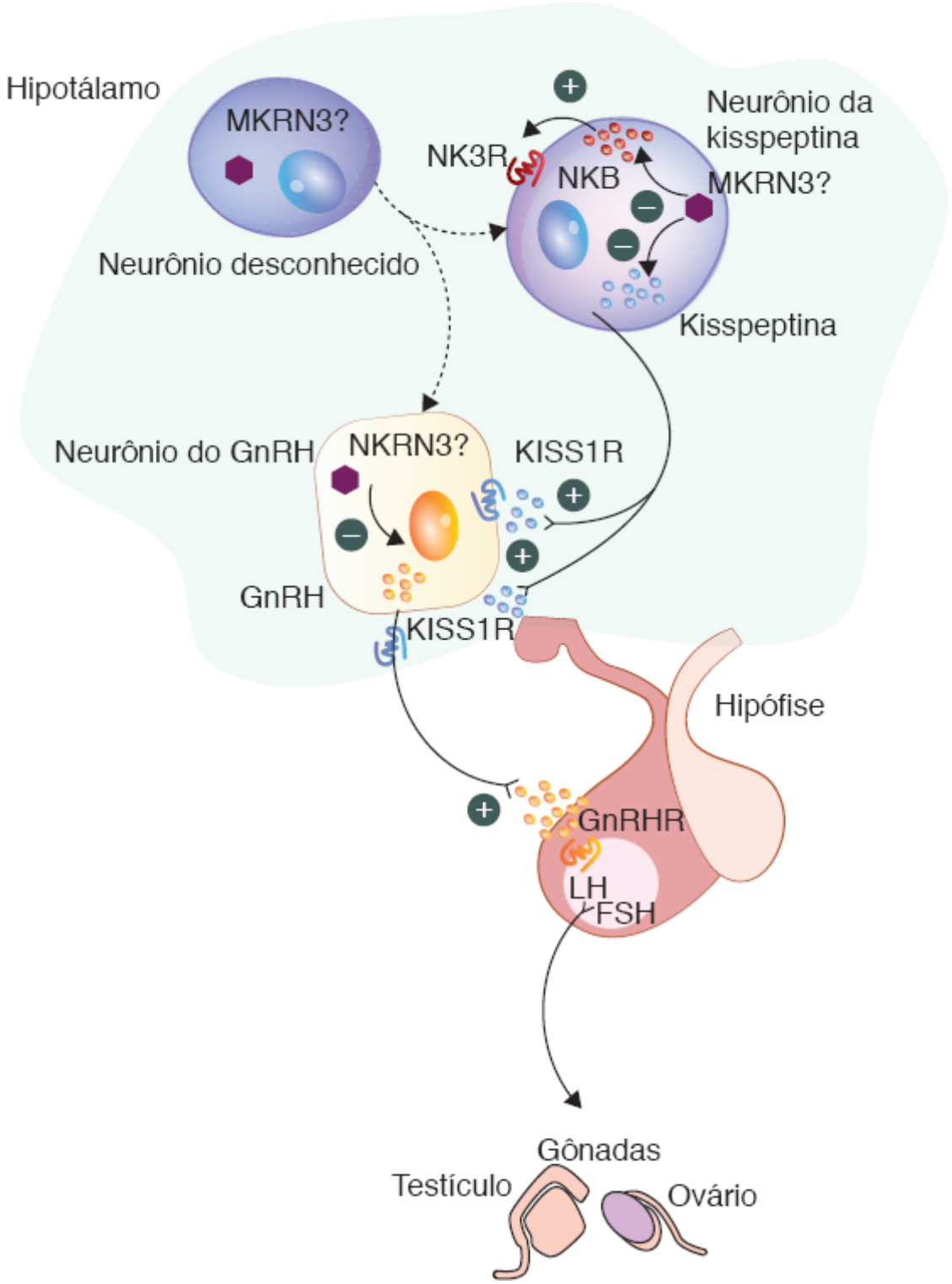


Figura 45.2 A kisspeptina é produzida por neurônios hipotalâmicos, participa do eclodir da puberdade e representa um potente secretagogo da secreção de GnRH. A kisspeptina atua por meio de seu receptor (KISS1R), também expresso nos neurônios secretores de GnRH. Deficiência de kisspeptina por mutação com perda de função no seu gene (*KISS1*) e no gene do KISS1R (*KISS1R*) causa retardo puberal e hipogonadismo hipogonadotrófico.

■ *Transporte da testosterona no plasma*

A testosterona circula ligada principalmente a duas proteínas plasmáticas: a albumina e a globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), produzida no fígado. Em homens adultos jovens, 30 a 45% da testosterona está ligada à SHBG; 50 a 68% à albumina, até 4%, à transcortina (CBG) e uma quantidade mínima à α-1 glicoproteína ácida (orosomucoide).[7] A fração não ligada ou livre (*testosterona livre*), que é a biologicamente ativa, representa apenas 1 a 4% da testosterona circulante.[7]

A *testosterona total* (TT) reflete a soma da testosterona livre e a testosterona ligada às citadas proteínas.[5,7] O termo *testosterona biodisponível* se refere à fração não ligada à SHBG, representada sobretudo pela soma da testosterona livre e aquela ligada à albumina, da qual a testosterona facilmente se desprende.[2,3]

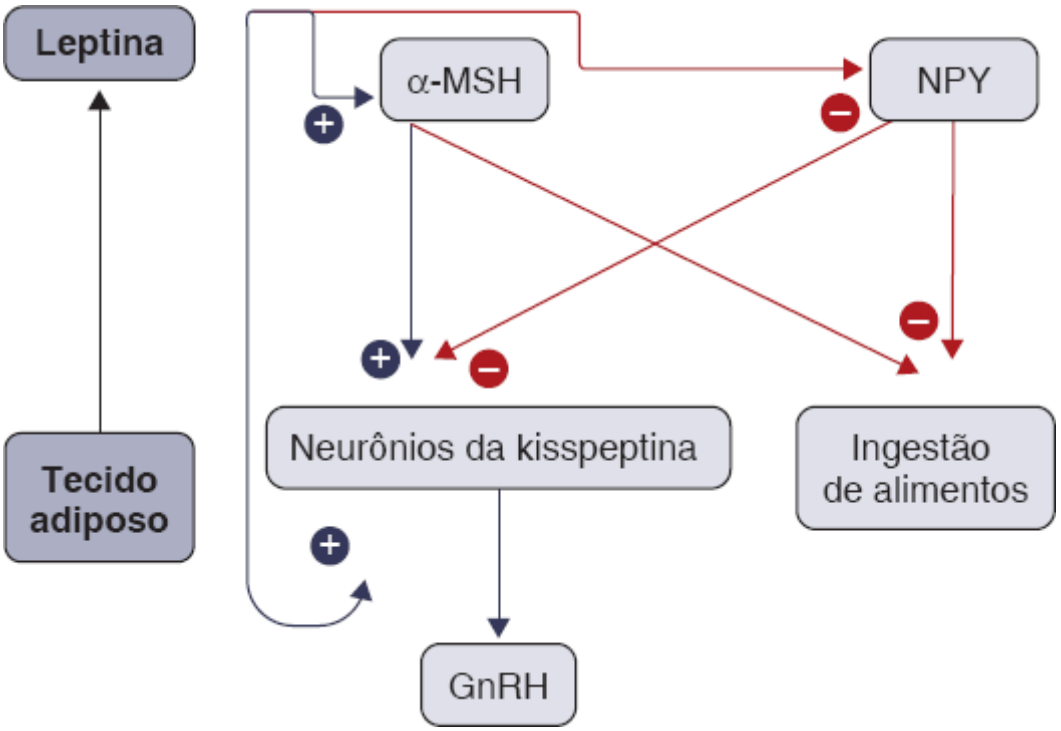


Figura 45.3 Efeitos da leptina na secreção e na ação de GnRH. A leptina regula o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, agindo no nível do hipotálamo de três distintas maneiras: (i) supressão do neuropeptídeo Y (NPY), (ii) estimulação de hormônio estimulante de melanócitos alfa (α-MSH) e (iii) interação direta com subpopulações de neurônios da kisspeptina para aumentar ainda mais o impulso estimulador da liberação de GnRH. O efeito estimulatório é mostrado *em azul* e o efeito inibitório, *em vermelho*. (Adaptada de Topaloglu e Kotan, 2016.)[10]

Quadro 45.1 Contribuições relativas (percentuais aproximados) de testículos, glândulas adrenais e tecidos periféricos para os níveis circulantes de esteroides no homem.

	Secreção testicular	Secreção adrenal	Conversão periférica a partir de precursores androgênicos
Testosterona	95	< 1	< 5
Di-hidrotestosterona	20	< 1	80
Sulfato de DHEA	< 10	90	–
Estradiol	20	< 1	80
Estrona	2	< 1	98

DHEA: deidroepiandrosterona.

■ *Efeitos da testosterona*

A testosterona exerce seus efeitos nos diferentes órgãos, agindo diretamente ou após conversão a um metabólito ativo, DHT (via 5α-redutase) ou a estradiol (via aromatase [CYP19A1]). Assim, ela pode atuar como um hormônio androgênico ou como um precursor de DHT, cujos efeitos são mediados pelo receptor androgênico intracelular. Além disso, muitas vezes, serve de precursor para o estradiol em alguns tecidos, nos quais se liga a receptores estrogênicos (alfa e beta) para induzir efeitos estrogênio-símiles (Figura 45.4).[4,6]

A testosterona é direta ou indiretamente responsável pela diferenciação embriônica da genitália externa e interna masculina, pelas características sexuais secundárias na puberdade, bem como pela manutenção da libido e pela função erétil na vida adulta.[6,7] Os efeitos da testosterona sobre crescimento da próstata, pele e folículos pilosos em áreas andrógeno-sensíveis exigem a 5α-redução da testosterona em DHT. Já seus efeitos sobre prevenção da reabsorção óssea,

fusão da epífise, diferenciação sexual do cérebro, *feedback* sobre secreção de gonadotrofinas, alguns aspectos do comportamento e função do cérebro, bem como lipídios plasmáticos e progressão da aterosclerose, requerem aromatização de testosterona em estradiol (ver Figura 45.4).[6]

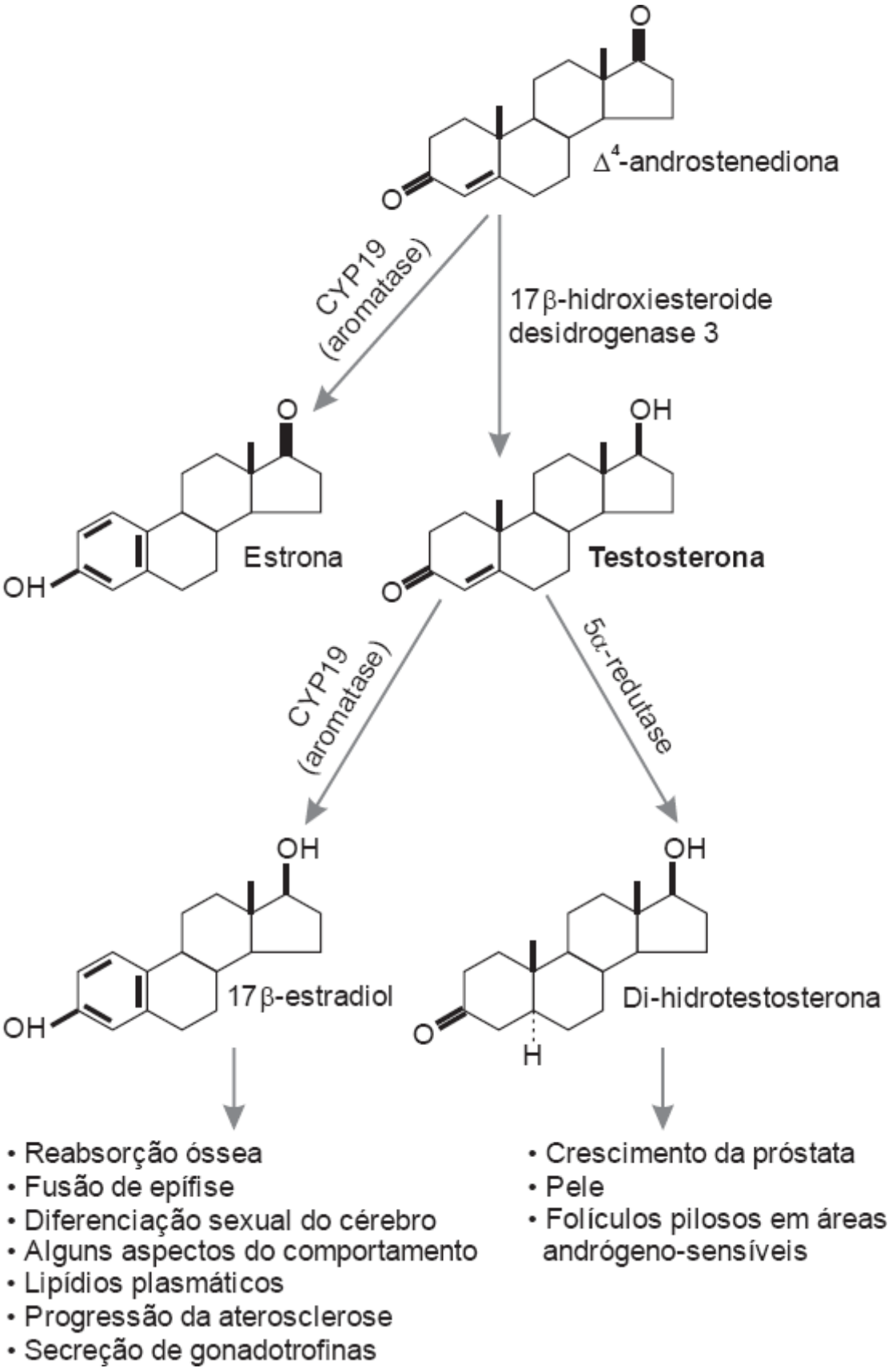


Figura 45.4 Metabolismo ativo da testosterona.

ETIOLOGIA DO HIPOGONADISMO PRIMÁRIO (HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO)

O hipogonadismo primário resulta de distúrbios congênitos ou adquiridos (Quadro 45.2). Entre as causas congênitas, destacam-se distúrbios cromossômicos (dos quais o mais comum é a síndrome de Klinefelter [SKF]) e o criptorquidismo. Entre os defeitos adquiridos, os mais importantes são as doenças infecciosas (orquite viral, AIDS etc.), doenças granulomatosas (tuberculose, hanseníase), medicamentos, lesões cirúrgicas ou traumáticas.[2,11] Laboratorialmente, o hipogonadismo primário caracteriza-se por níveis baixos de testosterona, associados à elevação de LH e FSH.[1-3]

Doenças congênitas

■ *Síndrome de Klinefelter*

A síndrome de Klinefelter (SKF) é a causa genética mais comum de hipogonadismo masculino, com incidência de 1:500 a 1:1.000 meninos nascidos vivos, 1:169 homens em instituições psiquiátricas, 1:100 homens com déficit intelectual e 1:10 homens inférteis com azoospermia. O defeito genético básico é a existência de um cromossomo X extra que resulta de uma não disjunção meiótica dos cromossomos durante a gametogênese. O cariótipo mais comum é o 47,XXY (forma clássica), presente em dois terços dos casos, seguido do 46,XY/47,XXY (forma mosaico). Outros possíveis cariótipos são 48,XXXY, 48,XXYY e 49,XXXXY. A SKF se caracteriza por testículos pequenos e endurecidos (por fibrose e hialinização dos túbulos seminíferos), azoospermia (por obliteração dos túbulos seminíferos), pilosidade facial reduzida (em 60 a 80%), pilosidade pubiana diminuída (em 30 a 60%) e de disposição triangular, pênis de tamanho reduzido (em 10 a 25%) – porém é raro micropênis –, criptorquidia uni ou bilateral (em 7%), alta estatura com proporções eunucoides, ginecomastia (em 50 a 85%) e hipogonadismo hipergonadotrófico (Figura 45.5). Esse fenótipo apenas se evidencia a partir da puberdade. Antes dos 12 anos de idade, os níveis de gonadotrofinas estão nos valores pré-puberais. Da mesma maneira, a concentração sérica da testosterona tende a estar normal até aproximadamente 14 anos de idade, e pacientes com mosaicismo 46,XY/47,XXY podem ter um fenótipo mais variável e cursar com testosterona sérica normal ou no limite inferior da normalidade. Alguns, excepcionalmente, são férteis.[12-14]

Quadro 45.2 Causas de insuficiência testicular primária e resistência androgênica.

Doenças congênitas

- Distúrbios cromossômicos
  - Síndrome de Klinefelter e síndromes correlatas (p. ex., XXY, XXY/XY, XYY, homens XX)
  - Defeitos enzimáticos na biossíntese de testosterona
  - Distrofia miotônica
  - Microdeleções no cromossomo Y
- Distúrbios do desenvolvimento
  - Síndrome resultante do uso de dietilestilbestrol pré-natal
  - Criptorquidismo

Defeitos adquiridos

- Orquite
- Parotidite e outras viroses
- Doenças granulomatosas (p. ex., tuberculose, hanseníase)
- Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
- Doenças infiltrativas (p. ex., hemocromatose, amiloidose)
- Lesões cirúrgicas ou traumáticas e torção de testículo
- Irradiação

- Toxinas (p. ex., álcool, fungicidas, inseticidas, metais pesados, óleo de semente de algodão, DDT e outros estrógenos ambientais)
- Fármacos/drogas ilícitas
  - Agentes citotóxicos
  - Antiandrogênicos (p. ex., cetoconazol, cimetidina, flutamida, ciproterona, espironolactona)
  - Etanol, heroína etc.
- Falência testicular autoimune
  - Isolada
  - Associada a outros distúrbios órgão-específicos (p. ex., doença de Addison, tireoidite de Hashimoto, diabetes melito tipo 1)
- Varicocele

Síndromes de resistência androgênica

- Síndrome da feminização testicular ou síndrome de Morris
- Síndrome de Reifenstein

DDT: diclorodifeniltricloroetano.

Pacientes com SKF apresentam maior incidência de tolerância diminuída à glicose e diabetes melito (DM), doenças tireoidianas, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), lúpus eritematoso sistêmico (LES), tremor essencial, osteoporose (em 25%), veias varicosas, tromboembolismo, doença cerebrovascular, doença valvular aórtica, ruptura de aneurisma e taurodontismo. Este último, presente em 40% dos pacientes, é um distúrbio pulpar que predispõe à queda precoce de dentes. Além disso, existe maior risco para diversas neoplasias, como tumores testiculares, neoplasias de células germinativas (mediastino e cérebro), carcinoma broncogênico, leucemia linfocítica aguda e, sobretudo, câncer de mama.[6,12]

Figura 45.5 Paciente de 25 anos de idade com síndrome de Klinefelter clássica (cariótipo 47,XXY). Notar a ginecomastia bilateral, a ausência de pelos faciais e os testículos pequenos e firmes.

A SKF pode causar dificuldade de aprendizado e controle inadequado dos impulsos. Essas tendências explicam a maior frequência dessa doença em instituições penais e em estabelecimentos para deficientes mentais.[12] Retardo mental e anomalias somáticas são mais frequentes com os raros cariótipos 48,XXYY e 48,XXXY.[13,14]

■ *Síndrome do homem XX*

Observada em cerca de 1 em cada 9.000 a 20.000 meninos, a síndrome do homem XX (SH-XX) representa uma variante da SKF. Os testículos são firmes e pequenos (em geral < 2 cm). O pênis é pequeno ou de tamanho normal. Azoospermia e hialinização dos túbulos seminíferos estão presentes. Hipospadia ou genitália ambígua eventualmente são encontradas, diferentemente do que ocorre na SKF. Ginecomastia é um achado comum. Laboratorialmente, a SH-XX caracteriza-se por valores baixos de testosterona e elevação do estradiol e gonadotrofinas.[11,15]

■ *Criptorquidismo*

O criptorquidismo, ou criptorquismo, caracteriza-se pela presença do testículo fora da bolsa escrotal, representando a principal anomalia gonadal masculina. É observado em cerca de 3% nos meninos nascidos a termo e em 30% dos prematuros com idade gestacional de 30 semanas ou menos. Após 6 a 9 meses de vida, a frequência do distúrbio é similar à encontrada em adultos (0,7 a 0,8%). Pode ser unilateral ou, mais raramente, bilateral. Cerca de 50% dos testículos criptorquídicos estão localizados no anel inguinal externo ou no topo da bolsa escrotal; 19% estão dentro do canal inguinal; 9% são intra-abdominais; e 23% são ectópicos. Os cinco locais mais frequentes para ectopia são períneo, canal femoral, superfície da bolsa inguinal, região suprapúbica e bolsa escrotal contralateral.[11,16,17]

As principais complicações do testículo criptorquídico são oligo ou azoospermia, infertilidade e risco de malignização.[17] Relata-se infertilidade em até 50% dos pacientes com criptorquidismo unilateral e em até 75 a 90% daqueles com criptorquidismo bilateral. No entanto, os dados da literatura variam de acordo com a idade do início do tratamento e a localização inicial dos testículos. Até 60% dos pacientes com criptorquidismo bilateral submetidos à orquiopexia na infância mostram-se capazes de procriar. Esse percentual é de cerca de 75% nos pacientes com criptorquidismo unilateral corrigido antes da puberdade. Entretanto, após a cirurgia, é comum a espermatogênese defeituosa, a qual pode ser detectada mesmo no testículo normal em casos de criptorquidismo unilateral.[18] A orquidopexia pós-puberal está associada a uma taxa bastante elevada (> 85%) de azoospermia ou oligospermia.[19]

O risco de degeneração maligna testicular é 20 a 30 vezes maior em pacientes com criptorquidismo do que na população geral. A incidência é seis vezes maior nos testículos intra-abdominais em relação aos intracanaliculares. O seminoma é o tipo mais comum, seguido do carcinoma de células embrionárias. Convém salientar que a correção do criptorquidismo pode reduzir o risco (mas não eliminar), uma vez que a neoplasia ocorre vários anos após a orquiopexia. Além disso, 20% dos tumores acontecem no testículo contralateral.[17,19]

■ *Síndrome da regressão testicular*

Também chamada de testículos desaparecidos, essa síndrome se caracteriza por anorquia congênita bilateral. É observada em aproximadamente 1 de cada 20.000 indivíduos do sexo masculino e em 1 a 5% daqueles com criptorquidismo. Resultaria de agressão testicular pré-natal (traumatismo, infecção, insuficiência vascular ou outros mecanismos) após a 16ª semana de gestação.[11,20] Caracteriza-se por genitália externa masculina, crescimento e desenvolvimento normais, mas falha no surgimento das características sexuais secundárias à época da puberdade. O pênis permanece pequeno e a bolsa escrotal fica vazia; os pelos axilares e pubianos são escassos.[21] Se o paciente não receber androgênios, surgem proporções eunucoides, não ocorrendo ginecomastia. Em geral, os níveis de testosterona são muito baixos e não aumentam após o teste de estímulo com gonadotrofina coriônica, porém a virilização parcial espontânea à puberdade pode eventualmente ser vista. Tais pacientes teriam células de Leydig funcionantes, uma vez que os níveis de testosterona se mostram maiores nas veias espermáticas do que na circulação periférica.[6,7,21] Pacientes com criptorquidismo bilateral se diferenciam daqueles com anorquia bilateral pelo achado de níveis normais de testosterona que se elevam após estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou valores de inibina B > 15 pg/mℓ.[11,20,21]

■ *Distrofia miotônica*

A distrofia miotônica tipo 1 é a forma mais comum de distrofia muscular em adultos, com prevalência estimada de 1 a 35 por 100.000 habitantes. De transmissão autossômica dominante, é causada por mutações no gene *DMPK*, localizado no cromossomo 19. Insuficiência testicular primária, em graus variados, ocorre em até 80% dos homens afetados e geralmente só se torna evidente na idade adulta, quando é comum a atrofia testicular. Outras manifestações da doença são fraqueza e atrofia progressivas dos músculos da face, pescoço, mão e extremidades inferiores. Atrofia marcante dos músculos temporais, ptose palpebral e calvície frontal representam a fácies miodistrófica característica. Retardo mental, DM, hiperostose craniana e hipotireoidismo primário também podem estar presentes.[6,22,23]

■ *Hipoplasia das células de Leydig*

Trata-se de uma doença rara, com herança autossômica recessiva e incidência estimada de 1:1.000.000. As células de Leydig não são capazes de se desenvolver devido a mutações inativadoras no receptor de LH. Laboratorialmente, caracteriza-se por níveis séricos de testosterona muito baixos, com elevação do LH.[11,24-26]

O fenótipo depende da extensão da secreção intrauterina de testosterona. Dois tipos de hipoplasia de células de Leydig (LCH) foram descritos. O tipo I é a forma mais grave, resultando em um fenótipo feminino dos órgãos genitais externos, vagina em fundo cego, amenorreia primária e ausência da diferenciação sexual secundária na puberdade. Resulta de mutações inativadoras que impedem completamente a transdução de sinal de LH e hCG, bem como, consequentemente, a produção de testosterona.[11,25] A LCH do tipo II é caracterizada por sinais mais leves de deficiência androgênica, com um hábito predominantemente do sexo masculino, mas sinais de hipogonadismo, como micropênis, associado ou não a hipospadia e criptorquidismo.[26] Nessa apresentação mais leve, as mutações do receptor de LH inativam apenas parcialmente a transdução de sinal e conservam uma certa capacidade de resposta ao LH.[11,25]

■ *Defeitos da biossíntese testicular*

Mutações nos genes que codificam enzimas envolvidas na biossíntese testicular de testosterona podem resultar em condições que cursam com baixa produção desse hormônio e pseudo-hermafroditismo masculino (PHM). Entre tais condições estão as deficiências de 17,20-liase (CYP17) isolada[27] e de 17β-hidroxiesteroide desidrogenase 3 (17β-HSD3).[28]Existem ainda doenças em que há também comprometimento da produção adrenal de testosterona, como as deficiências de StAR (hiperplasia adrenal lipoídica congênita), 17α-hidroxilase/17,20-liase, 17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 e de 7-di-hidrocolesterol redutase (*síndrome de Smith-Lemli-Opitz*).[29] Esta última tem um amplo espectro fenotípico: retardo mental, micrognatia, polidactilia, hipospadia grave, micropênis, crescimento deficiente etc.[30] Na deficiência de StAR, observa-se um quadro grave de insuficiência adrenal e PHM.[29] A deficiência de ambas, 17α-hidroxilase e 17,20-liase, resulta em PHM, ausente ou limitada virilização à puberdade, testosterona baixa, LH/FSH elevados e, caracteristicamente, hipertensão com renina baixa e alcalose hipocalêmica.[29]

■ *Síndrome de Noonan*

Também chamada *síndrome pseudo-Turner* ou *síndrome de Ullrich*, a síndrome de Noonan (SN) tem incidência estimada de 1:1.000 a 1:5.000. De herança autossômica dominante, a SN resulta, em cerca de 50% dos casos, de mutações no gene *PTPN11*, localizado na região 12q24.1.[31,32] Mais recentemente, mutações em outros genes que interferem na via de sinalização da RAS-MAPK (*mitogen activated protein kinase*) foram identificadas, entre eles: *SOS1*, *CBL*, *BRAF*, *RAF1*, *SHOC2*, *MAP2 K1*, *RIT1*, *NRAS*, *KRAS* e *RRAS*.[31]

A SN apresenta-se com baixa estatura e vários aspectos fenotípicos da síndrome de Turner, como pescoço alado, orelhas anormais e com implantação baixa, encurtamento de um ou mais metacarpianos, hipertelorismo, cardiopatia congênita (sobretudo, estenose pulmonar) etc. (Figura 45.6). Entretanto, o cariótipo é 46,XX em meninas e 46,XY em meninos. Características clínicas que diferenciam a SN da síndrome de Turner são: fácies triangular, peito escavado, cardiomiopatia hipertrófica e maior incidência de retardo mental. As meninas com SN apresentam função ovariana normal, e os meninos apresentam criptorquidia (presente em > 50% dos casos) com prejuízo da função das células de Leydig. Invariavelmente, há retardo puberal, enquanto se observa baixa estatura em 70 a 83% dos casos de SN.[6,31,32]

Defeitos adquiridos

■ *Orquite viral*

A orquite viral é a causa mais comum de insuficiência testicular pós-puberal. O vírus da *parotidite* é o fator etiológico principal. Além disso, podem estar envolvidos o ecovírus, o arbovírus do grupo B e o vírus da coriomeningite linfocítica. A orquite resulta de um efeito direto desses vírus sobre o testículo. Após a puberdade, 25% dos pacientes com parotidite

desenvolvem orquite clínica (unilateral em dois terços dos casos), a qual surge, em geral, 4 a 8 dias após o início da parotidite; no entanto, em alguns casos, pode precedê-la. As alterações espermatogênicas são mais frequentes e mais precoces que a disfunção das células de Leydig. Por isso, pacientes com infertilidade pós-orquítica podem ter níveis normais de testosterona e LH, e apenas elevação do FSH. Em uma fase posterior, pode haver aumento do LH e diminuição da testosterona. A frequência de infertilidade pós-parotidite não está definida, mas se sabe que oligospermia ocorre em quase 50% dos casos de orquite unilateral e que a contagem de espermatozoides se normaliza, após 1 a 2 anos, em cerca de 75%. Contudo, as alterações do sêmen retornam ao normal em menos de um terço dos pacientes com orquite bilateral.[6,33]

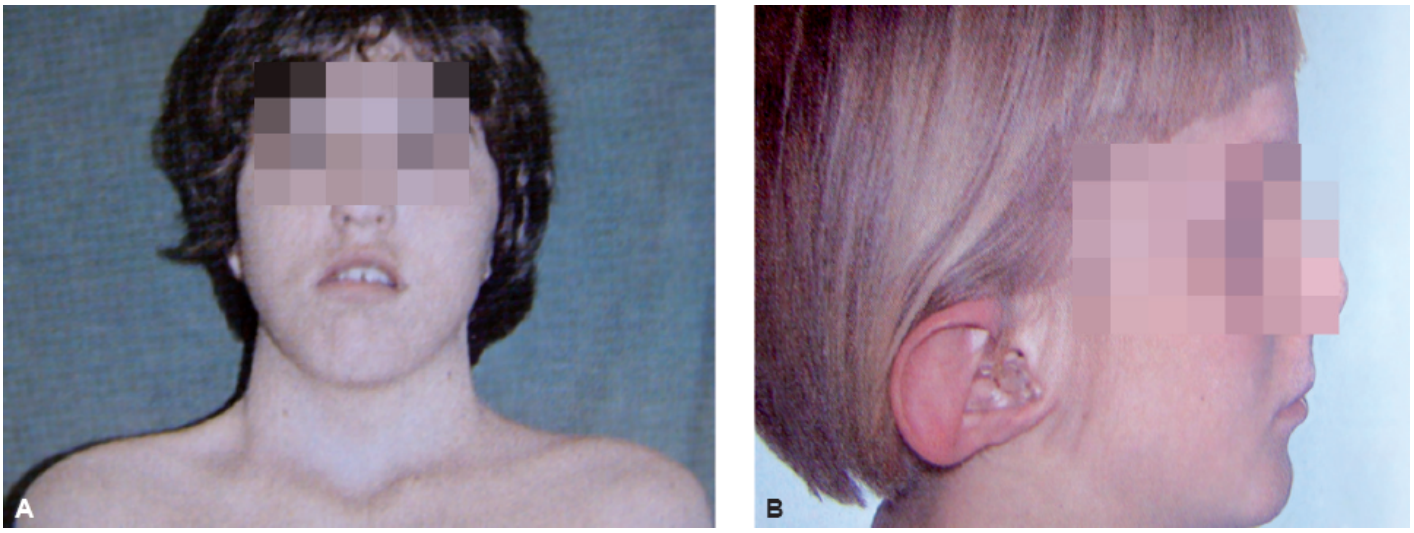


Figura 45.6 Síndrome de Noonan em dois adolescentes, com hipodesenvolvimento somatopuberal. Notar o pescoço alado (**A**) e as orelhas anormais com implantação baixa (**B**).

■ *Traumatismo ou torção*

Traumatismos representam a segunda causa mais comum de atrofia testicular em adultos. Cirurgias para hérnias, varicocele e vasectomia podem resultar em dano testicular permanente. Traumatismo fechado leva à atrofia em cerca de metade dos casos. Torção resulta em interrupção da perfusão testicular. Sua correção cirúrgica dentro de 6 a 8 horas preserva a viabilidade testicular.[2,6]

■ *Varicocele*

Algumas evidências sugerem que varicoceles afetam negativamente a espermatogênese e a produção de testosterona. Melhora nos níveis de testosterona e na fertilidade tem sido relatada após a varicocelectomia.[2]

■ *Irradiação*

Tanto a espermatogênese quanto a produção de testosterona são sensíveis à radiação. O dano às células de Leydig induzido por radiação é diretamente relacionado com a dose e inversamente relacionado com a idade (maior em crianças do que em adolescentes e adultos).[4,6]

■ *Fármacos e toxinas*

Inibição da biossíntese da testosterona ocorre com várias substâncias, incluindo cetoconazol, espironolactona, ciproterona e etanol. Este último também pode causar cirrose, uma causa adicional de hipogonadismo primário. Medroxiprogesterona e estrogênios reduzem os níveis de testosterona pelo fato de inibirem a secreção hipofisária de LH. Um efeito similar pode acontecer pelo uso de grandes quantidades de maconha, heroína e metadona. Nesses casos, os níveis de LH geralmente são normais, o que sugere a combinação de defeitos testiculares e hipotalâmico-hipofisários. Disfunção erétil tem sido atribuída à maioria dos agentes hipotensores, sem alteração de testosterona ou gonadotrofinas.[4-6] A alergia à clorexidina (Merthiolate®) foi relatada como possível causa de azoospermia e consequente infertilidade.[4]

Toxinas também podem afetar diretamente os testículos. Vários compostos, como fungicidas e inseticidas (p. ex., DBCP), metais pesados (chumbo, cádmio) e óleo de caroço de algodão danificam as células germinativas.[2,4,6]

No tocante à quimioterapia, os agentes alquilantes (p. ex., ciclofosfamida e procarbazina) são aqueles que apresentam os piores efeitos tóxicos sobre as gônadas, e o dano, cuja intensidade se correlaciona com a dose cumulativa, pode ser irreversível. Testículos pós-puberais são os mais propensos a serem acometidos. O epitélio germinativo dos túbulos seminíferos é mais vulnerável que as células de Leydig. Assim, supressão da espermatogênese pode ocorrer tão cedo como 2 semanas após o início do tratamento, com azoospermia podendo acontecer dentro de 8 a 12 semanas.[34] A recuperação depende da viabilidade das células-tronco (espermatogônias). Se a viabilidade for preservada, a espermatogênese pode recomeçar no espaço de 12 semanas após o fim do tratamento.[35] Os níveis séricos de testosterona podem diminuir em alguns casos.

Dessa forma, criopreservação de espermatozoides deve ser sugerida ao paciente antes do início de quimioterapia e radioterapia pélvicas. Supressão gonadal profilática com análogos do GnRH ou testosterona exógena não é capaz de impedir o efeito tóxico desses tratamentos.[36]

■ *Insuficiência testicular autoimune*

Pode ocorrer isoladamente ou como parte da síndrome poliglandular autoimune, em que há, em graus variados, acometimento de tireoide, adrenais, hipófise, pâncreas e outros órgãos.[37]

■ *Defeitos testiculares associados a doenças sistêmicas*

Ocorrem anormalidades no eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular em várias doenças sistêmicas. Entre elas, estão insuficiência renal, desnutrição grave, insuficiência hepática, anemia falciforme, AIDS, DPOC, doenças infiltrativas e granulomatosas, neoplasias malignas avançadas e fibrose cística. Vários mecanismos patogenéticos podem estar envolvidos. Por exemplo, as citocinas inflamatórias (interleucina 1 [IL-1], fator de necrose tumoral alfa [TNFα] e interleucina 6 [IL-6]) reduzem os níveis de testosterona e têm efeitos variados sobre o LH.[6,38]

Redução da libido, infertilidade e disfunção erétil acontecem em aproximadamente metade dos pacientes submetidos à hemodiálise crônica. Nesses casos, observam-se redução da testosterona e elevação de gonadotrofinas. Também é frequente a hiperprolactinemia. Essas alterações hormonais são potencialmente reversíveis com a utilização de transplante renal.[4,6]

Diminuição da espermatogênese, atrofia testicular e ginecomastia são encontradas em cerca da metade dos pacientes com cirrose hepática, ao passo que 75% têm disfunção erétil. Os níveis de SHBG e a produção de estradiol geralmente estão elevados, mas a depuração e a produção de testosterona estão diminuídas. Pacientes com cirrose alcoólica podem apresentar recuperação da função sexual com a abstinência de álcool. As anormalidades hormonais mencionadas podem ser revertidas com o transplante hepático.[6,38]

Doenças infiltrativas (p. ex., *hemocromatose* e *amiloidose*) e granulomatosas (sobretudo a *hanseníase*) podem resultar em hipogonadismo primário.[2,6] A atrofia testicular acomete 10 a 20% dos homens com hanseníase virchowiana, sendo decorrente de invasão dos testículos e, eventualmente, de estruturas paratesticulares por bacilos. Tal fato resulta em redução da testosterona e elevação de LH e FSH.[6,39]

A *anemia falciforme* frequentemente cursa com alteração da função testicular. Desse modo, pode ocorrer prejuízo da maturação sexual de adolescentes, além de atrofia testicular em cerca de 30% dos adultos.[40] Em alguns estudos, houve predomínio do hipogonadismo primário;[41] em outros, houve predomínio do secundário.[41]

A *infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)* tem emergido como uma das causas mais frequentes de disfunção testicular, resultante de hipogonadismo primário ou secundário. É mais comum nos estágios avançados da doença e em pacientes com perda de peso importante. Em alguns estudos, cerca de 50% dos pacientes com AIDS tinham níveis baixos de testosterona, com valores de LH normais ou elevados.[42] Contudo, a ocorrência de hipogonadismo mostrou-se menor (cerca de 20%) nos pacientes que receberam terapia antirretroviral altamente ativa (HAART).[43] A etiologia do hipogonadismo na AIDS é complexa e multifatorial. Falência testicular primária pode resultar de envolvimento glandular direto (p. ex., sarcoma de Kaposi, linfoma, infecções oportunistas, inibição das células de Leydig por citocinas etc.), fármacos que inibem a síntese de testosterona (quimioterápicos, cetoconazol, ganciclovir etc.), entre outros. Inibição da secreção de gonadotrofinas pode decorrer de perda de peso, resposta não específica à doença sistêmica, efeitos tóxicos de imunocitocinas, hiperprolactinemia, infecções oportunistas etc. Além disso, os níveis de testosterona biodisponível diminuem progressivamente à medida que decresce a contagem de CD4.[38,44]

ETIOLOGIA DO HIPOGONADISMO SECUNDÁRIO (HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO)

O HH decorre de anormalidades orgânicas (congênitas ou adquiridas) ou funcionais que vão resultar em secreção deficiente de gonadotrofinas (LH e FSH), com consequente disfunção das células de Leydig (Quadro 45.3).[5,45]

Doenças congênitas

■ *Deficiência isolada de GnRH*

A deficiência isolada de GnRH (DIG) é um distúrbio hereditário raro, clínica e geneticamente heterogêneo, com uma prevalência de 1:30.000 em homens e 1:125.000 em mulheres.[46]Mutações em mais de 30 genes diferentes são capazes de explicar cerca de 40% das causas de DIG, com o restante dos casos permanecendo geneticamente não caracterizados.[46,47] Enquanto a maioria das mutações é herdada no padrão ligado ao X, autossômico dominante ou autossômico recessivo, vários genes ligados à DIG são capazes de interagir entre si de maneira oligogênica.[46-48] Além disso, mutações em mais de um gene podem estar presentes no mesmo caso.[46]

O espectro clínico da DIG inclui a *síndrome de Kallmann* (SK), caracterizada por HH associado a anosmia ou hiposmia, e o *hipogonadismo hipogonadotrófico congênito normósmico* (nHHC), também chamado de HH congênito idiopático.[46,47] DIG pode também se associar a distúrbios reprodutivos mais moderados e mais frequentes, como amenorreia hipotalâmica, retardo puberal constitucional e HH de início na idade adulta.[46-49]

Didaticamente, defeitos nos genes envolvidos no desenvolvimento dos neurônios do GnRH e no sistema olfatório costumam resultar em SK, enquanto mutações nos genes envolvidos na secreção ou homeostase de GnRH resultam em nHHC. No entanto, um subgrupo de genes mutados atua nas duas vias, podendo se associar a HH com ou sem distúrbios do olfato (ver Quadro 45.3).[46-48]

A SK é a causa mais comum de DIG, com prevalência estimada de 1:10.000 homens e 1:50.000 mulheres. Ocorre de modo esporádico (cerca de 60% dos casos) ou familiar. A associação de HH com anosmia ou hiposmia decorre da migração inadequada dos neurônios produtores de GnRH e olfatórios, determinando agenesia ou hipoplasia dos bulbos e tratos olfatórios. Muitas vezes, os indivíduos afetados não percebem distúrbios no olfato.[49,50]

Além de ginecomastia, hábito eunucoide (Figura 45.7) e hipospadia, várias outras anormalidades podem estar presentes em casos de DIG, tais como problemas renais (rins em ferradura e agenesia renal unilateral), surdez, metacarpos curtos, defeitos faciais de linha média (lábio leporino, palato fendido, fusão facial imperfeita etc.), distúrbio da visão em cores, nistagmo, retardo mental, movimentos de espelho nos membros superiores (sincinesia), epilepsia e ataxia cerebelar.[6,46,47,49]

Quadro 45.3 Causas de hipogonadismo secundário masculino.

Congênitas

- Deficiência de GnRH
  - Sem alteração no olfato (hipogonadismo hipogonadotrófico congênito normósmico ou idiopático)
  - Com anosmia ou hiposmia (síndrome de Kallmann)
  - Com outras anormalidades (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, encefalocele basal, síndrome lentiginosa múltipla (síndrome de Leopard), síndrome de Rud, síndrome Charge, ataxia cerebelar e hipogonadismo hipogonadotrófico)
- Deficiência múltipla de hormônios hipotalâmicos/hipofisários
- Aplasia ou hipoplasia hipofisária
- Defeitos na ação ou secreção de GnRH
  - Mutações Kalig-1
  - Mutações no receptor de GnRH

- Defeitos na ação ou secreção das gonadotrofinas
  - Mutações inativadoras do gene do LH-beta
  - Mutações inativadoras do gene do FSH-beta
  - Mutações inativadoras do gene do receptor do LH
  - Mutações DAX e SF-1

Adquiridas

- Traumatismo craniano, pós-cirurgia, pós-irradiação
- Neoplasias
  - Adenomas hipofisários: prolactinomas, outros tumores funcionantes e não funcionantes
  - Craniofaringioma, germinomas, gliomas, leucemia, linfomas
- Infarto hipofisário, aneurisma carotídeo, anemia falciforme
- Doenças infiltrativas e infecciosas do hipotálamo e hipófise
  - Sarcoidose
  - Tuberculose
  - Coccidioidomicose
  - Histoplasmose
  - Sífilis
  - Abscesso
  - Histiocitoses (histiocitose de células de Langerhans, doença de Erdheim-Chester)
  - Hemocromatose
- Hipofisites
- Hipogonadismo funcional (por disfunção hipotalâmica)
  - Estresse, perda de peso excessiva, atividade física intensa
  - Doenças sistêmicas (hiperprolactinemia, anorexia nervosa, diabetes melito tipo 2, obesidade grave, hipercortisolismo, insuficiência renal, cirrose, síndrome da apneia obstrutiva do sono etc.)
  - Fármacos (análogos do GnRH [uso contínuo], glicocorticoides, esteroides anabolizantes, opioides etc.) e drogas (p. ex., álcool, maconha, anfetaminas, cocaína e *ecstasy*)

Em uma revisão dos achados de ressonância magnética (RM) de crânio em 64 casos de SKM, foram observados agenesia bilateral dos bulbos olfatórios em 56% (unilateralmente em 2%) e sulcos olfatórios anormais ou ausentes bilateralmente em 56% (unilateralmente, em 17%). Ao todo, em menos de 10% dos pacientes, a RM foi normal.[51]

Convém ressaltar que em cerca de 10 a 20% dos homens com SKM e hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI), o hipogonadismo pode ser reversível.[47,49] De fato, foram descritos alguns casos dessas síndromes em que se observou recuperação espontânea da secreção de gonadotrofinas, evidenciada por aumento progressivo do volume testicular e normalização da concentração sérica de testosterona após alguns anos de tratamento.[47,49]Assim, uma vez induzida a virilização plena, os pacientes devem ser reavaliados sem reposição androgênica, para se certificar se será necessário continuá-la por tempo indeterminado.[47,50]

Figura 45.7 Síndrome de Kallmann em homem de 20 anos de idade, proporções eunucoides, ginecomastia bilateral, ausência de pelos corporais, genitália infantil e anosmia.

■ *Deficiência isolada de LH*

Pode se manifestar por meio da *síndrome do eunuco fértil*, caracterizada por produção deficiente de testosterona (a qual responde à administração de hCG), associada a graus variados de espermatogênese. Na maioria dos casos, representa um tipo parcial de HHI.[48,52]Pode ser secundária a mutação no receptor de GnRH[52] ou, mais raramente, mutação no gene da subunidade beta de LH (LH-β).[48,52,53] Recentemente, foi descrito um caso com mutação do GnRH-R em que houve reversão espontânea do hipogonadismo após 4 meses de terapia com hCG.[54]

As raras mutações de LH-β podem também se exteriorizar por retardo puberal, testosterona baixa e oligospermia, associados a um LH sérico elevado (sem ação biológica, mas imunorreativo).[2,53]

■ *Deficiência isolada de FSH*

Trata-se de uma condição bastante rara que habitualmente resulta de mutações no gene da subunidade beta de FSH (FSH-β). No sexo masculino, manifesta-se por azoospermia, testículos pequenos e macios, bem como níveis séricos de FSH indetectáveis.[55] Casos de deficiência isolada de FSH, na ausência de mutação de FSH-β, já foram relatados.[56]

■ *Mutações do gene da leptina*

Os pacientes portadores de deficiência de leptina, por mutação em homozigose, apresentam obesidade mórbida e hipogonadismo. Este último, aparentemente, tem origem hipotalâmica.[48,57]

■ *Hipoplasia adrenal congênita ligada ao X*

Trata-se de uma rara condição resultante de mutação no gene *DAX-1*, localizado no cromossomo Xp-21. Manifesta-se por insuficiência adrenal primária, que ocorre nas primeiras semanas de vida ou somente mais tardiamente (na faixa de 2 a 9 anos de idade), associada a HH.[48,58]

■ *Deficiência de fatores de transcrição*

A mutação no *PROP-1* é a causa genética mais frequente de hipopituitarismo esporádico ou familiar. Todos os pacientes com mutações no *PROP-1* apresentam deficiências de GH, prolactina e TSH, além de HH.[6,46,48]

■ *Síndromes de Laurence-Moon e Bardet-Biedl*

Em ambas as síndromes, encontramos retinite pigmentosa, hipogonadismo de etiologia variada e retardo do desenvolvimento. Entretanto, a síndrome de Laurence-Moon (LMS) associa-se a paraplegia espástica, ao passo que a síndrome de Bardet-Biedl (BBS) inclui polidactilia pós-axial, início da obesidade geralmente na infância e displasia renal. Outras manifestações de BBS são DM, hipertensão e defeitos cardíacos congênitos. A BBS pode resultar de mutações em seis genes (o *BBS1* é o mais comum).[48,59]

■ *Síndrome Charge*

Trata-se de um complexo de malformações congênitas que incluem HH (com micropênis e/ou criptorquidismo), deficiência de GH, hipotireoidismo, hipoplasia do bulbo olfatório e aplasia do canal semicircular. Resulta de mutações no gene *CHD7*.[60]

■ *Síndrome de Prader-Willi*

Com prevalência estimada de 1:10.000 a 1:30.000, a síndrome de Prader-Willi (SPW) resulta de mutação genética no cromossomo 15. As manifestações mais características são hipotonia na infância, retardo mental (QI médio de 65), baixa estatura, hiperfagia, obesidade grave e hipogonadismo. Quase todos os homens e a maioria das mulheres com SPW apresentam evidências clínicas e/ou laboratoriais de hipogonadismo. Classicamente, esse hipogonadismo tem sido considerado como resultante de disfunção hipotalâmica. No entanto, evidências recentes sugerem uma importante contribuição de falência gonadal primária concomitante.[61]

Distúrbios adquiridos orgânicos

Teoricamente, qualquer lesão da região selar (inflamatória, infiltrativa, neoplásica, pós-traumática ou isquêmica) pode causar deficiência de gonadotrofinas, de modo isolado ou, mais comumente, associada a outros déficits hormonais (ver Quadro 45.3).[2,5] Adenomas de hipófise podem resultar em deficiência de gonadotrofinas por compressão da haste hipofisária ou hiperprolactinemia.[62,63] Esta última pode resultar de produção de prolactina pelo tumor (prolactinomas ou adenomas mistos que produzem GH e prolactina [PRL]) ou compressão da haste hipofisária (pseudoprolactinomas).[62] A hiperprolactinemia *per se* leva ao hipogonadismo, principalmente por inibição da secreção de kisspeptina, o que eleva a menor secreção do GnRH.[62,63] O HH também é comum em casos de esclerose múltipla.[64]

HHI de início na idade adulta tem sido descrito com frequência crescente. RM de sela túrcica é geralmente normal.[2] Diminuição da atividade do gerador de pulsos do GnRH tem sido proposta como mecanismo subjacente.[2]

Distúrbios adquiridos funcionais

HH, na ausência de anormalidade estrutural ou genética, caracteriza o hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (HHF), resultante de redução na secreção pulsátil do GnRH.[65-67]Embora seja mais usualmente visto no sexo feminino, perda de peso excessiva (p. ex., > 10% do peso corporal) e atividade física intensa (> 10 h/semana) podem também causar HHF no sexo masculino.[66] Em contraste, HHF é um achado frequente em homens com distúrbios metabólicos, como DM tipo 2, síndrome metabólica ou obesidade grave, potencialmente revertendo com a perda de peso e a melhora do controle glicêmico.[66-68] Quanto maior o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência abdominal, maior o risco. Os mecanismos envolvem supressão do eixo HHG pela hiperestrogenemia (resultante da conversão periférica aumentada de androgênios em estrogênios pela aromatase nos adipócitos), pela leptina e por citocinas pró-infamatórias (IL-6 e TNFα) produzida pelos adipócitos viscerais, bem como aumento de SHBG e síndrome da apneia obstrutiva do sono.[67] Acredita-se que a fragmentação do sono interrompa o ritmo noturno da testosterona. Ademais, aumento da temperatura no escroto

(decorrente do aumento de adiposidade), hiperinsulinemia e hiperglicemia reduziriam a produção e a motilidade dos espermatozoides.[69]

Doenças crônicas graves e vários distúrbios endócrinos podem favorecer o surgimento de HHF, tais como hiperprolactinemia (por inibição de kisspeptina e, consequentemente, da secreção de GnRH), hipo ou hipercortisolismo e hipo ou hipotireoidismo.[70] Fármacos (p. ex., opioides, glicocorticoides e esteroides anabolizantes, análogos do GnRH [uso contínuo]) ou drogas (p. ex., álcool, maconha, anfetaminas, cocaína e *ecstasy*) que inibam direta ou indiretamente a secreção de gonadotrofinas ou GnRH podem, igualmente, causar HHF.[5,71,72] O adequado tratamento das citadas endocrinopatias e a suspensão de medicamentos ou drogas envolvidos tendem a reverter o HHF.[70-72]

Deficiência de 5α-redutase tipo 2

Trata-se de uma condição rara, autossômica recessiva e decorrente de mutações no gene *SRD5A2* (cromossomo 2p23), o qual codifica a enzima 5α-redutase tipo 2. Até o momento, 62 diferentes mutações já foram identificadas. Como consequência, surge uma conversão defeituosa da testosterona em DHT, o que leva a um fenótipo que varia de micropênis a hipospadia perineoescrotal pseudovaginal. A maioria dos pacientes tem genitália externa ambígua e é erroneamente criada como se fosse do sexo feminino; contudo, não há ginecomastia. Ao nascimento, indivíduos masculinos homozigóticos para mutação no *SRD5A2* se apresentam com falo semelhante a um clitóris, escroto bífido, hipospadia, vagina rasa em fundo cego (por fechamento incompleto do seio urogenital) e próstata rudimentar. A principal característica dessa doença é a ocorrência de virilização, em graus variados, na época da puberdade, em consequência de maior produção puberal de testosterona. Consanguinidade está presente em cerca de 40% dos casos.[7,73,74]

Após o início da puberdade, pacientes com deficiência da 5α-redutase tipo 2 apresentam-se com níveis normais ou elevados de testosterona, DHT baixa e LH discretamente aumentado. O diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de uma relação plasmática testosterona/DHT excessivamente alta (35 a 84, enquanto a média normal é 12 ± 3,1). No período pré-puberal, deve-se calcular essa relação após a administração de hCG. Outro aspecto confirmatório, sobretudo no recém-nascido, é o aumento da relação 5α:5β dos metabólitos urinários dos esteroides C_{19} e C_{21}. Pode-se também examinar o nível da atividade da 5α-redutase em culturas de pele genital e o grau de conversão *in vivo* da testosterona marcada infundida em DHT.[6,7,73] Análises do DNA do *SRD5A2* tornam possível a confirmação diagnóstica.[73,74]

SÍNDROMES DE INSENSIBILIDADE OU RESISTÊNCIA ANDROGÊNICA

As síndromes de insensibilidade ou resistência androgênica (SIA) representam a causa mais comum de pseudo-hermafroditismo masculino.[75] São causadas por mutações no gene do receptor androgênico (*AR*) em indivíduos 46,XY (mais de 500 já foram relatadas).[76] Em cerca de 70% dos pacientes, essas mutações são transmitidas de modo recessivo ligadas ao X; porém, nos casos restantes, elas surgem *de novo*, em virtude da ausência de antecedentes familiares.[75] Clinicamente, as SIA podem se manifestar por um fenótipo feminino (forma completa) ou fenótipo masculino associado a virilização deficiente ou infertilidade (forma parcial).[76] Laboratorialmente, caracterizam-se por níveis elevados de testosterona e LH; o FSH é normal ou levemente aumentado, ao passo que o estradiol excede os valores normais para homens.[75-77] Entre 32 casos avaliados em São Paulo, oriundos de 20 famílias, foram identificadas 15 diferentes mutações do gene do *AR*.[77]

Pacientes com SIA, especialmente aqueles com a forma incompleta, apresentam predisposição aumentada para transformação maligna dos testículos. Tumores das células de Sertoli e seminoma são os mais comuns; raramente ocorrem tumores de células de Leydig. O risco global de malignização nos adultos afetados tem sido estimado em 5 a 10%. Ele é raro até os 25 anos de idade e depois aumenta ao longo do tempo, chegando a 33% após os 50 anos de idade.[6,75,76]

Recentemente, foi descrito um caso de SIA completa resultante de inversão do cromossomo X.[78]

Síndrome da insensibilidade androgênica completa

A resistência androgênica completa (*síndrome de Morris* ou *feminização testicular*) tem prevalência estimada em 1 em 20.000 e 1 em 60.000 meninos nascidos vivos. Fenotipicamente, apresentam-se com genitália externa feminina, grandes lábios hipoplásicos, vagina em fundo cego e estruturas müllerianas (útero e trompas) geralmente ausentes (raramente, há vestígios desses órgãos). Testículos estão presentes, podendo estar localizados nos grandes lábios, canal inguinal ou abdome. Caracteristicamente, as mamas são bem desenvolvidas, enquanto os pelos pubianos e axilares são escassos ou ausentes (em um terço dos casos) (Figura 45.8). A falta de menstruação é, na maioria das vezes, o motivo da consulta

médica inicial. SIA completa deve ser suspeitada em qualquer paciente com fenótipo feminino que se apresente com hérnia inguinal (sobretudo se bilateral), massa testículo-símile na região inguinal ou grandes lábios, ou amenorreia primária.[75,76,79]

A partir da adolescência, o excesso de LH decorrente da falta de receptor de andrógenos no eixo hipotalâmico-hipofisário (e, consequentemente, da falta da retroalimentação negativa pelos altos níveis de testosterona) faz os testículos secretarem grande quantidade de estradiol, levando ao desenvolvimento de características sexuais secundárias femininas.[79]

A orientação sexual é indubitavelmente feminina, porém existem controvérsias quanto à época ideal para orquiectomia – se precoce, pelo risco de malignização, ou se após a puberdade, pela possibilidade de desenvolvimento espontâneo de características sexuais secundárias. Após a gonadectomia, faz-se a reposição de hormônios femininos. Pode ser necessária uma cirurgia para aumento da profundidade da vagina (neovagina).[75,76]

Síndrome da insensibilidade androgênica parcial ou incompleta

Também conhecida como *síndrome de Reifenstein* (SR). Em geral, o aspecto da genitália externa varia de hipospadia perineoescrotal com criptorquidismo e micropênis a clitoromegalia com fusão labial parcial (Figura 45.9). As estruturas müllerianas estão ausentes. Os pelos corporais são menores ou normais.É comum ginecomastia à puberdade. Raramente, a SR pode se manifestar por meio de infertilidade (por oligo ou azoospermia) em indivíduos com fenótipo masculino normal. Em outros pacientes, pode haver genitália masculina normal, ginecomastia pós-puberal e virilização inadequada, a despeito de níveis elevados de testosterona.[75,79]

Figura 45.8 Síndrome da insensibilidade androgênica completa (síndrome da feminização testicular ou síndrome de Morris). Notar as mamas bem desenvolvidas e a ausência de pelos pubianos e axilares.

Figura 45.9 Síndrome de insensibilidade androgênica parcial (síndrome de Reifenstein). O aspecto da genitália externa varia de hipospadia perineoescrotal com criptorquidia e micropênis a clitoromegalia com fusão labial parcial.

O hipogonadismo de início tardio é uma condição médica essencialmente caracterizada por deficiência de testosterona, com um prelúdio na idade adulta. A espermatogênese também pode ser afetada, embora infertilidade não seja a queixa principal e não seja necessário definir a condição para tal. Trata-se de uma síndrome clínica e associada ao envelhecimento.[1]

HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO

O hipogonadismo de início tardio (LOH), no passado erroneamente chamado de andropausa, é uma síndrome clínica e bioquímica associada ao envelhecimento, caracterizada por sintomas de hipogonadismo e baixos níveis de testosterona.[80] O declínio nas concentrações de testosterona total (TT) começa aproximadamente aos 40 ou, até mesmo, aos 30 anos de idade, a uma taxa de 0,4 a 2% ao ano.[81,82] Homens com mais de 65 anos de idade apresentam aumento associado à idade nos níveis de SHBG, o que resulta em um declínio desproporcionalmente mais rápido nos níveis de testosterona livre (TL). Estima-se que 7% dos homens de 40 a 60 anos de idade apresentem concentrações séricas de TT < 12 nmol/ℓ (350 ng/dℓ), aumentando para 21% em 60 a 80 anos de idade, e 35% em homens com idade ≥ 80 anos.[83,84] Dados prospectivos do European Male Aging Study (EMAS), realizado em 2.599 homens com idades entre 40 e 79 anos, revelaram uma prevalência de 2,1% de LOH, definido como três sintomas sexuais, como diminuição da libido, ereções espontâneas e disfunção erétil na presença de níveis baixos de testosterona.[85] Mais recentemente, o EMAS, ao estudar 3.369 homens entre 40 e 79 anos de idade, definiu LOH como a presença de pelo menos três sintomas sexuais, associados a TT < 11 nmol/ℓ (320 ng/dℓ) e TL < 220 pmol/ℓ (6,5 ng/dℓ).[80]

LOH é considerado uma forma mista de hipogonadismo, visto que resulta da diminuição da quantidade e atividade das células de Leydig, bem como de redução da secreção pulsátil de GnRH e LH.[86] A frequência de LOH em homens com 40 a 79 anos de idade é estimada em 2 a 6%.[86,87]

▸ Resumo

Hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica frequente que se caracteriza por deficiente produção de testosterona, de espermatozoides, ou ambas. Pode ser primário (hipergonadotrófico) ou secundário (hipogonadotrófico). No primeiro caso, a anormalidade localiza-se nos testículos, ao passo que, no hipogonadismo secundário, a produção deficiente de testosterona resulta de secreção insuficiente de gonadotrofinas, em decorrência de um distúrbio hipotalâmico ou hipofisário. Formas raras de hipogonadismo resultam de mutações nos receptores androgênicos ou incapacidade de conversão da

testosterona em seu metabólito ativo, a di-hidrotestosterona. Inúmeras são as etiologias do hipogonadismo masculino. As causas congênitas e adquiridas mais comuns de hipogonadismo primário são a síndrome de Klinefelter e a orquite viral, respectivamente. Síndrome de Kallmann é a etiologia principal do hipogonadismo hipogonadotrófico isolado e acompanha-se de hiposmia ou anosmia. O hipogonadismo de início tardio é uma síndrome clínica e bioquímica relacionada ao envelhecimento, sendo considerada uma forma mista de hipogonadismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcelli M, Mediwala SN. Male hypogonadism: a review. J Investig Med. 2020; 68:335-56.
2. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet. 2014; 383:1250-63.
3. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5:38.
4. Aron DC, Findling JW, Tyrrell B. Hypothalamus and pituitary gland. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds.). Basic and clinical endocrinology. 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies & Lange. 2004. p. 478-510.
5. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36:283-96.
6. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S et al. (Eds.). Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. pp. 709-69.
7. Ross A, Bhasin S. Hypogonadism – Its prevalence and diagnosis. Urol Clin North Am. 2016; 43:163-76.
8. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. Hum Reprod Update. 2014; 20:485-500.
9. Chou SH, Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. J Endocrinol. 2014; 223:T49-62.
10. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Dev. 2016; 29:36-49.
11. Behre HM, Bergmann M, Simoni M et al. Primary testicular failure. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Aug 30.
12. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25:239-50.
13. Bastida MG, Rey RA, Bergadá I et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67:863-70.
14. Gordon DL, Krmpotic E, Thomas E et al. Pathological testicular findings in Klinefelter's syndrome. 47,XXY vs. 46,XY-47,XXY. Arch Intern Med. 1972; 130:720-9.
15. Vasconcelos A, Lyra R, Vilar L et al. Síndrome do homem XX – relato de um caso. Arq Brasil Endocrinol Metab. 1992; 36(Suppl 1):S102.
16. Longui CA, Calliari LEP, Monte O. Criptorquismo: conceitos básicos e tratamento hormonal. J Pediatr (Rio de Janeiro). 1994; 70:331-7.
17. Gill B, Kogan S. Cryptorchidism: current concepts. Pediatr Clin North Am. 1997; 44:1211-27.
18. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ et al. Paternity after bilateral cryptorchidism: a controlled study. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997; 151:260-3.
19. Grasso M, Buonaguidi A, Lania C et al. Postpuberal cryptorchidism: a literature review and analysis. J Urol. 1991; 20:126-8.
20. Pirgon Ö, Dündar BN. Vanishing testes: a literature review. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012; 4:116-20.
21. Spires SE, Woolums CS, Pulito AR et al. Testicular regression syndrome: a clinical and pathologic study of 11 cases. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124:694-8.
22. Cruz Guzmán Odel R, Chávez García AL, Rodríguez-Cruz M. Muscular dystrophies at different ages: metabolic and endocrine alterations. Int J Endocrinol. 2012; 2012:485376.
23. Peric S, Nisic T, Milicev M et al. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. Acta Myol. 2013; 32:106-9.
24. Gromoll J, Eiholzer U, Nieschlag E et al. Male hypogonadism caused by homozygous deletion of exon 10 of the luteinizing hormone (LH) receptor: differential action of human chorionic gonadotropin and LH. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2281-6.
25. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropina receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. Endocr Rev. 2000; 21:551-83.
26. Martens JW, Verhoef-Post M, Abelin N et al. A homozygous mutation in the luteinizing hormone receptor causes partial Leydig cell hypoplasia: correlation between receptor activity and phenotype. Mol Endocrinol. 1998; 12:775-84.
27. Sherbet DP, Tiosano D, Kwist KM et al. CYP17 mutation E305 G causes isolated 17,20-lyase deficiency by selectively altering substrate binding. J Biol Chem. 2003; 278:48563-9.
28. Mendonça BB, Inácio M, Arnhold IJ et al. Male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. Medicine (Baltimore). 2000; 79:299-309.
29. Dacou-Voutetakis C, Maniati-Christidi M, Dracopoulou-Vabouli M. Genetic aspects of congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001; 14(Suppl 5):1303-8; discussion on 1317.
30. Marcos J, Guo LW, Wilson WK et al. The implications of 7-dehydrosterol-7-reductase deficiency (Smith-Lemli-Opitz syndrome) to neurosteroid production. Steroids. 2004; 69:51-60.
31. Ekvall S, Wilbe M, Dahlgren J et al. Mutation in NRAS in familial Noonan syndrome--case report and review of the literature. BMC Med Genet. 2015; 16:95.
32. Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC et al. Noonan syndrome: from phenotype to growth hormone therapy. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:800-8.

33. Chandrashekar P, Sathiasekar AC, Namaratha K et al. Mumps orchitis. A rare case of mumps orchitis. J Pharm Bioallied Sci. 2015; 7(Suppl 2):S773-5.
34. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ et al. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. Ann Intern Med. 1980; 93:109-14.
35. Meistrich ML. Relationship between spermatogonial stem cell survival and testis function after cytotoxic therapy. Br J Cancer Suppl. 1986; 7:89-101.
36. Meistrich ML, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. Reproduction. 2008; 136:691-701.
37. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglandular syndromes. Dtsch Med Wochenschr. 2013; 138:319-26.
38. Baker HWG. Reproductive effects of nontesticular illness. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998; 27:831-50.
39. Saporta L, Yuksel A. Andogenic status in patients with lepromatous leprosy. Br J Urol. 1994; 74:221-4.
40. Abbasi AA, Prasad AS, Ortega J et al. Gonadal function abnormalities in sicke cell anemia: studies in male patients. Ann Intern Med. 1976; 85:601-5.
41. Modebe O, Ezeh UO. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia. Fertil Steril. 1995; 63:907-12.
42. Hengge UR. Testosterone replacement for hypogonadism: clinical findings and best practices. AIDS Read. 2003; 13(12 Suppl):S15-21.
43. Rietschel P, Corcoran C, Stanley T et al. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000; 31:1240-4.
44. Rochira V, Guaraldi G. Hypogonadism in the HIV-infected man. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014; 43:709-30.
45. Rohayem J, Sinthofen N, Nieschlag E et al. Causes of hypogonadotropic hypogonadism predict response to gonadotropin substitution in adults. Andrology. 2016; 4:87-94.
46. Stamoua MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. Metabolism. 2018; 86:124-34.
47. Maione L, Andrew A Dwyer AD, Bruno Francou B et al. Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing Eur J Endocrinol. 2018; 178:R55-R80.
48. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. Metabolism. 2018; 86:124-134.
49. Kim SH. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: past, present, and future. Endocrinol Metab (Seoul). 2015; 30:456-66.
50. Ghervan C, Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome in males. Presse Med. 2014; 43:152-61.
51. Zhang Z, Sun X, Wang C et al. Magnetic resonance imaging findings in Kallmann syndrome: 14 cases and review of the literature. J Comput Assist Tomogr. 2016; 40:39-42.
52. Beckers A. Hypogonadism due to LH deficiency. Bull Mem Acad R Med Belg. 2007; 162:291-7; discussion 298.
53. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA et al. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. N Engl J Med. 2007; 357:897-904.
54. Pitteloud N, Boepple PA, DeCruz S et al. The fertile eunuch variant of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: spontaneous reversal associated with a homozygous mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:2470-5.
55. Berger K, Souza H, Brito VN et al. Clinical and hormonal features of selective follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency due to FSH beta-subunit gene mutations in both sexes. Fertil Steril. 2005; 83:466-70.
56. Rougier C, Hieronimus S, Panaïa-Ferrari P et al. Isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency in two infertile men without FSH β gene mutation: case report and literature review. Ann Endocrinol (Paris). 2019; 80:234-39.
57. Strobel A, Issad T, Camoin L et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nat Genet. 1998; 18:213-5.
58. Lehmann SG, Wurtz JM, Renaud JP et al. Structure-function analysis reveals the molecular determinants of the impaired biological function of DAX-1 mutants in AHC patients. Hum Mol Genet. 2003; 12:1063-72.
59. Dollfus H, Verloes A, Bonneau D et al. Update on Bardet-Biedl syndrome. J Fr Ophtalmol. 2005; 28:106-12.
60. Asakura Y, Toyota Y, Muroya K et al. Endocrine and radiological studies in patients with molecularly confirmed CHARGE syndrome J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:920-4.
61. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015; 38:1249-63.
62. Vilar L, Naves L, Freitas MC et al. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários – Parte I: Prolactinoma e adenomas secretores de GH. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2000; 44:367-81.
63. Vilar L, Freitas MC, Naves LA et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 2008; 31:436-44.
64. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis. J Neuroendocrinol. 2008; 20:1368-75.
65. Dwyer AA, Chavan NR, Lewkowitz-Shpuntoff H, Plummer L et al. Functional hypogonadotropic hypogonadism in men: underlying neuroendocrine mechanisms and natural history. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:3403-14.
66. Pivonello R, Menafra D, Riccio E et al. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:345.
67. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male obesity-related secondary hypogonadism – Pathophysiology, clinical implications and management. Eur Endocrinol. 2019; 15:83-90.
68. Corona G, Vignozzi L, Sforza A et al. Obesity and late-onset hypogonadism. Mol Cell Endocrinol. 2015; 418 Pt 2:120-33.

69. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis. J Neuroendocrinol. 2008; 20:1368-75.
70. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002; 16:73-90.
71. Duca Y, Aversa A, Condorelli RA et al. Substance abuse and male hypogonadism. J Clin Med. 2019; 8:732.
72. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. Fertil Steril. 2014; 101:1271-9.
73. Imperato-McGinley J. 5ªlpha-reductase-2 deficiency and complete androgen insensitivity: lessons from nature. Adv Exp Med Biol. 2002; 511:121-31; discussion on 131-4.
74. Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS et al. The effect of 5α-reductase-2 deficiency on human fertility. Fertil Steril. 2014; 101:310-6.
75. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T et al. Androgen insensitivity syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015; 29:569-80.
76. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C et al. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. Hormones (Athens). 2008; 7:217-29.
77. Melo KF, Mendonça BB, Billerbeck AE et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:3241-50.
78. Xu W, Robert C, Thornton PS et al. Complete androgen insensitivity syndrome due to X chromosome inversion: a clinical report. Am J Med Genet. 2003; 120A:434-6.
79. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:658-65.
80. Dimipoulou C, Ceausu I, Depypere H et al. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. Maturitas. 2016; 84:94-9.
81. Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal resultsfrom the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metabol. 2002; 87:589-98.
82. Wylie K, Rees M, Hackett G et al. Androgens, health and sexuality inwomen and men, Maturitas. 2010; 67:275-89.
83. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo–pituitary–testicular axis in men. Horm Res. 1985; 43:25-8.
84. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1508-16.
85. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. Hum Reprod Update. 2004; 10:409-19.
86. Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med. 2010; 363: 123-35.
87. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4241-7.

46

Hipogonadismo Masculino | Diagnóstico

Alexandre Hohl • Simone van de Sande Lee • Marcelo Fernando Ronsoni

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo masculino (HGM) é uma síndrome clínica que resulta da incapacidade de o organismo produzir concentrações fisiológicas de testosterona (T), quantidades normais de espermatozoides, ou ambas. [1,2]

O HGM pode ocorrer em qualquer momento da vida, em decorrência de alterações testiculares, hipofisárias ou mistas.[1,3] Seu diagnóstico representa um desafio para o médico assistente, já que suas manifestações clínicas são variadas e muitas vezes inespecíficas, além de dependerem da época em que a deficiência de testosterona se manifesta (intraútero, pré-puberal ou pós-puberal).[3-6] Assim, no adolescente e no adulto, para sua confirmação, é necessária a demonstração de níveis séricos de T persistentemente baixos.[2,3,7] Ademais, ainda não há consenso sobre os valores que definem a deficiência desse hormônio.[8]

TRANSPORTE DA TESTOSTERONA NO PLASMA

A maior parte da T circulante está ligada a duas proteínas: globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e albumina. Em menor extensão, ela se liga à globulina ligadora dos corticosteroides (CBG) e à orosomucoide (α-1 glicoproteína ácida).[9] Essas proteínas desempenham um papel importante em regulação do transporte, entrega tecidual, bioatividade e metabolismo da testosterona.[9]

Em adultos jovens, 30 a 45% da T circulante se liga à SHBG (ligação de alta afinidade); 50 a 68%, à albumina (ligação de baixa afinidade); até 4%, à CBG; e uma quantidade mínima, à orosomucoide.[4,9] A fração não ligada ou livre (*testosterona livre*), que é a biologicamente ativa, representa apenas 1 a 4% da testosterona circulante.[4,9]

A *testosterona total* (TT) reflete a soma da testosterona livre e a T ligada às citadas proteínas.[9] O termo *testosterona biodisponível* se refere à fração não ligada à SHBG e representa, em grande parte, a soma da testosterona livre e aquela ligada à albumina (Figura 46.1). Essa ligação é de baixa afinidade, facilitando a dissociação da T nos capilares e sua disponibilização para exercer a atividade biológica.[3,9]

Determinadas condições podem alterar os níveis séricos da SHBG (Quadro 46.1), falsamente aumentando ou diminuindo os valores da TT.[2,9-11]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas do hipogonadismo da deficiência de testosterona dependem de época de início, velocidade de instalação, duração e gravidade da deficiência de testosterona (Quadro 46.2).[1-3] Quando ela se faz presente desde o primeiro trimestre do desenvolvimento fetal, observam-se graus variáveis de ambiguidade genital (genitália externa feminina ou ambígua). Quando ocorre após o período de diferenciação sexual (ou seja, após o primeiro trimestre), pode manifestar-se ao nascimento por micropênis, criptorquidismo e/ou microrquidismo.[1-3] O hipogonadismo que se inicia entre o nascimento e a puberdade manifesta-se por ausência ou atraso do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (pênis pequeno, testículos pequenos, poucos pelos pubianos e axilares), voz fina, incompleto desenvolvimento

da massa muscular e hábito eunucoide, condição em que a envergadura excede a altura em mais de 5 cm e a relação vértice–púbis/púbis–chão é > 1 (o normal é < 1).[1-3]

Os sinais e sintomas associados ao hipogonadismo que se inicia após a puberdade costumam ser menos evidentes. As queixas mais sugestivas são redução da libido e de atividade sexual, disfunção erétil, redução ou desaparecimento das ereções penianas noturnas durante o sono, redução de pelos corporais, ginecomastia, infertilidade, fraturas por fragilidade, fogachos e sudorese.[1-4] O volume testicular mostra-se normal ou um pouco diminuído, dependendo da duração e da gravidade do distúrbio hormonal.[10,11] Por exemplo, algum grau de atrofia testicular ocorre em até 60% dos pacientes acometidos por orquite pós-parotidite.[12] Já o tamanho do pênis não se altera em casos de hipogonadismo pós-puberal.[3-5]

O hipogonadismo grave de longa duração pode estar associado a face hipogonádica clássica (palidez e rugas finas ao redor da boca e dos olhos) (Figura 46.2), distribuição de gordura corporal com padrão feminino e ginecomastia.[4]

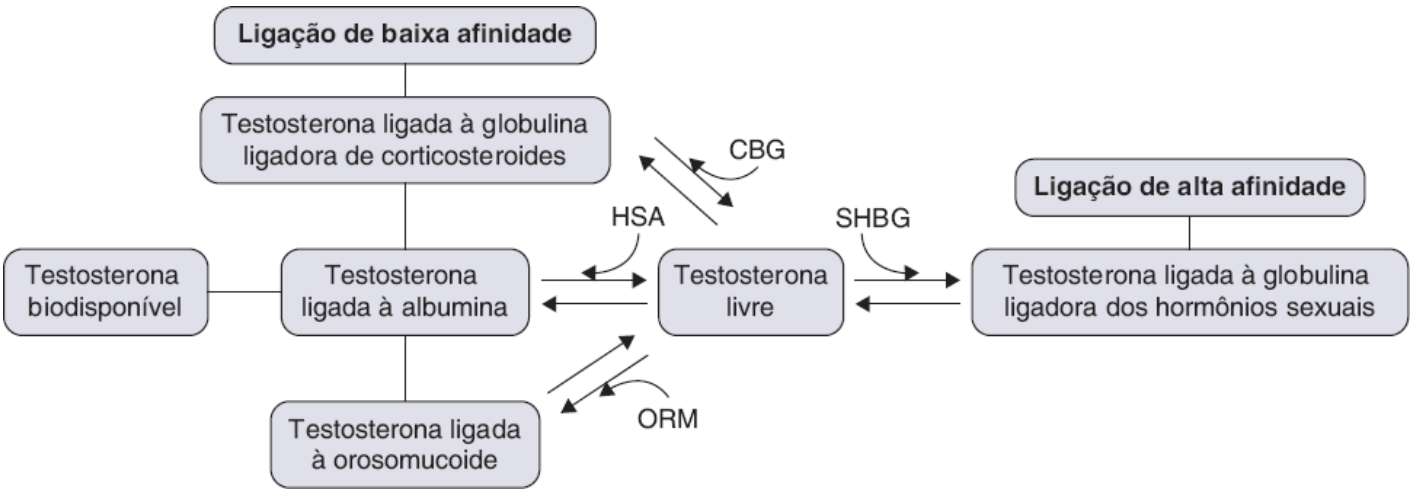


Figura 46.1 Particionamento de testosterona na circulação sistêmica. A testosterona circulante está fortemente ligada à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e fracamente à albumina, à orosomucoide (ORM) e à globulina ligadora dos corticosteroides (CBG). Apenas 1 a 4% da testosterona circulante é não ligada ou livre. A combinação de testosterona livre e ligada à albumina também é denominada "testosterona biodisponível". (Adaptada de Goldman et al., 2017.)[9]

Quadro 46.1 Condições associadas a alterações dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG).

Diminuição da SHBG	Aumento da SHBG
• Obesidade • Medicamentos: glicocorticoides, andrógenos, inibidores de tirosinoquinase • Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo, acromegalia, síndrome de Cushing • Distúrbios metabólicos: diabetes melito tipo 2, estados de resistência insulínica • Síndrome nefrótica • Polimorfismos no gene da SHBG (rs6258, rs12150660)	• Envelhecimento • Medicamentos: estrógenos, SERM (tamoxifeno, clomifeno), glitazonas, anticonvulsivantes (hidantal, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico) • Distúrbios endócrinos: hipertireoidismo, deficiência de GH • Hiperestrogenismo: gravidez, cirrose, consumo de álcool • Infecções crônicas: HIV, hepatite C • Polimorfismos no gene da SHBG (rs6257, rs6259, rs727428, rs1799941) • Perda de peso extrema: anorexia nervosa

SERM: moduladores seletivos do receptor estrogênico; HIV: vírus da imunodeficiência humana. Adaptado de Goldman et al., 2017.[9]

Quadro 46.2 Sinais de hipogonadismo de início fetal, pré-puberal e pós-puberal.

Fetal	Pré-puberal	Pós-puberal
Hábito eunucoide • Genitália feminina ou ambígua (*1º trimestre gestacional*) • Micropênis e/ou criptorquidismo ou ambígua (*2º e 3º trimestres gestacionais*)	Hábito eunucoide • Pênis pequeno (< 5 cm) • Testículos pequenos (em geral, < 6 cm3) • Ausência de rugosidade e pigmentação da BE	Estatura normal • Pênis de tamanho normal • Testículos com volume normal ou levemente reduzido (> 10 cm3) • Rugosidade e pigmentação da BE normais
Escassez de pelos faciais, axilares e pubianos	Escassez de pelos faciais, axilares e pubianos	Afinamento dos pelos faciais, axilares e pubianos
Voz fina	Voz fina	Voz normal

BE: bolsa escrotal. Adaptado de Ross e Bhasin, 2016.[4]

Sinais e sintomas menos específicos do hipogonadismo masculino incluem anemia, fadiga, irritabilidade, diminuição da energia, motivação, iniciativa e autoconfiança, humor deprimido, falta de concentração e memória, distúrbios do sono, diminuição de massa e força musculares, aumento da gordura corporal e obesidade abdominal (Quadro 46.3).[2-4,7]

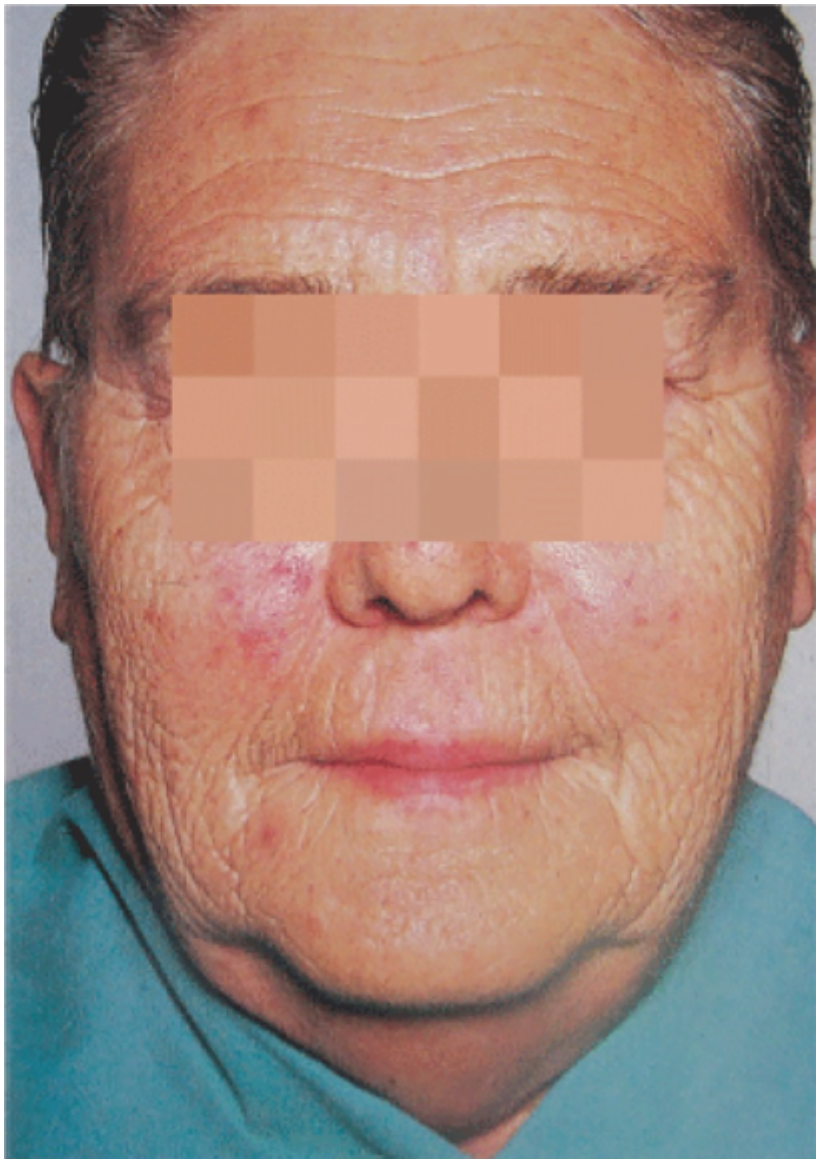


Figura 46.2 Fácies hipogonádica clássica, com escassez de pelos e rugas finas nos cantos da boca e dos olhos.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Anamnese

A anamnese deve compreender a história sexual completa, incluindo frequência de masturbação e atividade sexual, fertilidade, libido, função erétil e ejaculatória. Alterações do olfato devem ser investigadas, uma vez que hiposmia ou anosmia são características da *síndrome de Kallmann*, a causa mais comum de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito.[1,3]Igualmente devem ser pesquisados antecedentes de orquite, traumatismos, tumores, cirurgias, radioterapia, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis, doenças sistêmicas, distúrbios da região selar, traumatismo cranioencefálico, uso de drogas ilícitas, opioides, glicocorticoides, esteroides androgênicos, inibidores da 5α-redutase, bem como medicações psiquiátricas ou citotóxicas.[1-6]

Quadro 46.3 Sintomas e sinais associados à deficiência de testosterona.

Sintomas e sinais específicos
• Desenvolvimento sexual incompleto ou atrasado
• Perda de pelos corporais (axilares e pubianos)
• Testículos muito pequenos (< 6 mℓ)
Sintomas e sinais sugestivos

- Diminuição da libido e da atividade sexual
- Redução de ereções espontâneas durante o sono; disfunção erétil
- Desconforto mamário, ginecomastia
- Proporções corporais eunucoides
- Incapacidade de gerar filhos; baixa contagem de espermatozoides
- Perda de altura; fratura de baixo traumatismo; diminuição da densidade mineral óssea
- Fogachos, suores

Sintomas e sinais inespecíficos

- Diminuição de energia, motivação, iniciativa e autoconfiança
- Sensação de tristeza, humor depressivo, transtorno depressivo persistente de baixo grau
- Dificuldade de concentração e memória
- Distúrbios do sono; sonolência excessiva
- Aumento da gordura corporal; obesidade abdominal
- Diminuição de massa e força musculares
- Anemia leve, sem causa aparente (normocítica e normocrômica)

Adaptado de Bhasin et al., 2018.[2]

Exame físico

No exame físico, deve-se avaliar altura, envergadura, peso, massa muscular e adiposidade; caracterizar os pelos corporais; examinar o pênis e os testículos; pesquisar ginecomastia, galactorreia, hérnias, hidrocele e varicoceles; bem como avaliar o campo visual. O exame digital da próstata deve ser realizado em homens a partir dos 40 a 50 anos de idade.[3,11] Diante de anormalidades nesse exame, o paciente deve ser submetido a avaliação urológica antes de eventualmente iniciar a terapia de reposição de testosterona.[2]

Indicações de rastreamento

Diretrizes clínicas para diagnóstico e manejo do hipogonadismo masculino têm sido publicadas por diversas sociedades médicas,[2,6,7,10-11,13] mas ainda não existe um protocolo universalmente aceito.[8]

O rastreamento de rotina do hipogonadismo masculino na população geral não é recomendado.[1,2] Ele é sugerido em pacientes com sinais e sintomas de hipogonadismo (p. ex., diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade etc.), osteoporose, fratura por fragilidade, antecedente de uso de esteroides androgênicos anabólicos, tratamento prolongado com medicamentos que afetem a produção ou o metabolismo da testosterona (p. ex., opioides e glicocorticoides), tumores hipofisários ou outras afecções da região selar.[2,3]

A recomendação da Endocrine Society e da maioria das sociedades científicas internacionais é que o diagnóstico de hipogonadismo masculino seja estabelecido quando houver sintomas e sinais de deficiência de testosterona e níveis séricos de testosterona total e/ou livre (quando indicada) inequivocamente e consistentemente baixos.[2,6,7,10,11] Baixos níveis de testosterona em homens assintomáticos não estabelecem o diagnóstico de hipogonadismo.[2,5,10] Além disso, as dosagens hormonais não devem ser realizadas em homens que estiverem na vigência ou em recuperação de uma doença aguda, ou em uso temporário de medicações que interfiram no eixo gonadal.[2,5,14]

Nas últimas duas décadas, foram desenvolvidas ferramentas para rastrear homens que apresentem sintomas sugestivos de hipogonadismo, na tentativa de facilitar e padronizar o diagnóstico. Essas ferramentas incluem o questionário de deficiência androgênica do homem idoso (ADAM)[15] e a escala de sintomas masculinos do envelhecimento (AMS).[16] Entretanto, pelas baixas especificidade e sensibilidade, elas não foram incorporadas na prática clínica.[5]

Avaliação hormonal

O primeiro passo no diagnóstico laboratorial do hipogonadismo é a dosagem de testosterona total (TT) sérica, por meio de um ensaio confiável.[2,7,10] A concentração sérica da testosterona varia significativamente ao longo do dia, com pico matutino, e ocorre supressão pela glicose e pela ingestão alimentar.[2,14] Por isso, a coleta de sangue deve ser realizada entre 7 h e 10 h da manhã, em jejum.[5] No caso de pacientes que trabalhem à noite, é recomendada a dosagem dentro de 3 h após acordar.[5] Diante da detecção de níveis diminuídos de T, a dosagem deve ser repetida em uma segunda amostra (em 2 a 3 semanas), pois também se observa considerável flutuação das concentrações de T de um dia para o outro, além das variações inerentes aos ensaios e aos laboratórios.[2,3,14] Até 30% dos homens com níveis de T moderadamente baixos em uma primeira dosagem apresentarão um segundo resultado normal.[2,5]

A dosagem de T não deve ser realizada em homens que estejam na vigência ou em recuperação de uma doença aguda; o mesmo se aplica ao uso de medicamentos que possam interferir no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG).[2,3,5,10,11]

Para a mensuração da TT, pode-se utilizar radioimunoensaio, ensaios imunométricos ou cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em *tandem*; esta última costuma oferecer maiores sensibilidade, especificidade e precisão (principalmente em níveis baixos).[2,5,14] Alguns imunoensaios podem sofrer interferências pela biotina, portanto o uso de suplementos que a contenham deve ser suspenso pelo menos 72 horas antes da coleta. Idealmente, o ensaio deve ser certificado por um programa de controle de qualidade (p. ex., o Programa de Padronização Hormonal para a Testosterona do Centers for Disease Control and Prevention [CDC]).[2,14]

Como mencionado, a TT reflete a soma das frações livre e ligada a proteínas plasmáticas, e seus níveis são influenciados pelos níveis de SHBG.[5,9] A Endocrine Society recomenda que a testosterona livre seja dosada quando houver condições que alterem os níveis de SHBG ou se os níveis de TT estiverem próximos ao limite inferior do intervalo de referência (p. ex., entre 200 e 400 ng/dℓ) (Quadro 46.4).[2] Quando os níveis de TT forem muito baixos (p. ex., < 150 ng/dℓ), a dosagem de testosterona livre torna-se desnecessária, porque é pouco provável que se mostre normal.[2]

Idealmente, a dosagem da testosterona livre deve ser realizada pelo método da diálise de equilíbrio ou ultrafiltração, em condições padronizadas. A fração biodisponível pode ser mensurada por precipitação com sulfato de amônio ou por concanavalina A.[8] Se esses métodos não estiverem disponíveis (como ocorre na maioria dos serviços e laboratórios), a testosterona livre e a testosterona biodisponível devem ser calculadas a partir das concentrações de TT, SHBG e albumina, por meio de fórmulas, como a descrita por Vermeulen et al.,[17] disponível na página da International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM): www.issam.ch/freetesto.htm. Estas fórmulas baseiam-se em modelos lineares, e estudos recentes sugerem que a bioatividade dos hormônios sexuais e o papel da SHBG é mais complexo do que se acreditava previamente. A SHBG circula como um dímero com dois sítios de ligação, cuja afinidade pela T não é equivalente. Nesse sentido, o uso de um modelo alostérico para a estimativa da testosterona livre resultaria em valores mais próximos daqueles mensurados pela diálise de equilíbrio.[18] A Endocrine Society pondera que são necessários mais estudos para se determinar o método de preferência para a estimativa da testosterona livre na prática clínica rotineira.[2] É importante destacar que a dosagem de testosterona livre por imunoensaios diretos, apesar de frequentemente disponível em laboratórios locais, possui baixa acurácia e não é recomendada.[2,14]

Quadro 46.4 Condições em que a determinação dos níveis de testosterona livre é recomendada.

Condições associadas a concentrações diminuídas de SHBG

- Distúrbios metabólicos: obesidade, diabetes melito tipo 2, estados de resistência insulínica
- Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo, acromegalia, síndrome de Cushing
- Medicamentos: glicocorticoides, alguns progestógenos, andrógenos, inibidores de tirosinoquinase
- Síndrome nefrótica

Condições associadas a concentrações aumentadas de SHBG

- Envelhecimento
- Distúrbios endócrinos: hipertireoidismo, deficiência de GH

- Medicamentos: estrógenos, SERM, anticonvulsivantes, glitazonas
- Hiperestrogenismo: cirrose, consumo excessivo de álcool
- Infecções crônicas: infecção pelo HIV, hepatite C

Concentrações de testosterona total em torno do limite inferior do intervalo de referência (p. ex., entre 200 e 400 ng/dℓ)

Adaptado de Bhasin et al., 2018.[2]

Confirmação do diagnóstico

Os pontos de corte que definem baixos níveis de T diferem entre as diretrizes e estão relacionados no Quadro 46.5.[2,6,7,10,11,13] Um projeto recente apoiado pela Endocrine Society desenvolveu valores de referência harmonizados, com base em dados de quatro grandes coortes dos EUA e da Europa.[19] Em homens saudáveis sem obesidade, de 19 a 39 anos de idade, os valores harmonizados dos percentis 2,5, 5, 50, 95 e 97,5 de TT foram respectivamente: 264, 303, 531, 852 e 916 ng/dℓ.[19] Quando também computados os homens com obesidade na mesma faixa etária, o valor correspondente ao percentil 2,5 foi 229 ng/dℓ.[19] Em relação à testosterona livre, existe uma grande variabilidade entre os valores de referência, e a Endocrine Society recomenda que os laboratórios estabeleçam seus próprios intervalos de referência para a diálise de equilíbrio e para a testosterona livre calculada; esta preferencialmente calibrada com base no método de diálise de equilíbrio.[2]

Avaliação complementar para determinação da etiologia

O hipogonadismo masculino tem múltiplas etiologias,[1] conforme mostrado no Quadro 46.6. Ele pode ter origem orgânica, quando há lesão de uma ou mais estruturas que compõem o eixo HHG ou ser funcional, quando decorre de condições que interferem no funcionamento dessas estruturas, sendo potencialmente reversível com o tratamento da etiologia subjacente.[2–5,20–22]

Após a confirmação do hipogonadismo, deve-se realizar a dosagem do hormônio foliculestimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), visando determinar o nível afetado do eixo HHG (Figura 46.3). Neste contexto, hipogonadismo masculino pode ser classificado em primário, secundário ou misto ou combinado (ver Quadro 46.6).[2,3]

Quadro 46.5 Pontos de corte de testosterona para confirmação do diagnóstico de hipogonadismo masculino, de acordo com as diferentes diretrizes.

Diretriz	Ano	Testosterona total (ng/dℓ)	Testosterona livre (ng/dℓ)
Endocrine Society[2]	2018	264	Limite inferior de referência estabelecido pelo laboratório
International Society for Sexual Medicine (ISSM)[6]	2019	350	6,5 a 10
International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)[7]	2015	350	6,5 a 7
American Urological Association (AUA)[10]	2018	300	Não se aplica
European Association of Urology (EAU)[11]	2016	350	7
British Society for Sexual Medicine (BSSM)[13]	2017	231	Não se aplica

Adaptado de Salter e Mulhall, 2019.[8]

Quadro 46.6 Etiologia do hipogonadismo masculino.

Hipogonadismo primário

- Congênito
  - Síndrome de Klinefelter, microdeleções do cromossomo Y, mutações nos receptores de LH e FSH, distrofia miotônica, criptorquidismo
- Adquirido
  - Orquites (virais ou bacterianas), varicocele, torção ou traumatismo testicular, irradiação testicular, medicamentos (agentes alquilantes, cetoconazol, espironolactona, análogos do GnRH etc.), insuficiência testicular autoimune, doença infiltrativa (hemocromatose), anemia falciforme, cirrose alcoólica, ingestão excessiva de álcool, câncer testicular
- Funcional
  - Medicações (inibidores da síntese androgênica)
  - Insuficiência renal em estágio terminal
  - Cirrose hepática

Hipogonadismo secundário

- Congênito
  - Síndrome de Kallmann, HH normósmico ou esporádico, síndrome de Prader-Willi, mutações nos genes da subunidade β do LH e FSH etc.
- Adquirido
- Orgânico: tumores hipofisários ou hipotalâmicos e seu tratamento (cirurgia ou radioterapia), apoplexia hipofisária, distúrbios infecciosos (tuberculose, abscesso), hipofisites (autoimune, associada à IgG4, granulomatosa, medicamentosa etc.), doenças infiltrativas (hemocromatose, sarcoidose ou histiocitose), traumatismo cranioencefálico, anemia falciforme, HH idiopático etc.
- Funcional: hiperprolactinemia, hipercortisolismo, obesidade, síndrome metabólica, diabetes melito tipo 2, fármacos (esteroides anabolizantes, opioides, glicocorticoides etc.), anorexia nervosa, apneia obstrutiva do sono etc.

Hipogonadismo misto ou combinado

- Hipogonadismo de início tardio ou relacionado com o envelhecimento
- Doenças sistêmicas agudas ou crônicas (cirrose, insuficiência renal crônica, infecção pelo HIV etc.)
- Etilismo crônico

HH: hipogonadismo hipogonadotrófico. Adaptado de Salonia et al., 2019;[1] Bhasin et al., 2018;[2] Surampudi et al., 2017.[3]

Hipogonadismo primário ou hipergonadotrófico. Decorre de distúrbios testiculares, tendo como principais etiologias orquites (bacterianas ou, mais frequentemente, virais), varicocele, traumatismo, torção, síndrome de Klinefelter, criptorquidismo, quimioterapia etc. Caracteriza-se por níveis baixos de T associados a elevação de FSH e LH.[1-3] A elevação das gonadotrofinas deve-se à falta da retroalimentação negativa dos hormônios testiculares sobre o GnRH e os gonadotrofos.[3,4]

Hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico. Resulta de distúrbios hipotalâmicos ou hipofisários, orgânicos ou funcionais, tendo como principais etiologias hiperprolactinemia, tumores hipofisários/hipotalâmicos e seu tratamento (cirurgia e/ou radioterapia), doenças infiltrativas, hipofisites, traumatismo cranioencefálico, hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) congênito (com hiposmia/anosmia [síndrome de Kallmann] ou normósmico), distúrbios metabólicos (p. ex., obesidade e diabetes melito tipo 2) e medicamentos. Pode também ser idiopático (ver Quadro 46.6). Caracteriza-se por níveis baixos de testosterona, associados a valores de FSH e LH baixos ou inapropriadamente normais. O HH orgânico frequentemente acompanha-se da deficiência de outros hormônios hipofisários.[2-7]

Hipogonadismo misto ou combinado. Decorre de condições que podem afetar a função do HHG em todos os seus níveis, tais como doenças sistêmicas agudas e crônicas (p. ex., cirrose hepática, hemocromatose e insuficiência renal crônica), etilismo crônico, hipogonadismo relacionado com a idade etc. Apresenta-se com diminuição da T sérica associada a níveis de FSH e LH variáveis, dependendo da predominância, se primário ou secundário. Nos três tipos de hipogonadismo, observa-se diminuição da contagem de espermatozoides (oligospermia ou azospermia).[2-7]

Após a definição do tipo de hipogonadismo, deve-se pesquisar sua etiologia. A anamnese (p. ex., história de orquite pós-parotidite, traumatismo/torção testicular, quimioterapia etc.) é útil para definir a causa do hipogonadismo primário. A realização do exame de cariótipo está indicada diante da suspeita de síndrome de Klinefelter, causa mais comum de hipogonadismo primário congênito. A síndrome de Klinefelter caracteriza-se pelo cariótipo 47,XXY (pode ser normal em linfócitos periféricos em casos de mosaicismo), testículos diminuídos e endurecidos, hábito eunucoide, infertilidade e ginecomastia.[2,3]

Uma vez estabelecido o diagnóstico de HH, algumas síndromes podem ser suspeitadas diante de certas características fenotípicas: anosmia ou hiposmia na síndrome de Kallmann; hiperfagia e obesidade extrema na síndrome de Prader-Willi etc.).[2,3] Deve-se também avaliar o uso (atual ou recente) de medicações causadoras de HH (sobretudo, glicocorticoides, esteroides anabólicos androgênicos e opioides) ou de drogas ilícitas, bem como pesquisar hiperprolactinemia, doenças sistêmicas, prática excessiva de exercícios e sintomas de apneia obstrutiva do sono. Desta forma, impõem-se a dosagem da prolactina e uma ampla avaliação bioquímica que inclua glicemia, hemoglobina glicada, creatinina, aminotransferases, ferritina e índice de saturação da transferrina (IST).[2,7,9,10] O achado de elevação da ferritina e IST > 50% sugere o diagnóstico de hemocromatose e torna mandatório o estudo genético, com a pesquisa positiva de mutação no gene *HFE* confirmando o diagnóstico de hemocromatose hereditária.[23,24] Diante de hiperprolactinemia persistente, uma vez excluídas causas fisiológicas ou farmacológicas, macroprolactinemia e doenças sistêmicas associadas à elevação da prolactina (p. ex., hipotireoidismo primário, insuficiência renal e cirrose hepática), está indicada a ressonância magnética (RM) da sela túrcica, acompanhada de exames para avaliação dos demais eixos hormonais hipofisários.[25] Na ausência de hiperprolactinemia, RM está também indicada para pacientes com TT < 150 ng/dℓ, pan-hipopituitarismo ou sintomas sugestivos de massa selar.[2]

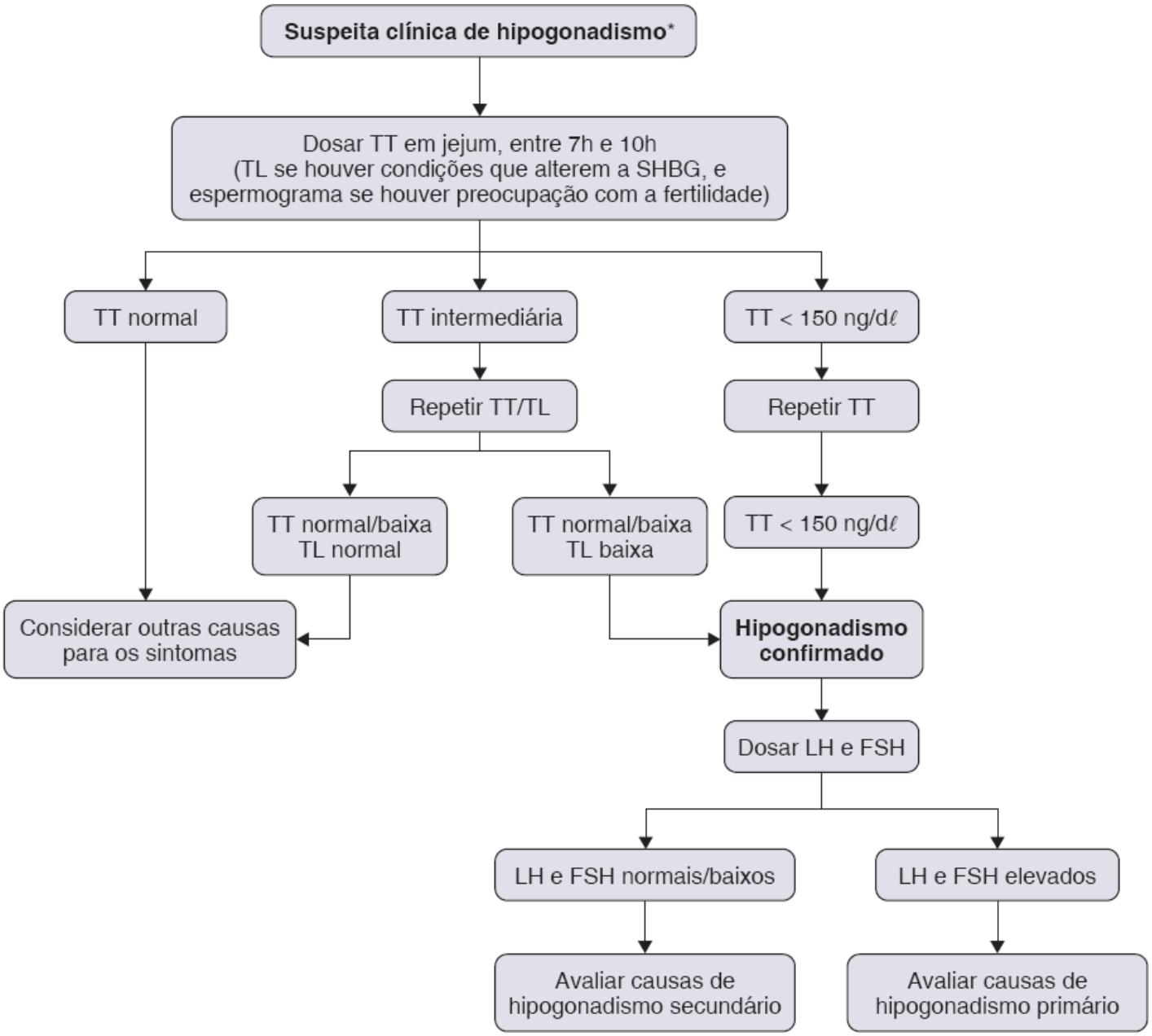


Figura 46.3 Avaliação diagnóstica do hipogonadismo masculino. *Postergar a avaliação se estiver em vigência ou em recuperação de doença aguda, ou em uso temporário de medicações que interfiram no eixo gonadal. O limite inferior do intervalo de referência para a testosterona total (TT) é de 264 ng/dℓ para ensaios certificados pelo Centers for Disease Control and Prevention. Os níveis de TT intermediários ou limítrofes sugeridos pela Endocrine Society para indicar a dosagem de testosterona livre (TL) são entre 200 e 400 ng/dℓ. A TL deve ser dosada pelo método de diálise de equilíbrio ou calculada a partir de TT, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e albumina. Não existe até o momento um intervalo de referência harmonizado, por isso a Endocrine Society recomenda que seja utilizado o limite inferior estabelecido pelo laboratório. Alternativamente pode-se utilizar o valor sugerido pela ISSAM de 6,5 ng/dℓ.[7] LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculestimulante. (Adaptada de Bhasin et al., 2018.)[2]

Nos casos em que a fertilidade é desejada, o espermograma deve ser avaliado em pelo menos duas amostras de sêmen, com intervalo de 2 semanas entre as coletas, analisadas dentro do intervalo de 1 hora da ejaculação, após no mínimo 48 horas de abstinência sexual, e não superior a 5 a 7 dias. Os valores de referência são de ao menos 39 milhões de espermatozoides no total, com concentração de 15 milhões por mℓ, 58% vivos, 40% com motilidade, sendo 32% com motilidade progressiva, e 4% com morfologia normal.[26]

HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO

O *hipogonadismo de início tardio* (LOH) é uma síndrome clínica e bioquímica associada ao envelhecimento, caracterizada por sintomas de hipogonadismo e baixos níveis de T.[27-29]Segundo o European Male Aging Study (EMAS), o LOH se confirma em indivíduos entre 40 e 79 anos de idade, com pelos menos três sintomas sexuais, como diminuição da libido, ereções espontâneas e disfunção erétil, na presença de TT < 320 ng/dℓ (< 11 nmol/ℓ) e TL < 6,5 ng/dℓ (220 pmol/ℓ).[29]

O LOH é considerado uma forma mista de hipogonadismo, já que resulta da diminuição da quantidade e atividade das células de Leydig, bem como da redução da secreção pulsátil de GnRH e LH.[29] A frequência de LOH em homens com 40 a 79 anos de idade é estimada em 2 a 6%.[27-29]

Resumo

Não existe sinal ou sintoma patognomônico no hipogonadismo masculino. No entanto, disfunção sexual (como diminuição de libido e disfunção erétil) é a causa mais comum de procura por atendimento médico por homens hipogonádicos nos consultórios. Infelizmente, não há um consenso global para ponto de corte mínimo de testosterona total para diagnóstico de hipogonadismo masculino. Nesse cenário, o consenso da Endocrine Society sugere que homens com níveis intermediários de testosterona total (200 a 400 ng/dℓ) sejam avaliados também pela dosagem da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG) e da testosterona livre calculada. É preciso ressaltar que a dosagem de testosterona total não é exame de rastreio e deve ser solicitada apenas nos pacientes com risco para hipogonadismo masculino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primer. 2019; 5:38.
2. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1715-44.
3. Surampudi V, Swerdloff RS. Hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism. In: Hohl A (Org.). Testosterone. Cham: Springer International Publishing; 2017. pp. 133-45. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-46086-4_6. Acesso em: 07/01/2020.
4. Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: its prevalence and diagnosis. Urol Clin North Am. 2016; 43:163-76.
5. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2536-59.
6. Morgentaler A, Traish A, Hackett G et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: updated recommendations from the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. Sex Med Rev. 2019; 7:636-49.
7. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male. 2015; 18:5-15.
8. Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. BJU Int. 2019; 124:722-9.
9. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW et al. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. Endocr Rev. 2017; 38:302-24.
10. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. J Urol. 2018; 200:423-32.
11. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C et al. EAU Guidelines: Male hypogonadism. Disponível em: https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism. Acesso em: 10/01/2020.
12. Azmat CH, Vaitla P. Orchitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
13. Hackett G, Kirby M, Edwards D et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on adult testosterone deficiency, British Society, with statements for UK practice. J Sex Med. 2017; 14:1504-23.
14. Grossmann M. Utility and limitations in measuring testosterone. In: Hohl A, organizador. Testosterone. Cham: Springer International Publishing; 2017. pp. 97-107. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-46086-4_4. Acesso em: 10/01/2020.
15. Morley JE, Charlton E, Patrick P et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism. 2000; 49:1239-42.
16. Heinemann LAJ, Saad F, Zimmermann T et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) Scale: update and compilation of international versions. Health Qual Life Outcomes. 2003; 1:15.
17. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:3666-72.
18. Zakharov MN, Bhasin S, Travison TG et al. A multi-step, dynamic allosteric model of testosterone's binding to sex hormone binding globulin. Mol Cell Endocrinol. 2015; 399:190-200.
19. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E et al. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1161-73.
20. Rigon FA, Ronsoni MF, Hohl A et al. Effects of bariatric surgery in male obesity-associated hypogonadism. Obes Surg. 2019; 29:2115-25.
21. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1067-75.
22. Howard SR, Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:355-72.
23. El Osta R, Grandpre N, Monnin N et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. Basic Clin Androl. 2017; 27:13.
24. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. J Endocrinol Invest. 2016; 39:837-47.
25. Vilar L, Vilar CF, Lyra R et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyper-prolactinemia. Neuroendocrinology. 2019; 109:7-19.

26. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010; 16:231-45.
27. Dimipoulou C, Ceausu I, Depypere H et al. EMAS position statement: testosterone replacement therapy in the aging male. Maturitas. 2016; 84:94-9.
28. Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med. 2010; 363:123-35.
29. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1508-16.

47

Hipogonadismo Masculino | Tratamento

Lucio Vilar • Erik Trovão Diniz • Fábio Ferreira de Moura

INTRODUÇÃO

O tratamento do hipogonadismo masculino visa ao alívio dos sintomas, à restauração de níveis normais de testosterona, à melhora da qualidade de vida e à redução da mortalidade, a qual se mostra elevada em comparação à população geral.[1,2] No manejo de indivíduos hipogonádicos, são fundamentais a restauração e a manutenção da função sexual e das características sexuais secundárias.[2,3] Isso é possível por meio da terapia de reposição de testosterona (TRT).[3,4] Em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, também pode ser tentada a indução da espermatogênese, caso haja o desejo de fertilidade, por meio do uso de gonadotrofinas exógenas ou do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) administrado de maneira pulsátil.[5] Também deve-se atuar, sempre que possível, na causa subjacente do hipogonadismo, como hiperprolactinemia, anorexia nervosa, síndrome de Cushing, tumores hipofisários, obesidade, diabetes melito tipo 2 (DM2) ou uso de esteroides anabolizantes.[6-9]

O manejo da deficiência de testosterona (DT) permanece controverso, devido às preocupações com o desenvolvimento do câncer de próstata (CaP) e os eventos cardiovasculares (CV), como também a identificação de candidatos apropriados para a terapia. Apesar disso, tem havido um aumento no uso de TRT, evidenciado por um incremento de 3 vezes nos EUA[10] e de 90% na Europa[11] ao longo da última década. Na tentativa de fornecer clareza aos pacientes e profissionais, importantes sociedades médicas da América do Norte e da Europa periodicamente divulgam diretrizes para o diagnóstico e o tratamento da deficiência de testosterona. Neste capítulo, serão comentadas as mais recentemente publicadas.[12-15]

TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA

Preparações androgênicas

A testosterona pode ser administrada pelas vias oral, bucal, nasal, intramuscular, transdérmica (gel ou adesivos) ou subcutânea (implantes ou injeções) (Quadro 47.1).[1-4,12,16]

Entre as reações mais frequentes da TRT, independentemente da via de administração, estão acne, oleosidade da pele, ginecomastia, dor mamária, elevações da hemoglobina (Hb) e do hematócrito, aumento da pressão arterial e edema de membros inferiores. Policitemia clinicamente significativa é rara, mas pode ocorrer em indivíduos idosos (em até 60%) com apneia do sono, tabagismo intenso ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Nesses casos, os níveis de Hb devem ser monitorados de perto. O uso de testosterona pode exacerbar a apneia do sono em alguns pacientes.[6,12,16]

■ *Medicamentos orais*

A testosterona é bem absorvida, quando administrada por via oral, porém é rapidamente degradada durante sua passagem pelo fígado. O *undecanoato de testosterona* (Jatenzo®; cápsulas de 158, 198 e 237 mg) é absorvido preferencialmente pelos vasos linfáticos para a corrente sanguínea, escapando, assim, da degradação da primeira passagem hepática. Sua utilização está liberada na Ásia, na Europa, no Canadá e no México e, mais recentemente (março de 2019), nos EUA. O medicamento deve ser ingerido em 2 tomadas diárias, e os níveis séricos de testosterona variam entre indivíduos que usam a mesma dose, sendo maior a absorção intestinal do fármaco em alimentação com maior conteúdo de gordura.[12,17] A dose inicial do Jatenzo® é de 237 mg pela manhã e à noite, com alimentação. A dose pode ser ajustada para um mínimo de 158 mg, 2

vezes/dia, e um máximo de 396 mg 2 vezes/dia. Devem-se esperar pelo menos 7 dias para se ajustar a dose, com base no valor da testosterona coletada 6 horas após a dose matinal. Após o ajuste adequado da dosagem, 87% dos pacientes tratados atingiram valores normais de testosterona em estudo de fase III.[17]

Outros androgênios orais, como compostos esteroides 17α-alquilados (*metiltestosterona*, *fluoximesterona*, *oximetolona*, *estanozolol* e *oxandrolona*), não são recomendados para o tratamento da deficiência androgênica, uma vez que podem, raramente, levar a sérios problemas hepáticos, como *peliosis hepatis*, neoplasias benignas e malignas, hepatite colestática e icterícia.[16,18] Tais complicações são excepcionalmente relatadas pelo uso de ésteres injetáveis, adesivos transdérmicos ou implantes.[12,16] Ainda não foram descritas com o undecanoato de testosterona oral.[17]

Quadro 47.1 Preparações androgênicas.

Via de administração	Preparação	Posologia	Monitoramento dos níveis de TT no soro*	Vantagens	Desvantagens
Oral	Undecanoato de testosterona (Jatenzo®)**	Inicialmente, 237 mg pela manhã e à noite, com alimentação. Se necessário, a dose pode ser ajustada para um mínimo de 158 mg 2 vezes/dia e um máximo de 396 mg 2 vezes/dia	6 h após a dose matinal. Reajuste deve ser feito com intervalo mínimo de 7 dias	Conveniente administração	Variáveis respostas clínica e hormonal; menor biodisponibilidade com dieta pobre em gordura; náuseas; ausência de normalização da testosterona em 13% dos pacientes tratados
Transdérmica	Adesivo (Androderm®)**	Um adesivo a cada noite (libera 4 a 6 mg/dia de testosterona)	3 a 12 h após a aplicação	Conveniente; eficaz; mimetiza ritmo circadiano	Problemas com aderência devido a sudorese e irritação da pele (em até 66%; até 10% interrompem o tratamento)
	Testosterona em gel a 1% (Androgel®)	Aplicar 1 vez/dia, 5 g de gel (50 mg de testosterona). Se necessário, a dose pode ser reajustada para 7,5 e, subsequentemente, para 10 g/dia.	Após 1 semana de tratamento, a qualquer hora do dia	Conveniente; eficaz; mimetiza ritmo circadiano; facilidade de aplicação; boa tolerabilidade cutânea; causa menos	Potencial de transferência para parceiras ou crianças por contato direto com a pele; irritação da pele (em < 4 % dos pacientes)

		Eventualmente, reduz-se a dose de 5 para 2,5 g/dia		eritrocitose que a testosterona injetável	
	Testosterona em solução a 2% (Axeron®)**	Aplicar 30 mg (1,5 mℓ), em cada axila, 1 vez/dia. A dose diária pode ser ajustada, variando de 30 a 120 mg/dia	2 a 8 h após a aplicação	–	Potencial de transferência para parceiras ou crianças por contato direto com a pele; irritação da pele e eritema (em 5 a 7% dos pacientes); os níveis de testosterona podem variar de uma aplicação para a outra
Intramuscular	Enantato de testosterona**	200 mg IM, a cada 2 a 3 semanas; raros pacientes precisarão de 100 mg IM a cada 7 dias	Na metade do intervalo entre as injeções	Eficaz; facilidade de aplicação; baixo custo	Níveis séricos altamente variáveis, o que propicia flutuações na libido, no humor e na qualidade de vida; episódios de tosse imediatamente após a aplicação (*muito raramente*)
	Cipionato de testosterona (Deposteron®)	200 mg IM, a cada 2 a 3 semanas; raros pacientes precisarão de 100 mg IM a cada 7 dias	Na metade do intervalo entre as injeções	Eficaz; facilidade de aplicação; baixo custo	Desvantagens similares às do enantato de testosterona
	Fenilpropionato + isocaproato + propionato + decanoato de testosterona (Durateston®)	250 mg IM, a cada 2 a 3 semanas; raros pacientes precisarão de 125 mg IM a cada 7 dias	Na metade do intervalo entre as injeções	Eficaz; facilidade de aplicação; baixo custo	Desvantagens similares às do cipionato de testosterona

	Undecanoato (undecilato) de testosterona (Nebido®, Hormus®)	1.000 mg IM inicialmente, seguidos de 1.000 mg IM após 4 a 6 semanas; em seguida, 1.000 mg IM a cada 10 a 14 semanas	Antes de cada injeção (10 a 14 semanas)	Comodidade posológica; níveis estáveis de testosterona	Custo elevado; episódios de tosse imediatamente após a aplicação (*raramente*)
Subcutânea	Implantes de testosterona**	3 *pellets* de 200 mg, inseridos a cada 4 a 6 meses	Antes da aplicação do novo *pellet*	Intervalos de aplicação prolongados	Requer incisão cirúrgica; possibilidade de infecção; riscos de extrusão espontânea do *pellet* e fibrose
	Enantato de testosterona** (Striant®)**	50 a 100 mg, 1 vez/semana	Antes de cada injeção	Comodidade posológica; níveis estáveis de testosterona	–
Bucal	Testosterona (Striant®)**	30 mg, 2 vezes/dia	Antes da aplicação do comprimido	Corrige sintomas do hipogonadismo; propicia níveis fisiológicos de testosterona	Alteração do paladar; irritação da bochecha (10 a 15%); 2 aplicações diárias
Nasal	Testosterona (Natesto®)**	11 mg, 3 vezes/dia	–	Corrige sintomas do hipogonadismo; propicia níveis fisiológicos de testosterona	Possibilidade de reações adversas nasais (p. ex., nasofaringite, rinorreia, epistaxe, desconforto nasal e formação de crostas); absorção diminuída por rinite alérgica; 2 a 3 aplicações diárias

DHT: di-hidrotestosterona; TT: testosterona total; VO: via oral; IM: via intramuscular. *Visando ao ajuste da dose ou do intervalo de aplicação. **Não disponíveis no Brasil em 2020. Adaptado de Bhasin et al., 2018.[12]

■ *Preparações intramusculares*

No nosso país, estão disponíveis três medicamentos para uso intramuscular: Durateston®(mistura de 4 ésteres de testosterona, *propionato*, *fenilpropionato*, *isocaproato* e *decanoato* – ampola de 1 m ℓ contendo 250 mg/m ℓ), Deposteron® (*cipionato* de testosterona – ampola de 1 m ℓ contendo 200 mg/m ℓ) e Nebido®/Hormus® (*undecilato* ou *undecanoato de testosterona* – ampola de 4 mℓ com 1.000 mg [250 mg/mℓ]). Em outros países, há também o *enantato de testosterona*, com perfil farmacológico semelhante ao do cipionato de testosterona.[12,16]

Após a aplicação de Durateston®, Deposteron® ou enantato de testosterona, os níveis séricos de testosterona aumentam rapidamente, no prazo de 24 horas, para o limite superior da normalidade, ou mesmo para valores suprafisiológicos, alcançando um pico após 4 a 5 dias. Depois, declinam gradativamente para valores basais, geralmente em 10 a 14 dias. Essa oscilação em altos e baixos na concentração sérica da testosterona reflete-se proporcionalmente nos pacientes em relação a libido, atividade sexual, humor e nível de energia (efeito "montanha-russa").[4,8,12,16]

As doses recomendadas são de 125 a 250 mg de Durateston® e 100 a 200 mg de Deposteron®a cada 2 a 3 semanas, mas é necessário individualizá-las. Assim, alguns pacientes podem, por exemplo, necessitar de 200 mg de Deposteron® a cada 21 dias, 200 mg a cada 10 dias ou, mesmo, 100 mg semanais.[4,16]

O undecanoato de testosterona (Nebido®, Hormus®) é uma preparação de longa duração que é administrada na dose de 1.000 mg a cada 10 a 14 semanas (a cada 6 semanas, nas duas primeiras aplicações).[19] Tem como principais vantagens níveis mais estáveis de testosterona, sem grandes oscilações, e maior comodidade para os pacientes.[16,19] Custo elevado e, raramente, episódios de tosse imediatamente após a aplicação são seus principais inconvenientes.[12]

Eventualmente, são relatadas, pelos pacientes, queixas quanto a reações no local das injeções das preparações intramusculares (dor, equimose, edema, furunculose etc.).[4,16]

Aumentos de Hb e hematócrito são frequentes durante a TRT.[18] Eritrocitose, geralmente descrita como valor de hematócrito > 50 a 52%, é mais frequente com as preparações intramusculares de curta ação (que resultam em níveis séricos de testosterona suprafisiológicos), podendo atingir taxas de 40%.[18,20] As formulações com testosterona em concentrações séricas estáveis (*pellets*, pastilhas, géis e adesivos transdérmicos e undecanoato de testosterona de liberação prolongada) promovem baixa incidência de eritrocitose, dependente da dose e do nível sérico de testosterona e independente da duração da terapia.[20,21]A relação das formulações individuais com testosterona e os efeitos associados em seus níveis médios e na incidência de eritrocitose está resumida no Quadro 47.2. Os mecanismos da eritrocitose nesses casos não estão plenamente compreendidos, mas parecem envolver estímulo direto por di-hidrotestosterona e estradiol (oriundo da conversão pela aromatase), bem como alteração no *setpoint* da eritropoetina.[20]

■ *Testosterona por via subcutânea*

Uma preparação de enantato de testosterona para aplicação subcutânea 1 vez/semana (Xyosted®) foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em outubro de 2018. Em estudo recentemente publicado com 150 pacientes, 92,7% atingiram valores satisfatórios de testosterona total (TT) (média ± desvio padrão [DP], 553,3 ± 127,29 ng/dℓ) na 12ª semana do estudo. A medicação foi bem tolerada, mas 20% dos pacientes abandonaram o estudo, devido, sobretudo, à elevação do hematócrito, à hipertensão e ao aumento do antígeno prostático específico (PSA).[22]

■ *Preparações transdérmicas*

No Brasil, a testosterona transdérmica atualmente é comercializada na forma de gel a 1% (Androgel®). No passado recente, havia também uma solução a 2% para aplicação na axila (Axeron®). Tais preparações têm como principal inconveniente a potencial transferência da testosterona para parceiros ou crianças. Em outros países, dispõe-se também de adesivos para aplicação em área não genital (Testoderm TTS® e Androderm®).[12,16]

A dose inicial recomendada para o Androgel® é de 5 g de gel (ou seja, 50 mg de testosterona) aplicada 1 vez/dia aproximadamente no mesmo horário, preferencialmente na parte da manhã. Essa dose pode posteriormente ser ajustada, se necessário (na dependência da resposta clínica e laboratorial de cada paciente), para 2,5 ou até 10 g/dia (em cerca de 25% dos casos).[23] O ajuste da posologia deve ser realizado por incrementos de 2,5 g de gel em etapas. O gel deve ser administrado pelo próprio paciente, em pele limpa, seca e saudável sobre os ombros ou ambos os braços ou o abdome. Deve-se deixar secar por pelo menos 3 a 5 minutos antes de se vestir. Recomenda-se também aos pacientes esperarem pelo menos 6 horas entre a aplicação de gel e o banho ou a prática de natação.[23] Em estudos comparativos, a testosterona em gel mostrou-se superior aos adesivos de testosterona em termos de níveis séricos de testosterona alcançados, bem como no que se refere a aumento da massa magra e redução da massa corporal gorda.[24,25]

Reações cutâneas no local de aplicação dos adesivos não escrotais ocorrem, em geral, em 5 a 10% dos pacientes, mas, em alguns estudos, essa frequência chegou a 66% (5 a 10% descontinuam o tratamento).[4,6,16] Entre elas estão eritema,

prurido, endurecimento e, mais raramente, formação de bolhas. Pré-tratamento com creme de triancinolona a 0,1% no local da aplicação reduz o risco de irritação, sem afetar a absorção da testosterona.[4] A formulação de testosterona em gel causa menos reações cutâneas do que os adesivos (5%).[4,16]

Quadro 47.2 Formulações com testosterona (T) e frequência de eritrocitose.

Formulação	Dose	N	Taxa de eritrocitose (Htco > 50%)	Níveis médios de T
Enantato e cipionato (T de curta ação IM)	100 a 200 mg IM a cada 7 dias	57	66,7%	306 ± 164
Undecanoato de T (T de liberação estendida IM)	1 g a cada 6 semanas (3 vezes); depois, 1 g a cada 9 semanas	347	7%	467 ± 32
T em gel a 1,62%	50 a 100 mg/dia	47	12,8%	300 ± 89
Undecanoato de T oral	N/D	1.343	0,003% (Htco > 52%)	N/D
Pellets de T	75 mg de T cristalina/*pellet* (10 a 14 *pellets* implantados a cada 3 a 6 meses)	74	35,1%	268 ± 167

Htco: hematócrito. N/D: não disponível. Adaptado de Ohlander et al., 2018.[20]

■ *Testosterona por via bucal*

Nos EUA e na Europa, encontra-se disponível um sistema mucoadesivo bucal, similar a um comprimido, que contém 30 mg de testosterona (Striant®). Esse método foi elaborado para que o medicamento aderisse à bochecha e propiciasse a liberação sistêmica contínua de testosterona. Deve ser colocado em uma posição confortável logo acima do dente incisivo, 2 vezes/dia (pela manhã e à noite). Em estudos de curta duração, mostrou-se equivalente à testosterona em gel[27] e superior aos adesivos na obtenção de níveis normais de testosterona.[28]

O uso do Striant® pode promover o surgimento de efeitos irritativos da mucosa bucal, estomatite, dor de dente, alteração do paladar etc.[16,26] Entretanto, a taxa de interrupção do tratamento em estudos de fase III foi < 4%.[27,28] Um outro inconveniente é a necessidade de duas aplicações diárias.[12]

■ *Implantes*

São utilizados há mais de quatro décadas em alguns países. Quando aplicados sob a pele por meio de uma incisão, três *pellets* de 200 mg ou seis *pellets* de 100 mg propiciam níveis normais de testosterona, assim como concentrações fisiológicas de estradiol e di-hidrotestosterona (DHT), por 4 a 6 meses.[4,16] Devido à necessidade de incisão na pele e ao risco de eventual extrusão espontânea dos *pellets*, essa formulação é raramente utilizada nos EUA. Entretanto, é bastante empregada na Europa e na Austrália.[16] Embora os implantes sejam utilizados em alguns centros brasileiros, ainda não foram comercializados em nosso meio.

■ *Testosterona por via nasal*

Em maio de 2014, a FDA aprovou a primeira aplicação de testosterona por via nasal (Natesto®), na forma de gel, a ser aplicada 3 vezes/dia (5,5 mg em cada narina), totalizando 33 mg/dia. Cada acionamento da bomba aplicadora fornece 5,5 mg de testosterona.[29]

O uso do Natesto® em 306 homens hipogonádicos, 2 a 3 vezes/dia (22 a 33 mg/dia), mostrou-se seguro e eficaz, em estudo de fase III. De fato, no 90º dia de tratamento, 90% dos pacientes que usavam 33 mg/dia tinham níveis médios de

testosterona com variação normal (300 a 1.050 ng/dℓ).[30]

O uso de testosterona por via nasal tem como vantagens principais a fácil aplicação e o fato de não implicar risco de transferência do medicamento para a parceira, como pode eventualmente ocorrer com as preparações transdérmicas e com a testosterona por via bucal. No entanto, a necessidade de 2 a 3 aplicações diárias é certamente um fator limitante. Ademais, reações nasais adversas podem ocorrer e, em pacientes com rinite alérgica sintomática, observa-se queda de 21 a 24% nos níveis de testosterona.[12,29,30]

Indicação

Nos últimos 4 anos (2017 a 2020), foram publicadas diretrizes sobre o diagnóstico e o manuseio da DT em homens por 4 importantes sociedades médicas: Endocrine Society (ES) em 2018,[12]British Society of Sexual Medicine (BSSM) em 2017,[13] American Urological Association (AUA) em 2018[14] e European Association of Urology (EAU) em 2018.[15] Nessas diretrizes existem, contudo, divergências no tocante ao ponto de corte para o diagnóstico da DT e para o início da TRT, bem como no que diz respeito às indicações e contraindicações para o uso da mesma, além de diferenças nas metas dos níveis de testosterona durante o tratamento (Quadro 47.3).[12-15]

De acordo com as citadas diretrizes, é indicada TRT em pacientes sintomáticos que, em pelo menos 2 ocasiões, apresentem valores de TT < 264 ng/dℓ (ES),[12] < 300 ng/dℓ (AUA),[14] ou < 231 ng/dℓ (BSSM e EAU).[13,15] A BSSM também recomenda um teste terapêutico, de pelo menos 6 meses, com manutenção ou não da TRT, na dependência da resposta clinicolaboratorial, nos pacientes sintomáticos com TT persistentemente entre 231 e 346 ng/dℓ (8 e 12 nmol/dℓ).[13] Adicionalmente, a ES recomenda tratar os pacientes sintomáticos com TT normal, mas testosterona livre (TL) baixa.[12] A BSSM também recomenda tratamento se TL < 6,5 ng/dℓ (225 pmol/ℓ) em pacientes sintomáticos.[13]

Segundo a diretriz da ES, a dosagem da TL impõe-se diante de situações que potencialmente alterem a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), reduzindo (p. ex., obesidade, DM2, síndrome nefrótica, hipotireoidismo, uso de glicocorticoides ou andrógenos, acromegalia etc.) ou elevando (p. ex., hipertireoidismo, uso de estrogênios, uso de alguns anticonvulsivantes, cirrose e hepatite, envelhecimento etc.) seus níveis séricos, bem como em indivíduos com valores limítrofes da TT (p. ex., entre 200 e 400 ng/dℓ).[12]

O ponto de corte para TT de 264 ng/dℓ proposto pela ES é baseado em recente projeto que desenvolveu valores de referência harmonizados, com base em dados de quatro grandes coortes dos EUA e da Europa.[31] Em homens saudáveis sem obesidade, na faixa etária de 19 a 39 anos, os valores harmonizados dos percentis 2,5; 5; 50; 95 e 97,5 de TT foram respectivamente: 264; 303; 531; 852 e 916 ng/dℓ.[32] Quando também computados os homens com obesidade no mesmo grupo etário, o valor correspondente ao percentil 2,5 foi 229 ng/dℓ.[31] Portanto, um valor similar ao proposto pela BSSM para definir deficiência de testosterona.[13]

Nossa conduta, respaldada pelo recomendado pelas diretrizes da BSSM[13] e da ES,[12] tem sido prescrever a TRT para homens com sintomas na esfera sexual (p. ex., disfunção erétil, diminuição da libido e/ou infertilidade) que, em pelo menos duas ocasiões, apresentem-se com níveis de TT < 264 ng/mℓ (9,2 nmol/ℓ) ou TL < 6,5 ng/dℓ (225 pmol/ℓ).

Benefícios

O principal objetivo da TRT é atingir os níveis terapêuticos de testosterona e proporcionar alívio de sintomas ou sinais. Em estudos, pacientes com baixo nível de testosterona demonstraram melhoras estatisticamente significativas em função erétil, libido, anemia, densidade mineral óssea, massa corporal magra e sintomas depressivos.[1,4,12] As evidências de benefício significativo da TRT são menos conclusivas no tocante a controle glicêmico, perfil lipídico, função cognitiva, energia, fadiga e qualidade de vida.[12] No entanto, apesar da ausência de comprovações definitivas, os pacientes com esses sintomas devem ser alertados sobre a possibilidade de melhora com a TRT.[12] Efeitos benéficos adicionais da TRT em hipogonádicos incluem o desenvolvimento ou a manutenção das características sexuais secundárias.[1,4]

Em alguns estudos, foi relatada redução no risco de eventos CV e na mortalidade em razão desses eventos e por todas as causas com a TRT.[32,33] Em contrapartida, em outros estudos, a TRT teve efeito neutro ou, mesmo, deletério (sobretudo em pacientes com idade ≥ 65 anos) no risco CV (ver adiante).[34,35]

Riscos

■ *Doença prostática*

Os andrógenos, por intermédio da DHT, sabidamente facilitam o desenvolvimento de hiperplasia prostática benigna (HPB) e potencialmente estimulam o crescimento de CaP preexistente, doenças comuns em homens de meia-idade ou naqueles mais velhos.[4,6] Em geral, a terapia antiandrogênica é usada para tratar tais condições, mas sua reposição como potencial indutor de doença prostática em homens adultos ainda é controversa.[12,36-38] De fato, não existem dados que indiquem que TRT esteja

associada a risco aumentado de CaP.[36-39] Ademais, a maioria dos estudos não mostrou qualquer alteração significativa nos níveis do antígeno específico prostático (PSA) ou no tamanho da próstata durante a TRT.[36,38] Entretanto, CaP ainda é classicamente considerado como contraindicação à TRT.[12-15]

Quadro 47.3 Diretrizes para o diagnóstico e o manejo da deficiência de testosterona (T).

Tópico	BSSM (2017)[13]	EAU (2016)[15]	AUA (2018)[14]	ES (2018)[12]
Cut-off para TT baixa	< 231 ng/dℓ (< 8 nmol/ℓ)	< 231 ng/dℓ (< 8 nmol/ℓ)	< 300 ng/dℓ (< 10,4 nmol/ℓ)	< 264 ng/dℓ (< 9,2 nmol/ℓ)
Critérios para TRT	TT < 231 ng/dℓ (< 8 nmol/ℓ) TL < 6,5 ng/dℓ (225 pmol/ℓ) com sintomas Teste terapêutico (≥ 6 meses), se TT entre 231 e 346 ng/dℓ (8 e 12 nmol/ℓ)	TT < 231 ng/dℓ (< 8 nmol/ℓ)	< 300 ng/dℓ (< 10,4 nmol/ℓ)	TT < 264 ng/dℓ (< 9,2 nmol/l) TL baixa, mesmo se TT normal
Metas de T durante a TRT	433 a 865 ng/dℓ (15 a 30 nmol/ℓ)	Valores intermediários do intervalo de referência	450 a 600 ng/dℓ (15,6 a 20,8 nmol/ℓ)	350 a 600 ng/dℓ (14,1 a 24,5 nmol/ℓ)
Contraindicações à TRT	Desejo de procriar a curto prazo CaP localmente avançado ou metastático IC classe IV da NYHA Htco > 54% Câncer de mama AOS grave não tratada LUTS graves (IPSS >19)	Desejo de procriar a curto prazo CaP localmente avançado ou metastático IC classe IV da NYHA Htco > 54% Câncer de mama Nenhuma melhora, apesar de adequada TRT	Evento cardiovascular nos últimos 3 a 6 meses Nenhuma melhora, apesar de adequada TRT	Desejo de procriar a curto prazo História de CaP Pacientes sem adequada avaliação urológica com nódulo ou endurecimento prostático palpável; PSA > 4 ng/ml (> 3 ng/ml em pacientes de alto risco) IC descontrolada; IAM ou AVC nos últimos 6 meses Htco > 48%, trombofilia CaP Câncer de mama AOS grave não tratada

				LUTS graves (IPSS > 19)
Acompanhamento	T: 3, 6 e 12 meses; depois, anualmente Htco: 3, 6 e 12 meses; depois, anualmente PSA: 3, 6 e 12 meses; depois, anualmente	T: 3, 6 e 12 meses; depois, anualmente Htco: 3, 6 e 12 meses; depois, anualmente PSA: 3, 6 e 12 meses; depois, anualmente	T: a cada 6 a 12 meses	T: 3 a 6 meses e 12 meses; depois, anualmente PSA: 3 a 12 meses; depois seguir as diretrizes de rastreamento para próstata Consulta com urologista, se PSA > 1,4 ng/mℓ acima do basal, PSA > 4 ng/mℓ ou EDR anormal nos primeiros 12 meses da TRT
Uso de TRT em pacientes com CaP	*Recomendada TRT*: CaP localizado tratado, sem doença ativa e baixo risco de recorrência *Contraindicada TRT*: CaP metastático; CaP localmente avançado	*Recomendada TRT*: CaP localizado tratado, sem doença ativa e BRR; pacientes com BRR submetidos a braquiterapia ou radioterapia externa *Contraindicada TRT*: CaP metastático; CaP localmente avançado	TRT pode ser usada de acordo com a avaliação de cada caso	Não recomendado
DCV	Insuficientes evidências associando TRT e risco cardiovascular *Contraindicada TRT*: IC classe IV da NYHA; Htco > 54%	Insuficientes evidências associando TRT e risco cardiovascular *Contraindicada TRT*: IC classe IV da NYHA; Htco > 54%	T baixa aumenta risco de DCV *Contraindicada TRT*: DCV nos nos últimos 3 a 6 meses; Htco > 54%	Insuficientes evidências associando TRT e risco cardiovascular *Contraindicada TRT*: IAM ou AVC nos últimos 6 meses; Htco > 48%

AVC: acidente vascular cerebral; AOS: apneia obstrutiva do sono; AUA: American Urological Association; BRR: baixo risco de recorrência; BSSM: British Society for Sexual Medicine; CaP: câncer de próstata; DCV: doença cardiovascular; EAU: European Association of Urology; EDR: exame digital retal; ES: Endocrine Society; Htco: hematócrito; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; IPSS: escore internacional de sintomas prostáticos; NYHA: New York Heart Association; LUTS: sintomas do trato urinário inferior; PRL: prolactina; PSA: antígeno prostático específico; T: testosterona; TL: testosterona livre; TRT: terapia de reposição de testosterona; TT: testosterona total. Adaptado de Bhasin et al., 2018;[12] Hackett et al., 2017;[13] Mulhall et al., 2018;[14] Dohle et al., 2016.[15]

A crença de que níveis mais elevados de testosterona aumentam o risco de CaP faz parte da sabedoria médica convencional. Ela é derivada, sobretudo, da bem documentada regressão do CaP após a castração cirúrgica ou farmacológica.[40] Todavia, não há evidências científicas que apoiem o conceito de que níveis mais elevados de testosterona estejam associados a risco aumentado de CaP.[36-38] Além disso, homens com hipogonadismo têm taxas substanciais de CaP em biopsias da próstata, o que sugere que baixos níveis de testosterona não têm efeito protetor contra o desenvolvimento do CaP.[38,39] Da mesma forma, a ocorrência de CaP é mais prevalente em idosos, quando os níveis hormonais estão mais baixos.[38] Nesse sentido, tem-se especulado que níveis séricos baixos de testosterona poderiam aumentar o risco de CaP ou do surgimento de tumores mais agressivos.[38]

Mais recentemente tem havido um número crescente de relatos de casos de pacientes hipogonádicos com história de CaP, nos quais a TRT não implicou elevação do PSA nem recorrência tumoral.[38,41] Nesse contexto, as diretrizes da BSSM[13] e EAU[15] contraindicam a TRT em pacientes CaP metastático ou localmente avançado. Contudo, recomendam que se considere a TRT, sob estrito monitoramento, para indivíduos com importantes sinais e sintomas de hipogonadismo e baixo risco de recorrência (escore de Gleason < 8, estágios 1 e 2 e PSA pré-operatório < 10 ng/mℓ), 12 meses após cura clínica e bioquímica do CaP, obtida com prostatectomia radical.[13,15] Em contraste, as diretrizes da Endocrine Society argumentam que a ausência de dados de estudos controlados e randomizados impede uma recomendação geral.[12]

■ *Doença cardiovascular*

Na maioria dos estudos, não se constatou que a TRT aumente o risco CV.[42] No entanto, isto ficou particularmente evidenciado em dois estudos que avaliaram pacientes com 65 anos de idade ou mais.[43,44] Curiosamente, os eventos CV já se manifestaram nos primeiros 90 dias de tratamento, sugerindo um mecanismo agudo. Além disso, no estudo TOM,[43] a dose inicial utilizada do gel de testosterona foi 2 vezes maior do que a geralmente empregada na prática clínica diária (100 mg/dia, em vez de 50 mg/dia), e os pacientes, na sua maioria, apresentavam condições que implicavam risco CV aumentado, como diabetes melito (cerca de 25%), obesidade (cerca de 50%), hipertensão (> 80%) ou doença cardiovascular (DCV) prévia (cerca de 50%). Em contraste, nos sete Estudos Testosterona (TTrials), que também envolveram pacientes com idade ≥ 65 anos, não se observou aumento no risco CV.[45]

Em uma recente revisão sistemática e metanálise de 45 estudos clínicos (n = 5.328), a TRT associou-se a risco significativamente aumentado de eventos CV apenas em homens com idade ≥ 65 anos (risco relativo [RR]: 2,90; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,35 a 6,21; p = 0,006). Contudo, a maioria dos estudos era de baixa a média qualidade, sem poder suficiente para avaliar eventos CV.[46] Em metanálise de todos os estudos controlados e randomizados relacionados a TRT e risco CV, Corona et al.[47] concluíram que as evidências disponíveis não apoiam uma relação causal entre a suplementação de testosterona e eventos adversos CV. As atuais diretrizes estabeleceram que as evidências atuais associando TRT e risco de doença CV são insuficientes.[12-15] O estudo TRAVERSE foi iniciado em 2018 e desenhado para ter poder de avaliar risco CV, comparando testosterona em gel e placebo em gel. Estima-se que seus resultados sejam publicados em uma década.

No Quadro 47.4 estão resumidos os principais riscos e benefícios da TRT.

Contraindicações

Segundo as atuais diretrizes da Endocrine Society, publicadas em 2018, não se recomenda a reposição de testosterona em algumas condições:

- Câncer de mama ou próstata (cujo crescimento pode ser estimulado pela TRT)
- Eritrocitose (hematócrito > 54%)
- Hematócrito > 48% ou > 50% em indivíduos que vivem em altitudes elevadas (devido ao risco aumentado de desenvolvimento de eritrocitose durante a TRT)
- Pacientes sem avaliação urológica adicional que apresentem nódulo ou endurecimento palpável na próstata, ou PSA > 4 ng/mℓ (> 3 ng/mℓ em indivíduos com alto risco para CaP, como negros ou homens com parentes de primeiro grau com história dessa doença)

- HPB com sintomas do trato urinário inferior intensos (valor do escore internacional de sintomas prostáticos [IPSS] > 19).[12]

Quadro 47.4 Riscos e benefícios da terapia androgênica.

Benefícios
• Desenvolvimento ou manutenção das características sexuais secundárias
• Melhora da libido e da função sexual
• Aumento de massa e força musculares
• Aumento da densidade mineral óssea
• Diminuição da gordura corporal e visceral
• Melhora do humor
• Efeito nas funções cognitivas (?)
• Efeito na qualidade de vida (?)
Riscos
• Retenção de líquidos
• Aumento da hemoglobina e do hematócrito (eritrocitose)
• Ginecomastia
• Acne/pele oleosa
• Diminuição do HDL-colesterol
• Aumento do risco cardiovascular (?)
• Apneia obstrutiva do sono (agravamento ou precipitação)
• Doenças prostáticas
• Hiperplasia prostática benigna
• Carcinoma de próstata (?)
• Comportamento agressivo (?)

Adaptado de Bhasin et al., 2018;[12] Rhoden e Morgentaler, 2004.[18]

Tampouco se recomenda a TRT a indivíduos que desejem procriar a curto prazo, bem como naqueles com apneia obstrutiva do sono grave não tratada e insuficiência cardíaca grave não controlada (Quadro 47.5).[12]

Antes de se iniciar a TRT androgênica, devem-se, portanto, investigar apneia do sono, história pessoal ou familiar de CaP e sintomas de hipertrofia prostática benigna. Uma avaliação laboratorial essencial contempla determinações de Hb, hematócrito e do PSA (a partir dos 40 anos de idade). Deve ser realizado também exame prostático digital a partir dessa idade. Antes da introdução da TRT, o paciente deve ser avaliado pelo urologista, caso sejam detectadas anormalidades na próstata ao toque retal ou nos níveis de PSA.[1,3,10,12]

Monitoramento

A medida da testosterona sérica é a melhor maneira de monitorar se a dose da testosterona e/ou o intervalo de administração estão adequados. A informação dos pacientes concernente à melhora dos sintomas também é útil. De modo geral, os níveis recomendados pelas diversas sociedades médicas são distintos,[12-15] sendo de 350 a 600 ng/dℓ (14,1 a 24,5 nmol/ℓ) na diretriz da ES.[12] A época ideal para essa dosagem varia com formulação de testosterona utilizada (ver Quadro 47.1). Por exemplo, nos pacientes tratados com Durateston®, enantato ou cipionato de testosterona, essa avaliação deve ser realizada na

metade do intervalo de aplicação (após 7 a 10 dias). No caso do undecanoato de testosterona (Nebido®), a avaliação deve ser feita antes da nova aplicação do fármaco.[4] Se os níveis de TT estiverem abaixo ou acima do alvo, o intervalo de aplicação deve ser reajustado. Alternativamente pode-se modificar a dose da medicação (p. ex., 100 mg de cipionato de testosterona semanalmente, em vez de 200 mg a cada 15 dias). Muitas vezes, a própria resposta clínica do paciente pode servir de indício da necessidade de modificação da frequência das injeções ou da dose. No caso de fármacos de administração diária (formulações oral, transdérmica, bucal ou nasal), pode-se apenas aumentar ou diminuir sua dose.[1-5]

Quadro 47.5 Contraindicações para terapia de reposição de testosterona segundo as diretrizes da Endocrine Society.

Condições com risco muito alto de desfechos adversos
• Câncer de próstata metastático
• Câncer de próstata localmente avançado
• Câncer de mama
Condições com risco moderado a alto de desfechos adversos
• Pacientes sem avaliação urológica adicional que apresentem:
◦ Nódulo ou endurecimento na próstata
◦ PSA > 4 ng/mℓ (> 3 ng/mℓ em indivíduos com alto risco para câncer de próstata)*
• Hematócrito > 48% (> 50% em homens vivendo em elevada altitude)**
• Apneia obstrutiva do sono grave não tratada
• Hiperplasia prostática benigna muito sintomática (IPSS > 19)
• Insuficiência cardíaca congestiva grave não controlada

*Negros e homens com história de câncer de próstata em parentes de 1º grau. **Hematócrito > 54%, segundo as diretrizes da British Society for Sexual Medicine,[13] American Urological Association,[14] e European Association of Urology.[15] Adaptado de Bhasin et al., 2018.[12]

O Quadro 47.6 mostra os demais parâmetros a serem monitorados durante a TRT, como a dosagem de PSA e o hematócrito.

Escolha da preparação

As preparações mais utilizadas são as de aplicação intramuscular (IM) ou transdérmica (adesivos e gel). Entre as primeiras, o undecilato de testosterona (Nebido®) tem a vantagem de possibilitar maior comodidade posológica (administração a cada 10 a 14 semanas), menor oscilação nos níveis séricos de testosterona e, portanto, resposta terapêutica mais estável e mais satisfatória. Contudo, seu custo é mais elevado do que o do Durateston® e do Deposteron®, o que dificulta seu uso em populações de menor poder aquisitivo. Nesses casos, uma alternativa prática para diminuir as grandes oscilações nos níveis de testosterona é usar "metade da dose" do Durateston® ou do Deposteron® a intervalos mais curtos (a cada 8 a 10 dias).[4,16] Outro inconveniente do Durateston® ou do Deposteron® é o maior risco de eritrocitose.[20]

As preparações transdérmicas apresentam como maior atrativo o fato de possibilitarem níveis séricos de testosterona mais estáveis, evitando-se, assim, as oscilações de humor, libido e função sexual, comuns em caso de uso de Durateston® e Deposteron®. Entre os maiores inconvenientes, além do preço elevado, estão eventuais reações alérgicas cutâneas (bem mais comuns com os adesivos do que com a solução tópica e, menos ainda, com o gel) e a necessidade da aplicação diária. A possibilidade de transferência de testosterona para terceiros (p. ex., parceiros sexuais ou filhos) é outro inconveniente do gel e da solução axilar de testosterona.[1,4,16] A despeito da eficácia e da tolerabilidade satisfatórias da testosterona bucal (Striant®) e nasal (Natesto®), a necessidade de 2 a 3 aplicações diárias é, sem dúvida, um fator limitante para seu uso. O undecanoato de testosterona oral também é atrativo pela boa tolerabilidade, mas requer 2 tomadas diárias. Como aparenta ser menos eficaz em termos de alcance das metas desejadas para os níveis circulantes de testosterona,[17] ele estaria mais bem indicado para os pacientes com hipogonadismo menos intenso ou aqueles que recusem ou sejam intolerantes às preparações intramusculares ou transdérmicas.[47]

Em 2020, somente as preparações transdérmicas em gel e aquelas para uso intramuscular encontram-se disponíveis no Brasil. Para o início do tratamento, é recomendável a utilização de um fármaco de curta duração (p. ex., as formulações transdérmicas, nasal ou oral) para se avaliar a tolerabilidade do paciente à TRT.

Quadro 47.6 Métodos para o monitoramento da terapia de reposição de testosterona (TRT), segundo as diretrizes da Endocrine Society.

Saúde geral
• Avaliar eficácia e efeitos adversos aos 3 e 6 meses após o início do tratamento, e depois anualmente, se o paciente estiver estável
Níveis de testosterona
• Ajustar a dose para manter as concentrações de testosterona no soro em meados da variação normal (de acordo com a referência do laboratório local)
Exame digital retal
• Não existem dados disponíveis sobre os benefícios em homens saudáveis com idade < 40 anos
• Realizar no início do estudo em homens com idades entre 40 e 49 anos que sejam negros ou que tenham parentes de 1º grau com câncer de próstata ou níveis basais de PSA > 0,6 ng/mℓ
• Realizar na linha de base em todos os homens com idade > 50 anos
• Repetir 3 a 6 meses após o início do tratamento e depois anualmente; interromper a terapia, se forem detectados nódulos ou endurecimento prostáticos
Níveis de PSA
• Verificar, antes do início da TRT, em todos os homens com idade > 40 anos
• Avaliar com 3 a 12 meses após o início do tratamento e depois anualmente
• Encaminhar ao urologista, diante de aumento do PSA > 1,4 ng/mℓ, PSA > 4 ng/mℓ ou exame digital retal anormal nos primeiros 12 meses da TRT
Sintomas graves do trato urinário inferior
• Descontinuar a TRT, se houver sintomas graves (escore internacional de sintomas prostáticos [IPSS] > 19)
Hematócrito
• Verificar, antes do início da TRT, para excluir diagnóstico de apneia obstrutiva do sono, hipoxemia e distúrbios hematológicos
• Verificar 3 a 6 meses após o início do tratamento e depois anualmente
• Interromper a TRT, se hematócrito > 54%; se o valor voltar ao normal, o tratamento pode ser recomeçado em uma dose mais baixa
• Em casos selecionados, flebotomia terapêutica pode ser considerada
Apneia obstrutiva do sono
• Pesquisar sintomas de apneia obstrutiva do sono (roncos noturnos, sonolência diurna etc.)
Densidade óssea

- Antes de iniciar TRT, solicitar densitometria óssea, se indicado (fratura após traumatismo mínimo, osteoporose, perda de altura etc.), e repetir a cada 1 a 2 anos

PSA: antígeno específico prostático. Adaptado de Bhasin et al., 2018.[12]

TRT em idosos

Embora o paciente idoso com hipogonadismo de causa conhecida (central ou testicular) deva receber TRT como qualquer outro paciente, ainda não há evidências de benefícios com o tratamento naqueles indivíduos idosos com hipogonadismo de causa desconhecida, nos quais a queda dos níveis séricos de testosterona seja atribuída apenas à idade (hipogonadismo de início tardio).[48,49]

De qualquer modo, a TRT só deve ser iniciada naqueles idosos que apresentam sintomas de hipogonadismo associados à inequívoca e persistente redução sérica dos níveis de testosterona, desde que os possíveis riscos e benefícios sejam discutidos com o paciente.[48-50] Tem-se sugerido um ponto de corte da testosterona sérica < 200 ng/dℓ, para se indicar a TRT nesses casos.[48]

Considerando a maior prevalência de doença prostática nessa população, a próstata do paciente deve ser previamente avaliada, contraindicando a TRT nos casos que se detecte um nódulo prostático ou que o PSA esteja > 4 ng/mℓ ou > 3 ng/mℓ nos pacientes com alto risco para CaP.[48]

Como forma de diminuir os riscos da TRT em idosos, alguns especialistas têm sugerido que os níveis séricos de testosterona, após início da terapia, sejam mantidos entre 300 e 400 ng/dℓ.[48,49] Além disso, as preparações transdérmicas têm sido apontadas como primeira escolha nessa faixa etária, considerando a mais rápida descontinuação nos casos de efeitos adversos.[49]Adicionalmente Layton et al.[51] demonstraram maior ocorrência de eventos CV com as preparações injetáveis, quando comparadas às transdérmicas.

Não se sabe ainda, no entanto, o real efeito da TRT no risco CV de pacientes idosos.[49,50] Os dados são controversos, de forma que não é possível ainda afirmar se a TRT é ou não segura do ponto de vista CV. Da mesma forma, ainda é incerto se a TRT aumentaria os riscos de CaP e apneia obstrutiva do sono nesta população.[49]

Em relação à saúde óssea, a TRT tem demonstrado, em duas metanálises,[52,53] efeito positivo na densidade mineral óssea, embora os dados ainda sejam insuficientes para determinar o efeito sobre o risco de fraturas.[51] Do mesmo modo, tem-se observado efeito positivo na glicemia e na composição corporal, com redução da massa gorda e aumento da massa magra.[51] A função sexual dos indivíduos tratados também parece melhorar, embora esse efeito se perca, quando a TRT é realizada em indivíduos com níveis normais de testosterona,[51]corroborando os critérios de indicação citados anteriormente.

Outras indicações

A reposição androgênica também pode ser útil em indivíduos sem hipogonadismo, como, por exemplo, na microfalia, retardo puberal em meninos ou edema angioneurótico hereditário.[4,6] O emprego de testosterona como método anticoncepcional masculino também tem sido avaliado, mas sua eficácia ainda não ficou estabelecida por estudos controlados.[4,6,16]

TRT de curta duração pode também ser considerada para homens HIV-positivos com baixos níveis de testosterona e importante perda de peso (após a exclusão de outras causas de perda ponderal), visando induzir e manter ganho de peso e de massa magra.[12]

Um número excessivo e crescente de indivíduos (não somente atletas ou fisiculturistas, mas também jovens que frequentam academias) tem usado testosterona ou esteroides androgênicos anabolizantes, visando aumentar a massa e a força musculares. Essa prática não é recomendada devido a suas potenciais complicações, tais como hepatotoxicidade, atrofia testicular, azoospermia prolongada, infertilidade, infecção grave no local das injeções, ginecomastia e possível aumento no risco CV.[4,6,16]

OUTRAS FORMAS DE TERAPIA

Perda de peso e controle metabólico

Baixos níveis de testosterona têm sido descritos em cerca de dois terços dos homens obesos e em 25 a 40% daqueles com DM2.[54,55] A perda de peso com dieta e, sobretudo, com cirurgia bariátrica é capaz de reverter o hipogonadismo em até 80% dos casos em indivíduos obesos.[55,56] Também demonstrou-se que a melhora do controle glicêmico eleva os níveis de

testosterona.[54] Da mesma forma, a TRT tem um efeito benéfico no controle glicêmico em indivíduos com DM2 com hipogonadismo.[57]

Agonistas dopaminérgicos

Em pacientes com prolactinomas ou hiperprolactinemia idiopática, a terapia com agonistas dopaminérgicos normaliza ou reduz significativamente os níveis de prolactina, revertendo o hipogonadismo.[58]

Citrato de clomifeno

O citrato de clomifeno (CC) pode ser útil para pacientes jovens com hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) que desejem manter ou restaurar a fertilidade.[59] Também são úteis em pacientes com prolactinomas que persistam com níveis baixos de testosterona, a despeito da normalização ou redução marcante da prolactina durante o tratamento com agonistas dopaminérgicos.[60,61] Neste contexto, em dois estudos brasileiros, o uso de CC (50 mg/dia) por 8 semanas resultou em normalização da testosterona em cerca de 70% dos casos.[60,61] Não houve, contudo, benefício em pacientes com adenomas clinicamente não funcionantes.[62]Adicionalmente, CC tem grande eficácia no tratamento do hipogonadismo persistente relacionado ao uso de esteroides anabolizantes.[63] Para mais detalhes, ver Capítulo 48, *Relevância e Manejo do Hipogonadismo Induzido por Esteroides Anabolizantes*.

Em homens, o principal responsável pelo *feedback* negativo sobre a secreção de GnRH e gonadotrofinas é o estradiol.[2,3,6] Assim, a maior utilidade do CC são os casos de HH funcional, em virtude do seu efeito antiestrogênico, o que lhe permite desbloquear o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas.[2,6,60,61]

Alternativas ao CC são os inibidores de aromatase *anastrozol* e *letrozol*, bem como um de seus isômeros, o *enclomifeno*.[3,6]

GnRH e gonadotrofinas

Nos homens com hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) que desejem procriar, após a descontinuação da TRT, a obtenção de espermatogênese pode ser obtida pela terapia com gonadotrofinas (gonadotrofina coriônica humana, gonadotropina menopáusica humana ou hormônio foliculoestimulante (FSH) recombinante) ou administração de GnRH de forma pulsátil por bomba de infusão.[64-66]

Pacientes com HH pós-púbere geralmente respondem à terapia isolada com gonadotrofina coriônica humana (hCG), que atua como um análogo do hormônio luteinizante (LH) de ação prolongada, estimulando as células Leydig dos testículos a sintetizar e secretar testosterona.[66]A fertilidade é normalmente alcançada dentro de 3 a 9 meses.[5] Por outro lado, é improvável que homens com início pré-puberal de hipogonadismo respondam apenas à hCG, principalmente se o hipogonadismo for acompanhado por criptorquidia.[67] Esses pacientes geralmente requerem a combinação de hCG e FSH recombinante para obter um aumento adequado na contagem total de espermatozoides.[64-66]

A hCG (Pregnyl®) é administrada por via intramuscular ou, preferencialmente, por via subcutânea na coxa, na dose inicial de 3.000 a 5.000 UI por semana, dividida em pelo menos 2 injeções para garantir níveis séricos relativamente estáveis.[65] A concentração sérica de testosterona é medida a cada 1 a 2 meses e, se não estiver entre 400 e 800 ng/dℓ em 2 a 3 meses, a dose é aumentada conforme necessário.[66]

Se a contagem de espermatozoides não atingir 5 a 10 milhões/mℓ e/ou gravidez não ocorrer 6 meses após a testosterona sérica ser de 400 a 800 ng/dℓ, o FSH recombinante deve ser adicionado ao esquema com uma dose inicial de 75 a 150 UI em dias alternados (ou 3 vezes/semana); essa dose é ajustada para cima, se necessário, para atingir a concentração sérica de FSH na faixa fisiológica de 4 a 8 UI/ℓ.[65] Os principais preditores basais da indução bem-sucedida de espermatogênese incluem volume testicular anterior > 4 mℓ, níveis séricos de inibina B > 60 pg/mℓ e nenhuma história de criptorquidia.[65]

Uma análise de mais de 1.000 pacientes com HH congênito (HHC) tratados principalmente com terapia combinada de gonadotrofinas mostrou que a taxa geral de sucesso em termos de produção de espermatozoides variou de 64 a 95%.[63] Gestações bem-sucedidas foram relatadas em 16 a 57% das pacientes com HHC que desejavam fertilidade.[64]

Uma terapia alternativa às gonadotrofinas é a administração de GnRH de maneira pulsátil por meio de uma minibomba de infusão.[64-66] No entanto, essa modalidade de tratamento atualmente restringe-se a alguns centros acadêmicos de pesquisa em todo o mundo.[64,65]

Na série de Liu et al.,[68] 51% dos homens com hipogonadismo secundário e oligospermia tornaram-se férteis após tratamento com hCG (Pregnyl®), 1.500 a 2.000 UI, 3 vezes/semana, associada ao FSH (Pergonal®), 75 a 150 UI, 3 vezes/semana, por um período médio de 2 anos. O tempo mediano para reversão da azoospermia/oligospermia foi de 7,1 meses e de 28,2 meses para concepção.[68]

PERSPECTIVAS FUTURAS

Nas últimas duas décadas, uma nova família de moléculas não esteroides com seletividade e especificidade para os receptores androgênicos, denominadas *moduladores seletivos do receptor androgênico* (SARM), vem sendo desenvolvida e avaliada. Essa nova classe de fármacos desponta como bastante promissora, uma vez que propicia efeitos anabólicos (p. ex., sobre músculos e ossos), sem, contudo, exercer efeitos androgênicos deletérios em próstata, fígado ou perfil lipídico, o qual pode melhorar.[69,70] Atualmente, o composto mais estudado tem sido o *enobosarm*, particularmente como opção terapêutica na prevenção e no tratamento da sarcopenia e da caquexia induzidas pelo câncer.[71,72]

Resumo

Diferentes pontos de corte de níveis de testosterona total (TT) têm sido propostos pelas diretrizes de sociedades médicas para o diagnóstico do hipogonadismo masculino e para o início da terapia de reposição de testosterona (TRT): 300, 264 e 231 e ng/dℓ. Também tem-se recomendado tratar pacientes com níveis baixos de testosterona livre, mesmo que a TT esteja dentro da faixa de normalidade. Por outro lado, antes de se iniciar a TRT, deve-se atuar, sempre que possível, na causa subjacente do hipogonadismo, como hiperprolactinemia, hipercortisolismo endógeno ou exógeno, tumores hipofisários, obesidade, diabetes melito tipo 2 ou uso de esteroides anabolizantes. Deve-se, também, investigar eventuais contraindicações para TRT, como recentes eventos cardiovasculares, história de câncer de próstata ou mama, ertitrocitose, apneia obstrutiva do sono ou insuficiência cardíaca graves, PSA elevado etc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sigalos JT, Pastuszak AW, Khera M. Hypogonadism: therapeutic risks, benefits, and outcomes. Med Clin North Am. 2018; 102:361-72.
2. Thirumalai A, Berkseth KE, Amory JK. Treatment of hypogonadism: current and future therapies. F1000Res. 2017; 6:68.
3. Howard SR, Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:355-72.
4. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. Asian J Androl. 2015; 17:177-86.
5. Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Different medications for hypogonadotropic hypogonadism. Endocrin Dev. 2016; 30:60-78.
6. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet. 2014; 383:1250-63.
7. Vilar L, Freitas MC, Naves LA et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 2008; 31:436-44.
8. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult males. Endocr Pract. 2002; 8:439-65.
9. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male obesity-related secondary hypogonadism – pathophysiology, clinical implications and management. Eur Endocrinol. 2019; 15:83-90.
10. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. JAMA Intern Med. 2013; 173:1465.
11. Gan EH, Pattman S, Pearce S et al. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 79:564-70.
12. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1715-44.
13. Hackett G, Kirby M, Edwards D et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, with statements for UK practice. J Sex Med. 2017; 14:1504-23.
14. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. J Urol. 2018; 200:423-32.
15. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C et al. EAU guidelines on male hypogonadism. Disponível em: https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/. Acesso em: 08/11/2019.
16. Seftel A. Testosterone replacement therapy for male hypogonadism: part III. Pharmacologic and clinical profiles, monitoring, safety issues, and potential future agents. Int J Impot Res. 2007; 19:2-24.
17. Clarus Therapeutics. Jatenzo: a new oral testosterone replacement therapy for men. Disponível em: www.jatenzo.com.
18. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med. 2004; 350:482-92.
19. Morales A, Nieschlag E, Schubert M et al. Clinical experience with the new long-acting injectable testosterone undecanoate. Report on the educational symposium on the occasion of the 5th World Congress on the Aging Male, 9 to 12 February 2006, Salzburg, Austria. Aging Male. 2006; 9:221-7.
20. Ohlander SJ, Barghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis following testosterone therapy. Sex Med Rev. 2018; 6:77-85.
21. Jones SD Jr, Dukovac T, Sangkum P et al. Erythrocytosis and polycythemia secondary to testosterone replacement therapy in the aging male. Sex Med Rev. 2015; 3:101-12.
22. Kaminetsky J, Jaffe JS, Swerdloff RS. Pharmacokinetic profile of subcutaneous testosterone enanthate delivered via a novel, prefilled single-use autoinjector: a phase II study. Sex Med. 2015; 3:269-79.
23. Besins Healthcare. Androgel. Disponível em: www.besins-healthcare.com.br/besins-healthcare/2015/07/21/androgel.

24. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4500-10.
25. Wang C, Cunningham G, Dobs A et al. Long-term testosterone gel (Andro-Gel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2085-98.
26. Lilly. Axeron. Disponível em: www.lilly.com.br/Inserts/Others/Manual_Axeron_v6.0_M_CM09FEV11.pdf.
27. Korbonits M, Kipnes M, Grossman AB. Striant SR: a novel, effective and convenient testosterone therapy for male hypogonadism. Int J Clin Pract. 2004; 58:1073-80.
28. Korbonits M, Slawik M, Cullen D et al. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2039-43.
29. FDA highlights of prescribing information. Natesto (testosterone) nasal gel. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205488s000lbl.pdf.
30. Rogol AD, Tkachenko N, Bryson N. Natesto(™), a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men. Andrology. 2016; 4:46-54.
31. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E et al. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1161-73.
32. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2050-8.
33. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2013; 169:725-33.
34. Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med. 2010; 363:109-22.
35. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. PLoS One. 2014; 9:e85805.
36. Seftel AD, Kathrins M, Niederberger C. Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male Hypogonadism: a systematic analysis. Mayo Clin Proc. 2015; 90:1104-15.
37. Castillo OA, López-Fontana G, Vidal-Mora I et al. Testosterone replacement therapy and prostate cancer: the downfall of a paradigm? Medwave. 2015; 15:e6115.
38. Giovanni L. Gravina GL, Sante SD et al. Challenges to treat hypogonadism in prostate cancer patients: implications for endocrinologists, urologists and radiotherapists. Transl Androl Urol. 2015; 4:139-47.
39. Grech A, Breck J, Heidelbaugh J. Adverse effects of testosterone replacement therapy: an update on the evidence and controversy. Ther Adv Drug Saf. 2014; 5:190-200.
40. Student S, Hejmo T, Poterała-Hejmo A et al. Anti-androgen hormonal therapy for cancer and other diseases. Eur J Pharmacol. 2020; 866:172783.
41. Gray H, Seltzer J, Talbert RL. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. Am J Health Syst Pharm. 2015; 72:536-41.
42. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Trials of testosterone replacement reporting cardiovascular adverse events. Asian J Androl. 2018; 20:131-7.
43. Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med. 2010; 363:109-22.
44. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. PLoS One. 2014; 9:e85805.
45. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al. Effects of testosterone treatment in older men. N Engl J Med. 2016; 374:611-24.
46. Albert SG, Morley JE. Testosterone therapy, association with age, initiation and mode of therapy with cardiovascular events: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 85:436-43.
47. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2014; 13:1327-51.
48. Bhattacharya RK, Bhattacharya SB. Late-onset hypogonadism and testosterone replacement in older men. Clin Geriatr Med. 2015; 31:631-44.
49. Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H et al. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. Maturitas. 2016; 84:94-9.
50. Rastrelli G, Maggi M, Corona G. Pharmacological mangement of late-onset hypogonadism. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018; 11:439-58.
51. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL et al. Comparative safety of testosterone dosage forms. JAMA Intern Med. 2015; 175:1187-96.
52. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63:280-93.
53. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER et al. Testosterone use in men and its effects on bone health: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2011-6.
54. Taylor SR, Meadowcraft LM, Williamson B. Prevalence, pathophysiology, and management of androgen deficiency in men with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, or both. Pharmacotherapy. 2015; 35:780-92.
55. Corona G, Vignozzi L, Sforza A et al. Obesity and late-onset hypogonadism. Mol Cell Endocrinol. 2015; 418: 120-33.
56. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. Obes Surg. 2012; 22:1835-42.
57. Lamm S, Chidakel A, Bansal R. Obesity and hypogonadism. Urol Clin North Am. 2016; 43:239-45.
58. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:236-63.
59. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R et al. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. BJU Int. 2012; 110:573-8.
60. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. Eur J Endocrinol. 2009; 161:163-9.

61. Vilar L, Vilar C, Lyra R et al. The role of clomiphene citrate in the resolution of hypogonadism in male patients with prolactinomas under cabergoline therapy. Endocrine Abstracts. 2018;56:GP208.
62. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:266-71.
63. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. Fertil Steril. 2014; 101:1271-9.
64. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Rev. 2019; 40:669-710.
65. Prior M, Stewart J, McEleny K et al. Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 89:712-8.
66. Snyder PJ. Induction of fertility in men with secondary hypogonadism. Disponível em: www.uptodate.com/contents/induction-of-fertility-in-men-with-secondary-hypogonadism.
67. Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med. 1985; 313:651-5.
68. Liu PY, Baker HW, Jayadev V. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:801-8.
69. Dalton JT, Taylor RP, Mohler ML et al. Selective androgen receptor modulators for the prevention and treatment of muscle wasting associated with cancer. Curr Opin Support Palliat Care. 2013; 7:345-51.
70. Srinath R, Dobs A. Enobosarm (GTx-024, S-22): a potential treatment for cachexia. Future Oncol. 2014; 10:187-94.
71. Aikawa K, Miyawaki T, Hitaka T et al. Synthesis and biological evaluation of novel selective androgen receptor modulators (SARMs). Part I. Bioorg Med Chem. 2015; 23:2568-78.
72. Coss CC, Jones A, Hancock ML et al. Selective androgen receptor modulators for the treatment of late onset male hypogonadism. Asian J Androl. 2014; 16:256-61.

48

Relevância e Manejo do Hipogonadismo Induzido por Esteroides Anabolizantes

Alexandre Hohl • Marcelo Fernando Ronsoni • Simone van de Sande Lee

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, é crescente e bastante preocupante o número de indivíduos que buscam o uso de esteroides anabolizantes como forma de melhorar o seu rendimento físico ou, mais recentemente, conquistar o "corpo ideal".[1-3]

Os esteroides androgênicos anabólicos (EAA), popularmente conhecidos como "anabolizantes" ou "bombas", fazem parte de um grupo maior de substâncias que são utilizadas para melhora do desempenho ou da aparência física. O uso abusivo de andrógenos é definido como a utilização de testosterona ou outro androgênio sintético sem qualquer indicação médica, visando alcançar os efeitos musculares e motivacionais dos andrógenos em altas doses.[1-3]

Por serem derivados da testosterona e da di-hidrotestosterona, os EAA possibilitam aumento de massa e força musculares. De forma geral, esses efeitos promovem maior vantagem competitiva e representam a classe ergogênica mais potente de medicamentos para esportes de força e, por isso, são usados com esse objetivo.[1,3]

O uso abusivo dos EAA potencialmente causa várias complicações que implicam sérios danos à saúde e serão comentadas neste capítulo.

As evidências científicas sobre os dados epidemiológicos e o manejo do hipogonadismo induzido por EAA são limitados, uma vez que os estudos clínicos randomizados não podem duplicar eticamente as grandes doses de anabolizantes e os diversos fatores associados ao uso dessas substâncias. Sendo assim, a maior parte das informações científicas dessa área é proveniente de estudos observacionais.

FISIOPATOLOGIA

O uso de EAA promove supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG), acarretando hipogonadismo hipogonadotrófico, devido ao bloqueio da liberação pulsátil de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e subsequente diminuição da secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio foliculoestimulante (FSH).[1,2]

A duração da supressão e os sinais e sintomas resultantes dessa modificação da fisiologia é altamente variável e depende dos diferentes EAA utilizados, das doses, da duração do uso e do número de vezes que foram utilizados (ciclos).[2] Além disso, alguns autores sugerem que homens mais jovens podem ter o "eixo gonadal mais elástico" e ser capazes de recuperar a pulsação de GnRH e secreção de gonadotrofina mais rápida e completa do que os homens mais velhos.[1-3]

Até 90% dos usuários de EAA combinam ou "empilham" vários andrógenos, na crença de que tal prática forneça os melhores resultados e minimize os efeitos colaterais indesejados.[2]Muitas vezes, os usuários já possuem outros comprometimentos da função do eixo HHG, como nos casos de hipogonadismo funcional, o que os expõem a maior risco de danos da função gonadal.[4]

Frequentemente, os usuários justificam o uso dos EAA com base nos dados da literatura referentes à terapia de reposição de testosterona (TRT) em pacientes hipogonádicos. Na TRT são utilizadas formulações de testosterona em doses fixas e seguras de reposição, cujas respostas fisiológica e clínica são mais previsíveis. Nos indivíduos que usam

EAA, as alterações fisiológicas são mais complexas, devido à sobreposição e ciclagem de vários andrógenos sintéticos em altas doses com outros medicamentos auxiliares, culminando em uma mistura farmacológica única.[2,5]

Estudos com animais sugerem que o uso dos EAA pode causar toxicidade testicular.[2,3,5,6]No entanto, o significado desses achados não está bem estabelecido, e a extensão dos danos que qualquer uso de EAA, principalmente aquele exagerado em tempo ou quantidade, pode contribuir para o hipogonadismo primário gonadal permanece incerta e merece um estudo mais aprofundado.

EPIDEMIOLOGIA

Dados recentes sugerem que 2,9 a 4 milhões de americanos usaram EAA em algum momento da vida.[3] Destes, cerca de 98% são homens e aproximadamente um terço tem algum grau de dependência aos esteroides.[3] Embora muitas vezes se associe o uso de EAA à prática de esportes, mais de 80% dos usuários nunca utilizaram os anabolizantes para fins de competição esportiva.[7] Desta forma, muitos usuários não informam sobre o uso desses anabolizantes ao seu médico e não se submetem a análises como os atletas, fazendo com que a epidemia do uso dos EAA permaneça oculta e receba menos atenção pelas autoridades em saúde pública.[3]

Uma metanálise recente de 187 estudos estimou o uso abusivo de andrógenos na população geral como 3,3%, com prevalência 4 vezes maior nos homens (6,4%) do que nas mulheres (1,6%).[8] Essa prevalência varia de acordo com a localização geográfica, com maiores índices registrados no Oriente Médio e na América do Sul, bem como entre imigrantes e minorias dentro de um país, resultados que sugerem a influência de fatores psicossociais e econômicos.[1,9]

Os dados brasileiros são escassos e há poucos dados epidemiológicos que indiquem a extensão do consumo dos EAA. Uma revisão sistemática realizada em 2014 evidenciou grande heterogeneidade dos dados, com prevalência variando entre 2,1 e 31,6%, de acordo com a região do Brasil, e, principalmente, aumento progressivo do uso dos EAA nos últimos anos.[10]Destaca-se que o uso e porte de esteroides anabolizantes no Brasil sem receita médica é crime passível de 4 a 16 anos de reclusão.

TIPOS DE ESTEROIDES

Os hormônios esteroides têm em comum o núcleo ciclopentanoperidrofenantreno, que é formado por quatro anéis (descritos como A, B, C e D), e são derivados da testosterona (fórmula molecular $C_{19}H_{28}O_2$), conforme mostra a Figura 48.1. Tais substâncias atuam nos receptores androgênicos e possuem tanto atividade anabólica (estimulação do crescimento e maturação de tecidos não reprodutivos) quanto androgênica (relacionada com a função reprodutiva e caracteres sexuais secundários), não existindo nenhum fármaco somente com efeitos anabólicos.[1,11–13] A relação entre as ações anabólicas/androgênicas dos diferentes EAA está descrita no Quadro 48.1.

Os EAA podem diferir no tipo de radical químico ligado ao anel principal da testosterona ou em alterações dos próprios anéis, dando diferentes propriedades farmacocinéticas a cada composto.[1,2,6] A relação dos principais EAA está descrita no Quadro 48.2. Os andrógenos mais comumente usados, de acordo com múltiplas pesquisas, são ésteres de testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona e trembolona.[2]

Os ésteres de testosterona 17β-esterificados (cipionato, propionato, enantato e undecanoato) possuem maior solubilidade lipídica e retardam a sua liberação na circulação, prolongando a sua ação. Os compostos são administrados sob a forma injetável.[14] Ésteres de nandrolona 17β-esterificados também são comercialmente disponíveis.[14]

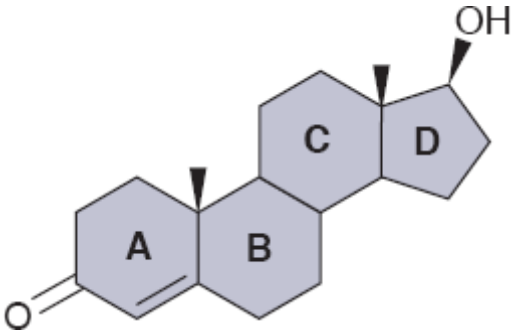


Figura 48.1 Estrutura química da testosterona.

Quadro 48.1 Relação entre as ações anabólicas/androgênicas dos esteroides androgênicos anabólicos (EAA).

EAA	Relação da ação anabólica/androgênica
Testosterona/metiltestosterona	1
Metandienona (metandrostenolona)	2 a 5
Oximetolona	9
Oxandrolona	10
Nandrolona	10
Estanozolol	30

Adaptado de Cunha et al., 2004.[14]

Quadro 48.2 Esteroides androgênicos anabólicos usados em formulações injetáveis e orais.

Injetáveis	Orais
• Undecilenato de boldenona	• Etilestrenol
• Clostebol	• Fluoximesterona
• Propionato de drostanolona	• Mesterolona
• Enantato de metenolona	• Metandienona (metandrostenolona)
• Decanoato de nandrolona	• Acetato de metenolona
• Fempropionato de nandrolona	• Metiltestosterona
• Cipionato de testosterona	• Mibolerona
• Enantato de testosterona	• Noretandrolona
• Propionato de testosterona	• Oxandrolona
• Trembolona	• Oximetolona
• Acetato de trembolona	• Estanozolol
• Undecilato de testosterona	
• Estanozolol*	

*O uso injetável é menos frequente que o uso oral.

Os 17α-derivados da testosterona (metiltestosterona, metandienona, noretandrolona, fluoximesterona, oxandrolona e estanozolol) resistem ao metabolismo hepático, portanto, são ativos quando administrados por via oral, e apresentam elevada hepatotoxicidade.[14]

Modificações nos anéis A, B ou C da molécula de testosterona (mesterolona, nortestosterona ou nandrolona, metenolona, fluoximesterona, noretandrolona, metandienona e estanozol) conferem as vantagens de mais lenta metabolização, afinidade aumentada pelo receptor androgênico (19-nortestosterona) e resistência à aromatização ao estradiol. Além disso, os metabólitos resultantes da ação da 5α-redutase na substância possuem baixa afinidade pelo receptor androgênico.[14] Desta forma, como esta enzima predomina nos órgãos sexuais em comparação ao tecido muscular, os efeitos anabólicos de substâncias como a nandrolona, por exemplo, acabam sendo relativamente maiores do que os androgênicos.[14]

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do hipogonadismo associado ao uso de anabolizantes é realizado de acordo com os mesmos critérios clínicos e laboratoriais utilizados nas outras etiologias de hipogonadismo.[2,9] Entretanto, normalmente o comprometimento hipofisário e testicular nesses casos é mais intenso, e os resultados laboratoriais são mais impactantes,[15] caracterizando-se por níveis baixos de testosterona, associado a valores de LH e FSH suprimidos ou no limite inferior da normalidade. Observa-se também diminuição dos níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), cuja síntese hepática é inibida pelo excesso de andrógenos.[2,13-15]

Recomendamos seguir as orientações e os pontos de corte da diretriz da Endocrine Society[16] para o diagnóstico do hipogonadismo (ver Capítulo 46, *Hipogonadismo Masculino | Diagnóstico*), ou seja, níveis de testosterona total (TT) < 264 ng/dℓem duas ocasiões.

Todos os pacientes que procuram assistência médica com sinais e sintomas compatíveis com hipogonadismo devem ser indagados quanto ao uso atual ou prévio de EAA.[16] Esta informação pode ser, contudo, negada pelo paciente. Nessa situação, pistas importantes são anormalidades bioquímicas e hematológicas como níveis séricos baixos de SHBG e HDL-colesterol, bem como elevação do hematócrito e da ferritina.[2,9,15] Níveis baixos de cortisol sérico podem também ser encontrados devido à diminuição na síntese hepática da globulina ligadora do cortisol (CBG).[2,9,15]

Os pacientes com queixa de infertilidade devem ser submetidos à coleta de espermograma (2 amostras com intervalo de 2 semanas entre elas). Destaca-se que o diagnóstico de hipogonadismo é realizado pelos baixos níveis de testosterona sérica e/ou oligozoospermia ou azoospermia.[16]

COMPLICAÇÕES E MANEJO

Apesar da crescente prevalência de uso abusivo de andrógenos, a literatura sobre seus efeitos adversos é limitada, em grande parte devido à natureza clandestina desse abuso que leva à subnotificação e à limitação sistemática da capacidade de estabelecer causalidade a partir de relatos anedóticos e observacionais.[1]

Geralmente os usuários de EAA relatam efeitos colaterais que consideram esteticamente desagradáveis, como atrofia testicular, retenção hídrica, acne, ginecomastia e alopecia.[2,3,17,18]Disfunção sexual foi referida por 25% dos usuários, e outros sintomas de deficiência androgênica (incluindo fadiga e depressão) são queixas comuns, especialmente durante o período pós-uso imediato do EAA.[1,2,7] Contudo, como muitas vezes a percepção do efeito colateral varia em cada paciente, muitos o omitem, pois não os sensibiliza, como os efeitos sobre humor e comportamento, que são frequentemente desprezados. Por isso, na obtenção da história da doença atual, o paciente deve ser questionado sobre a frequência de discussões com o cônjuge, atritos no local de trabalho ou afastamento social. Algumas vezes, é necessário que um acompanhante que seja integrante da família ou do círculo próximo de amizades possa dar um testemunho sobre tais mudanças de comportamento e atitude.[1,14,15]

O uso prolongado de EAA pode ter importantes problemas subjacentes, como doença hepática, renal ou cardiovascular, hipertensão e dislipidemia, comuns entre usuários crônicos. A policitemia também é um achado comum, ocorrendo em até 40% dos pacientes.[1,2,7,15]

O consumo de EAA é sempre em doses muito elevadas e não testadas clinicamente em seres humanos e com frequência ocorrem misturas de diferentes substâncias com suas interações. Isso torna os efeitos colaterais, tanto físicos como psicológicos, extremamente perigosos. Esses danos podem ser ainda mais perigosos em jovens que estão em fase de desenvolvimento, podendo interromper o crescimento e o desenvolvimento sexual adequados.[1–3,12,15,18]

Recomenda-se que todos os pacientes que estiverem em uso de EAA ou tenham história de exposição a anabolizantes recebam orientações quanto aos riscos do seu uso e auxílio para a suspensão desse abuso. As avaliações psicológica e psiquiátrica devem ser individualizadas, devido à alta taxa de indivíduos com transtornos de imagem corporal ou com outras doenças associadas.[1-3,13-15]

Hipogonadismo

Revisão sistemática e metanálise demonstraram a normalização nos níveis de LH e FSH entre 12 e 24 semanas após a suspensão do uso dos EAA, mas o nível de testosterona demorou mais a normalizar. A recuperação iniciou apenas após a 16ª semana de suspensão dos anabolizantes.[13]

Na Figura 48.2 encontra-se uma sugestão de fluxograma para o tratamento do hipogonadismo associado ao uso de EAA. Para os pacientes gravemente sintomáticos, 4 semanas de TRT transdérmica ou intramuscular podem ser úteis para

melhorar os efeitos da falta de testosterona de forma imediata e, consequentemente, reduzir as chances de retorno ao uso abusivo (ciclo viciante) e aos sintomas neuropsiquiátricos.[2] Recomendamos a administração transdérmica de testosterona em gel na dose de 25 a 50 mg, administrados em única aplicação diária, durante a primeira fase do tratamento.

A administração simultânea de um modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM) – por exemplo, citrato de clomifeno, 25 mg/dia ou 50 mg em dias alternados – auxilia na interação com o hipotálamo, promovendo estimulação do LH e, em última análise, aumento da testosterona.[2]

Alguns pacientes apresentam-se oligossintomáticos ou com história prévia de uso de EAA e não requerem o uso de TRT inicial. Nestes casos, a administração do SERM isoladamente pode ser efetiva e deve ser cogitada. Além dos SERM, os inibidores da aromatase e a gonadotrofina coriônica humana (hCG) são utilizados nas tentativas de recuperar o eixo HHG via supressão do estrogênio e, portanto, do seu *feedback* negativo nesse eixo.[1,2,6,11,13]

Após 4 semanas de tratamento com SERM (com ou sem TRT associada), deve ser realizada nova avaliação hormonal laboratorial. Caso o paciente apresente resposta fraca de elevação de gonadotrofinas ou persistir com níveis de testosterona muito baixos, recomenda-se o uso da hCG, com manutenção do tratamento com o SERM na dose inicial. A dose habitualmente recomendada da hCG é de 1.000 a 3.000 UI,[2] 3 vezes/semana. Contudo, devido à atual limitação de acesso a essas formulações, tem-se indicado 5.000 UI 1 vez/semana. Após 8 semanas de uso de hCG e tratamento adjuvante, os níveis hormonais devem ser avaliados novamente.[2]

Se os níveis de testosterona estiverem adequados (dentro dos níveis de referência para o método) e os níveis de gonadotrofinas estiverem sido reestabelecidos, o SERM pode ser reduzido para 50% da sua dose inicial na 10ª semana de tratamento e continuado com monitoramento hormonal próximo (nova avaliação hormonal entre a 12ª e a 16ª semana de tratamento).[2]

A recuperação da função hormonal pode ser bastante variável e até limitada e incompleta em alguns homens.[2] Se os níveis de testosterona total permanecerem baixos após 8 a 12 semanas de tratamento, provavelmente há falência testicular primária, por toxicidade direta dos EAA. Nessa situação, os pacientes poderão necessitar de TRT para evitar o hipogonadismo permanente secundário ao uso de anabolizantes.[2,16,19]

O *citrato de enclomifeno* poderá ser uma opção de tratamento ao clomifeno, já que é mais bem tolerado.[20] Estudos de fase 3 estão em andamento.

Disfunção sexual

Disfunção erétil e diminuição da libido são queixas comuns dos usuários de EAA, especialmente após o período de uso, quando os níveis de testosterona endógena são mais baixos.[3,16]

As queixas sexuais podem também estar associadas ao tipo de EAA utilizado. A nandrolona, por exemplo, está relacionada com disfunção erétil, quando usada sozinha. Isto provavelmente ocorre devido à sua ação progestina-símile sem oposição, juntamente com a atividade androgênica relativamente menor do seu metabólito 5α-di-hidronandrolona (em comparação com a di-hidrotestosterona). Esses efeitos são minimizados com a administração concomitante de outras formulações de EAA com efeito androgênico maior.[2]

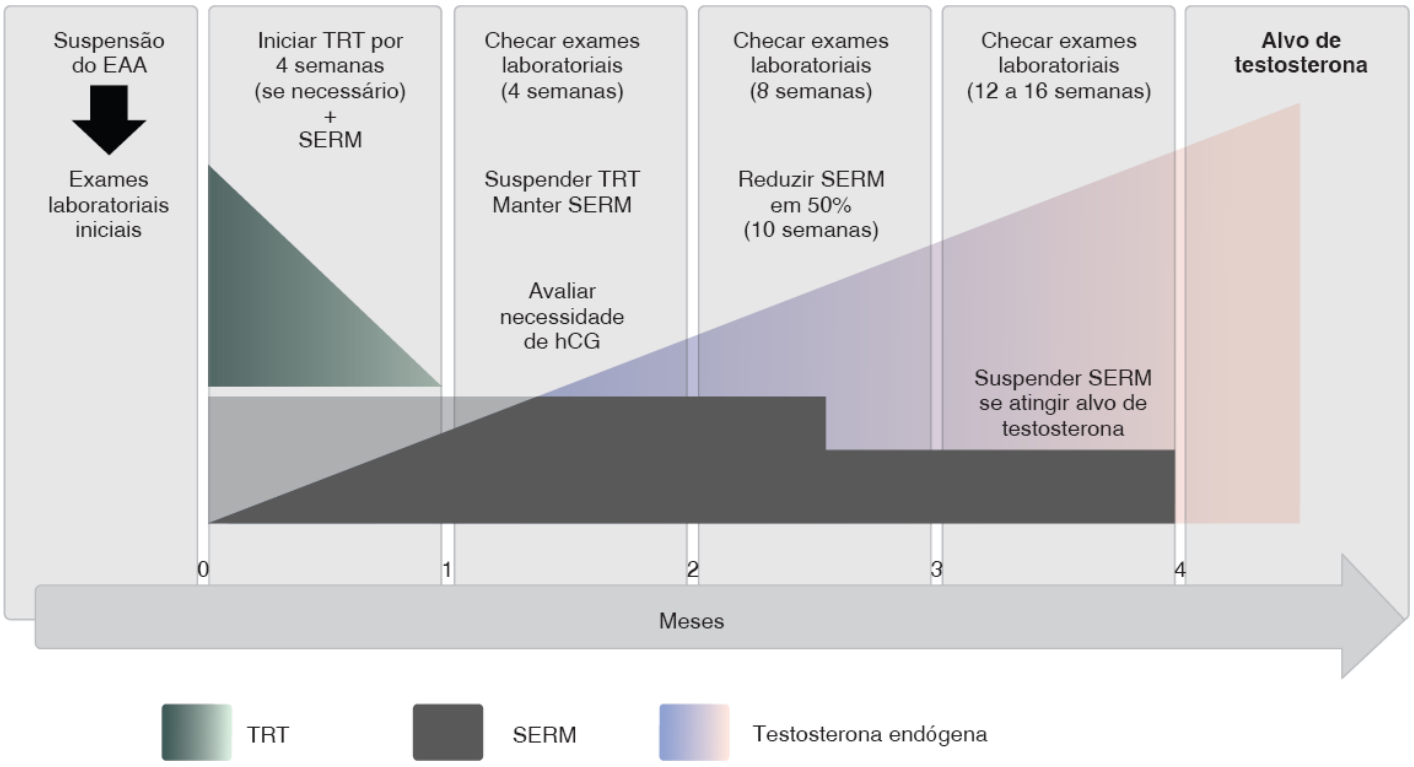


Figura 48.2 Sugestão de algoritmo para o tratamento de hipogonadismo associado ao uso de esteroides androgênicos anabólicos (EAA). TRT: terapia de reposição de testosterona; SERM: modulador seletivo do receptor estrogênico; hCG: gonadotrofina coriônica humana. (Adaptada de Rahnema et al., 2014.)[2]

Mais de 25% dos usuários relatam utilizar inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) profilática ou terapeuticamente para a sua disfunção erétil.[2,17]

Ginecomastia

Ginecomastia (dolorosa ou não) é uma complicação comum ao uso de EAA, ocorrendo em até metade dos usuários.[1-3,13] Resulta do desequilíbrio dos níveis de testosterona e estradiol na mama, a exemplo do observado com outras etiologias de hipogonadismo.[1,2] Pode surgir durante ou após o uso dos EAA e deve ser diferenciada de lipomastia. Alguns pacientes podem apresentar ginecomastia após a administração de hCG durante o tratamento (devido a elevações dos níveis de estradiol, secundárias à aromatização) com um declínio em todo o sistema de sinalização endógeno dos androgênios.[1–3,13,21,22]

Alguns EAA possuem maior efeito nas mamas devido à sua maior suscetibilidade para a aromatização.[2,3,13] A finasterida (usada concomitantemente com EAA em até 10% dos homens para tratamento de alopecia) pode potencializar esse efeito e deve ser descontinuada.[2,23]Suplementos à base de ervas, como *Tribulus terrestris* e extrato de *saw palmetto* (ou *Serenoa repens*), não têm benefício comprovado e podem agravar a ginecomastia. Ressalta-se que todos os pacientes em tratamento para hipogonadismo secundário ao uso de anabolizantes devem interromper qualquer uso de suplementos sem benefício comprovado.[24,25]

A resposta ao tratamento da ginecomastia também é individual, e o principal indicador prognóstico é a sua duração.[21,22,26-28] Casos recentes de ginecomastia são mais responsivos e frequentemente necessitam de poucos meses de tratamento. Ginecomastia persistente com mais de 1 ano de evolução tem maior probabilidade de apresentar fibrose significativa e tipicamente responde mal à terapia medicamentosa.[21,27] Nestes casos, o tratamento cirúrgico é a melhor opção para melhora estética.[2,28]

Apesar da falta de grandes ensaios clínicos, o tamoxifeno parece ser o agente mais seguro e eficaz para o tratamento da ginecomastia associada ao EAA ou à hCG.[2,21,22,29] A experiência do tamoxifeno nos casos de ginecomastia de outras etiologias faz com que os autores recomendem o seu uso como primeira opção.[30] A dose inicial recomendada é de 10 a 20 mg/dia, podendo ser aumentada até 30 mg, caso haja necessidade.[27-29]

O uso dos inibidores da aromatase (p. ex., anastrozol) tem sido proposto como alternativa ao uso do tamoxifeno, e há evidências de sua eficácia no tratamento da ginecomastia. No entanto, recentemente relatou-se que a supressão dos níveis

circulantes de estrogênio pelos inibidores da aromatase diminuiu a libido, piorou a disfunção erétil e aumentou o percentual de gordura corporal em homens.[2,31]

Infertilidade e atrofia testicular

A infertilidade tem sido, em geral, motivo de busca de atendimento médico em usuários de EAA. Para se manter a espermatogênese, são necessárias concentrações de testosterona intratesticular adequadas e, com o uso de EAA, há a supressão do eixo HHG e, consequentemente, redução da produção endógena testicular de testosterona.[3,11,32-35] Destacam-se, como principais achados no espermograma, azoospermia ou oligozoospermia e, também, dismorfia e dismotilidade espermática.[15,33,34]

O tempo de recuperação da espermatogênese, com ou sem tratamento médico, parece ser altamente variável e difícil ou impossível de prever. A suspensão do uso do EAA pode ser suficiente para restaurar a função espermática em alguns casos, o que ocorre geralmente entre 4 e 12 meses.[11,13] Os SERM têm sido utilizados com sucesso após intervalos muito mais curtos de cessação do EAA.[2,36] Recomenda-se para os casos mais duradouros ou para aqueles pacientes com necessidade de recuperação mais rápida, o uso de clomifeno 50 mg/dia (ou em dias alternados) como forma de estímulo à espermatogênese.[37]

Os dados sobre o uso de hCG e gonadotrofinas são mais limitados, mas podem ser considerados alternativas terapêuticas em casos selecionados. Raramente a restauração da espermatogênese não ocorre mesmo após as medidas descritas. Nestes casos, orienta-se a busca por serviços de fertilização visando às técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) com ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides) ou microdissecção com extração de espermatozoide testicular (micro-TESE).[2]

Com relação à atrofia testicular, o uso de SERM, como o clomifeno, ou hCG tende a aumentar e, em alguns casos, restaurar o volume testicular.[2]

Policitemia

Policitemia ou eritrocitose é definida por elevação de hemoglobina e/ou hematócrito, podendo resultar de aumento da massa eritrocitária ou redução do volume plasmático. No caso de exposição a níveis plasmáticos suprafisiológicos de andrógenos, é frequente a ocorrência de policitemia, supostamente por produção aumentada de eritropoetina.[38] A elevação da viscosidade plasmática pode ser um fator associado ao aumento de eventos cardiovasculares em usuários de EAA, principalmente naqueles pacientes com fatores de risco coronariano preexistentes.[39]

A descontinuação do EAA e a restauração dos níveis normais de hormônios endógenos são fundamentais para reduzir o risco do paciente de potenciais complicações associadas à policitemia. No entanto, nos casos de policitemia grave (hematócrito > 54%) deve ser avaliada a necessidade de flebotomia terapêutica. Deve-se também avaliar, em todos os pacientes com policitemia, a existência de sinais e sintomas de hipoxia ou apneia obstrutiva do sono, condições que contribuem para agravar a policitemia.[2,16]

Lesões musculoesqueléticas

A ruptura de tendões, especialmente os dos músculos da parte superior do corpo, é 3 a 4 vezes mais frequente em atletas que utilizaram esteroides anabolizantes e é um sinal de suspeição do uso dessas substâncias. Essa ruptura provavelmente acontece porque os esteroides estimulam a hipertrofia muscular sem apresentar o mesmo efeito nos tendões, que demoram o dobro do tempo dos músculos para se recuperar do estímulo de força, gerando uma desproporção que aumenta o risco de ruptura tendínea.[40] Outras respostas fisiológicas dão suporte a esse fato, como a desproporção elevada de androgênio/estrogênio, já que o estradiol é o hormônio responsável pela síntese de colágeno tipos 1 e 2, componente principal dos tendões.[41] Lesões articulares e justarticulares dos tecidos moles também são descritas como potenciais efeitos adversos aos EAA.[3]

Efeitos cardiovasculares

Uma grande variedade de efeitos cardiovasculares tem sido associada ao uso abusivo de EAA: hipertensão arterial, arritmias letais, cardiomiopatia, hipertrofia de ventrículo esquerdo, miocardite, infarto agudo do miocárdio, tamponamento cardíaco, acidente vascular cerebral trombótico e hemorrágico, hematoma subdural, trombose (arterial e venosa) e embolia pulmonar.[39,42,43]

Como a causalidade desses efeitos permanece especulativa, os riscos prospectivos ainda são difíceis de definir.

Alterações hepáticas

A hepatotoxicidade é um sério efeito adverso principalmente com o uso dos androgênios 17α-alquilados orais. Entre as alterações hepáticas descritas pelo uso de EAA, destacam-se: tumores hepáticos (adenoma, carcinoma, colangiossarcoma, angiossarcoma), peliose hepática, necrose hepática focal causando cistos vasculares e hepatotoxicidade induzida pela substância (padrão colestático). A maioria dos tumores hepáticos são lentamente progressivos e reversíveis após a interrupção da ingestão do androgênio, mas cânceres fatais já foram relatados.[1,44]

Implicações neuropsiquiátricas

Um dos efeitos adversos mais alarmantes do uso abusivo de andrógenos é o risco de transtornos neuropsiquiátricos que afetam não apenas o indivíduo, mas também sua família e a sociedade.[45] Os efeitos colaterais neuropsiquiátricos podem variar desde transtornos leves do humor, falta de julgamento, agressão descontrolada, hostilidade, transtornos do sono, mania, depressão, até risco de suicídio.[45-47] Evidências observacionais correlacionam a gravidade dos efeitos com a intensidade do uso desses andrógenos.[47]

A obsessão com a hipertrofia muscular e com a autoimagem é predominante entre usuários de androgênios e o seu uso em excesso é encontrado com frequência entre homens violentos e presidiários.[1]

Há evidências crescentes de que o uso abusivo de EAA pode envolver dependência,[46] cuja natureza e relação com os transtornos obsessivo-compulsivo, alimentares, de autoimagem corporal e de excesso de exercícios físicos permanecem incertos.[1] Usuários de anabolizantes também são mais propensos ao uso excessivo de outras substâncias ilícitas concomitantemente.[3] Não obstante a este favorecimento, o próprio androgênio em si apresenta uma ação que leva à adição por modificar o equilíbrio de betaendorfinas e, portanto, a percepção de satisfação, bem-estar e recompensa.[48] As avaliações psicológica e psiquiátrica devem ser estimuladas, objetivando o aconselhamento e a compreensão dos motivos para o uso e o excesso de EAA e a identificação de transtornos psiquiátricos adjuvantes ou traços de personalidade associados.[2]

Nefrotoxicidade

O uso de EAA pode afetar o rim em diferentes aspectos. Eles podem induzir ou agravar lesão renal aguda, doença renal crônica ou toxicidade glomerular.[49-52] Esses efeitos adversos são mediados por estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da produção de endotelina, produção de espécies reativas de oxigênio, superexpressão de mediadores pró-fibróticos e pró-apoptóticos, bem como produção aumentada de citocinas inflamatórias.[49]

Graus variados de insuficiência renal, proteinúria e síndrome nefrótica, devido à glomeruloesclerose segmentar focal, já foram relatados em indivíduos que faziam uso abusivo de EAA e suplementos alimentares.[52]

Com o aumento do uso de diversas combinações de EAA e de produtos de origem veterinária, os relatos de danos renais associados aos androgênios têm aumentado ultimamente.[49] Produtos veterinários contendo altas doses de vitamina D ou vitamina A podem desencadear hipercalcemia e, consequentemente, dano renal.[49,50,53]

Outros achados

Além dos efeitos adversos descritos, podem-se encontrar queixas de pele oleosa, abscessos cutâneos e musculares, queda de cabelo com padrão de calvície androgenética e acne, nos mais diferentes graus. Quando os EAA são utilizados em períodos puberais, há maior taxa de retardo de crescimento.[6] Também, há aumento de comportamento sexual de risco e de aquisição de doenças transmissíveis, como hepatite tipos B e C, e HIV, entre os usuários de EAA por meio do compartilhamento de agulhas e de relações sexuais desprotegidas.[1,3,15,21]

Resumo

O uso abusivo de esteroides androgênicos anabólicos (EAA) tem se associado a diferentes complicações, como disfunção sexual, alterações do comportamento, policitemia, distúrbios hepáticos, cardiovasculares e renais, bem como, sobretudo, hipogonadismo hipogonadotrófico. Este último resulta da supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG), cuja duração, sintomatologia e complicações (p. ex., infertilidade) dependerão dos tipos, das doses e das frequências dos EAA utilizados. O manejo do hipogonadismo envolve o uso de clomifeno (50 mg em dias alternados), que pode ser associado, no primeiro mês após suspensão do EAA, à testosterona transdérmica naqueles muito sintomáticos, objetivando reduzir o risco de retorno ao uso abusivo. A partir do segundo mês, caso não ocorra recuperação do eixo HHG, pode-se

associar a gonadotrofina coriônica humana (hCG), 5.000 UI/semana. Após 10 semanas, em caso de resposta eficaz, a dose do clomifeno deve ser reduzida em 50%. O tempo de recuperação da espermatogênese, com ou sem tratamento médico, parece ser altamente variável e difícil de prever. Em alguns casos, a infertilidade pode ser irreversível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iyer R HD. Testosterone misuse and abuse. In: Hohl A (Ed.). Testosterone: from basic to clinical aspects. Switzerland: Springer; 2017. pp. 189-202.
2. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. Fertil Steril. 2014; 101:1271-9.
3. Goldman AL, Pope HG, Bhasin S. The health threat posed by the hidden epidemic of anabolic steroid use and body image disorders among young men. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:1069-74.
4. Rigon FA, Ronsoni MF, Hohl A et al. Effects of bariatric surgery in male obesity-associated hypogonadism. Obes Surg. 2019; 29:2115-25.
5. Evans NA. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. Am J Sports Med. 2004; 32:534-42.
6. Niederberger C. Re: Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. J Urol. 2012; 187:1377-8.
7. Pope HG Jr., Wood RI, Rogol A et al. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2014; 35:341-75.
8. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS et al. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. Ann Epidemiol. 2014; 24:383-98.
9. Sagoe D, Andreassen CS, Pallesen S. The aetiology and trajectory of anabolic-androgenic steroid use initiation: a systematic review and synthesis of qualitative research. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2014; 9:27.
10. Abrahin OS, Sousa EC, Santos AM. Prevalence of the use of anabolic-androgenic steroids in Brazil: a systematic review. Subst Use Misuse. 2014; 49:1156-62.
11. Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. BJU Int. 2011; 108:1860-5.
12. Hohl A, Ronsoni MF. Male hypogonadism. In: Bandeira F, Golbert A, Griz L et al. (Ed.). Endocrinology and diabetes – a problem-oriented approach. New York: Springer; 2014, pp. 173-92.
13. Christou MA, Christou PA, Markozannes G et al. Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: a systematic review and meta-analysis. Sports Med. 2017; 47:1869-83.
14. Cunha TS, Cunha NS, Moura MJCS et al. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. Rev Bras Cienc Farm. 2004; 40:165-79.
15. Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1533-43.
16. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1715-44.
17. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. Med Sci Sports Exerc. 2006; 38:644-51.
18. Coward RM, Rajanahally S, Kovac JR et al. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. J Urol. 2013; 190:2200-5.
19. Boregowda K, Joels L, Stephens JW et al. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse. Fertil Steril. 2011; 96:e7-8.
20. Kim ED, McCullough A, Kaminetsky J. Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement. BJU Int. 2016; 117:677-85.
21. Luis DA, Aller R, Cuellar LA et al. Anabolic steroids and gynecomastia. Review of the literature. An Med Interna. 2001; 18:489-91.
22. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. Andrology. 2019; 7:778-93.
23. Traish AM, Hassani J, Guay AT et al. Adverse side effects of 5alpha-reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. J Sex Med. 2011; 8:872-84.
24. Jameel JK, Kneeshaw PJ, Rao VS et al. Gynaecomastia and the plant product “Tribulis terrestris”. Breast. 2004; 13:428-30.
25. Toorians AW, Bovee TF, De Rooy J et al. Gynaecomastia linked to the intake of a herbal supplement fortified with diethylstilbestrol. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2010; 27:917-25.
26. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. Expert Opin Drug Saf. 2012; 11:779-95.
27. Dickson G. Gynecomastia. Am Fam Physician. 2012; 85:716-22.
28. Babigian A, Silverman RT. Management of gynecomastia due to use of anabolic steroids in body builders. Plast Reconstr Surg. 2001; 107:240-2.
29. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ et al. The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia. Breast. 2006; 15:276-80.
30. Tsourdi E, Kourtis A, Farmakiotis D et al. The effect of selective estrogen receptor modulator administration on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in men with idiopathic oligozoospermia. Fertil Steril. 2009; 91:1427-30.
31. Finkelstein JS, Yu EW, Burnett-Bowie SA. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. N Engl J Med. 2013; 369:2457.
32. Moss JL, Crosnoe LE, Kim ED. Effect of rejuvenation hormones on spermatogenesis. Fertil Steril. 2013; 99:1814-20.
33. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. J Androl. 2012; 33:515-28.
34. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. World J Urol. 2003; 21:341-5.
35. Lombardo F, Sgro P, Salacone P et al. Androgens and fertility. J Endocrinol Invest. 2005; 28:51-5.

36. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. Fertil Steril. 2003; 79(Suppl 3):1659-61.
37. Helo S, Ellen J, Mechlin C et al. A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men. J Sex Med. 2015; 12:1761-9.
38. Gooren LJ. Androgens and male aging: current evidence of safety and efficacy. Asian J Androl. 2010; 12:136-51.
39. Stergiopoulos K, Brennan JJ, Mathews R et al. Anabolic steroids, acute myocardial infarction and polycythemia: a case report and review of the literature. Vasc Health Risk Manag. 2008; 4:1475-80.
40. Kanayama G, DeLuca J, Meehan 3rd WP et al. Ruptured tendons in anabolic-androgenic steroid users: a cross-sectional cohort study. Am J Sports Med. 2015; 43:2638-44.
41. Leblanc DR, Schneider M, Angele P et al. The Effect of estrogen on tendon and ligament metabolism and function. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017; 172:106-16.
42. Vanberg P, Atar D. Androgenic anabolic steroid abuse and the cardiovascular system. Handb Exp Pharmacol. 2010; (195):411-57.
43. Darke S, Torok M, Duflou J. Sudden or unnatural deaths involving anabolic-androgenic steroids. J Forensic Sci. 2014; 59:1025-8.
44. Sanchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martinez-Benitez B et al. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. Liver Int. 2008; 28:278-82.
45. Hara Y, Waters EM, McEwen BS et al. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the ifecourse. Physiol Rev. 2015; 95(3):785-807.
46. Bertozzi G, Salerno M, Pomara C et al. Neuropsychiatric and behavioral involvement in AAS abusers. A literature review. Medicina (Kaunas). 2019; 55(7). pii:E396.
47. Pagonis TA, Angelopoulos NV, Koukoulis GN et al. Psychiatric side effects induced by supraphysiological doses of combinations of anabolic steroids correlate to the severity of abuse. Eur Psychiatry. 2006; 21:551-62.
48. Hildebrant T, Shope S, Varangis E et al. Exercise reinforcement, stress, and β-endorphins: an initial examination of exercise in anabolic-androgenic steroid-dependence. Drug Alcohol Depend. 2014; 139:86-92.
49. Davani-Davari D, Karimzadeh I, Khalili H. The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review. BMC Nephrol. 2019; 20:198.
50. Daher EF, Júnior GBS, Queiroz AL et al. Acute kidney injury due to anabolic steroid and vitamin supplement abuse: report of two cases and a literature review. Int Urol Nephrol. 2009; 41:717-23.
51. Almukhtar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN et al. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in bodybuilders. Clin Kidney J. 2015; 8:415-9.
52. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. J Am Soc Nephrol. 2010; 21:163-72.
53. Ronsoni MF, Santos HCD, Colombo BDS et al. Hypercalcemia and acute renal insufficiency following use of a veterinary supplement. J Bras Nefrol. 2017; 39:467-9.

49

Disfunção Erétil | Avaliação e Tratamento

Fabiano M. Serfaty • Mauro Pinheiro • Jucimar Brasil de Oliveira • André Luiz A. Meiriño

INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) classicamente é definida como a incapacidade persistente de se obter ou manter uma ereção adequada para a atividade sexual satisfatória.[1] No entanto, de acordo com diretrizes internacionais publicadas a partir de 2017,[2,3] a DE deve ser analisada também como um distúrbio totalmente associado ao sistema cardiovascular, devendo ser sempre avaliada em conjunto com outros fatores preponderantes para a doença cardiovascular e suas causas (p. ex., hipertensão, hipercolesterolemia, doença coronariana, diabetes melito [DM] etc.).[4] A DE tornou-se, assim, um sinal de alerta para doença coronariana que deve obrigatoriamente ser pesquisada em pacientes relativamente jovens com essa queixa.[4]Hipogonadismo deve também ser sempre considerado nos pacientes que apresentam queda importante na qualidade da ereção.[2,3]

Em âmbito mundial, estima-se que, atualmente, aproximadamente 150 milhões de homens tenham DE (dos quais, 20 a 30 milhões nos EUA e 20 milhões na Europa), e que esse número deva duplicar nos próximos 15 anos.[5,6] No Brasil, calcula-se que o problema acometa 10 milhões de indivíduos. Em um estudo brasileiro, que entrevistou 1.286 homens de 40 a 70 anos de idade, 49% tinham algum grau de DE, assim distribuída: mínima em 26,6%, moderada em 18,6% e completa em apenas 3,9%.[7] Vale a pena comentar que somente 30% dos pacientes com DE procuram assistência médica.[6]

No presente capítulo, serão abordados os temas mais relevantes sobre DE, incluindo etiologia, fatores de risco, avaliação diagnóstica e tratamento, bem como seu papel como preditor de doença cardiovascular.

FISIOLOGIA DA EREÇÃO PENIANA

O mecanismo da ereção é um fenômeno complexo que integra o funcionamento de três sistemas:

- Sistema vascular, composto pelas artérias anteriores do pênis e as artérias cavernosas penianas (geram o fluxo sanguíneo para expansão do tecido erétil peniano)
- Sistema neural, responsável pelo envio dos estímulos liberadores de óxido nítrico nas extremidades dos vasos a promoverem vasodilatação
- Sistema tecidual, composto pelos tecidos penianos e erétil (corpos cavernosos e corpos esponjosos), que permitem distensão e adequado "aprisionamento do sangue" durante a ereção.

A integração dos estímulos sensoriais que ocorrem diretamente no pênis (ereção reflexogênica) e dos estímulos sensoriais indiretos (visão, audição, olfato etc.) é essencial para promover o disparo neurológico necessário à vasodilatação dos sistemas arteriais. À medida que esse sistema arterial vai se preenchendo pelo fluxo arterial, as veias abaixo da túnica albugínea passam a sofrer compressão (venoclusão). Como consequência, o fluxo venoso diminui e o sangue é aprisionado dentro dos corpos cavernosos, resultando em rigidez. A contração adicional dos músculos pélvicos (isquiocavernoso e bulbocavernoso) finalmente confere o total aprisionamento do sangue e a rigidez final do pênis (Figuras 49.1 e 49.2).[1,2,7-9]

A principal causa de DE é a disfunção endotelial, que hoje é claramente reconhecida como multifatorial (p. ex., hipertensão, hipercolesterolemia, DM, tabagismo etc.). As neuropatias periféricas (com destaque para as provocadas pelo

DM) são outra causa importante por diminuir a liberação terminal nervosa de óxido nítrico (NO), principal modulador da vasodilatação peniana.

A síntese do NO ocorre a partir de seu precursor, o aminoácido L-arginina, sendo essa reação mediada pela ação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS). Neuromoduladores como a acetilcolina, liberada pelas terminações nervosas cavernosas, estimulam a liberação da NOS. Assim, o estímulo sexual, por meio do sistema nervoso parassimpático, leva à liberação de NO, o qual leva ao aumento da produção de monofosfato de guanina cíclico (cGMP), que causa o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso mediante a redução das concentrações intracelulares de cálcio, com consequente aumento do fluxo arterial na região, produzindo a ereção.[2,3,8-10]

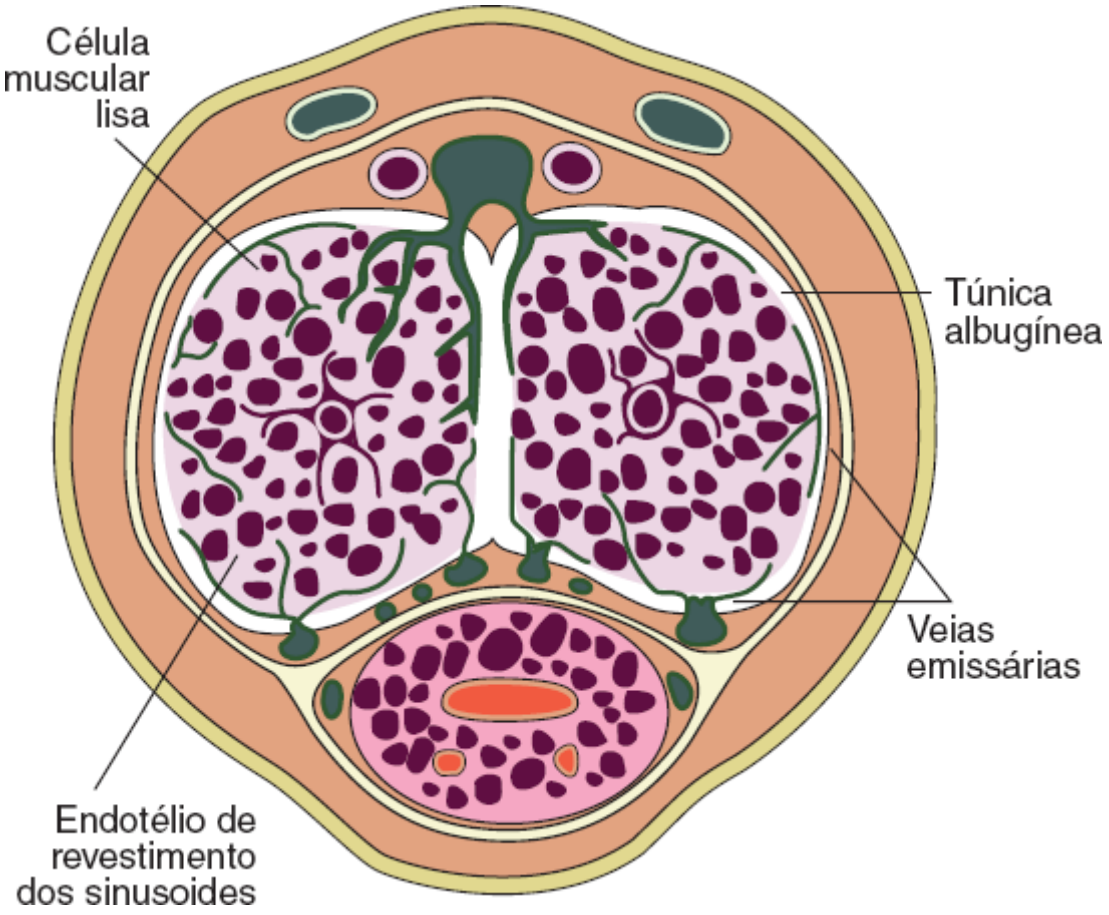


Figura 49.1 Anatomia do pênis flácido. (Adaptada de McVary, 2007.)[9]

Em condições normais, o cGMP é degradado pela enzima fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5). É nesse sítio que agem os medicamentos inibidores da PDE5 (PDE5i), o que impede a degradação do cGPM e ocasiona aumento de sua concentração. O resultado é o relaxamento da musculatura lisa e, consequentemente, vasodilatação e ereção.[3]

ETIOLOGIA

A DE pode ser classificada como psicogênica, orgânica (neurogênica, hormonal, vascular, cavernosa e induzida por medicamentos) ou, no seu tipo mais comum, a chamada disfunção sexual mista (psicogênica e orgânica) (Quadro 49.1).[1-3,7,8,11]

Atualmente, com o avanço dos meios diagnósticos, estima-se que cerca de 70% sejam consequentes a fatores orgânicos.[1-3] Um estudo em particular evidenciou que 70% dos homens com DE grave tinham uma ou mais das seguintes comorbidades: hipertensão arterial, DM, dislipidemia ou depressão.[11] Também foi visto que, quanto maior o número de patologias associadas, mais grave era a DE.[12]

Disfunção erétil psicogênica. Temor de desempenho por ansiedade, problemas de relacionamento interpessoal, estresse e doenças psiquiátricas, como depressão e esquizofrenia, estão comprovadamente relacionados com DE.

Disfunção erétil neurogênica. Enfermidades ou condições que afetem o sistema nervoso, tais como alcoolismo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral (AVC) e traumatismo cerebral, frequentemente causam DE por diminuição da libido ou dificuldade em iniciar a ereção. Além disso, lesões medulares,

cirurgias radicais (envolvendo a bexiga, a próstata ou o reto) e radioterapia pélvica destroem fibras nervosas envolvidas no processo eretivo.[2,7,8,11]

Disfunção erétil por fármacos. O Quadro 49.2 relaciona as várias substâncias implicadas na DE (anti-hipertensivos, antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos, antiandrogênicos).[1,8,13]

Disfunção erétil hormonal. No hipogonadismo, a queda de libido é a manifestação clínica mais precoce, sendo a DE manifestação mais tardia, quando o hipogonadismo é mais grave e mais prolongado. A queda acentuada da testosterona induz, sobretudo, a diminuição da intensidade e da frequência das ereções matinais e noturnas.[1,7-9] A testosterona tem um profundo efeito nos tecidos penianos, e a sua diminuição por período prolongado causa redução das fibras musculares lisas trabeculares, acúmulo de adipócitos na região da subtúnica dos corpos cavernosos e alteração neural peniana.[14] Alguns estudos sugerem melhor resposta aos PDE5i quando em reposição de testosterona em homens hipogonádicos. A hiperprolactinemia também pode causar DE por inibir a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), resultando em hipogonadismo hipogonadotrófico. Hipo e hipertireoidismo podem também cursar com DE. Os distúrbios endócrinos (com exceção do DM) são provavelmente responsáveis por apenas 3 a 6% de todas as disfunções eréteis orgânicas.[1-3,7,8,11]

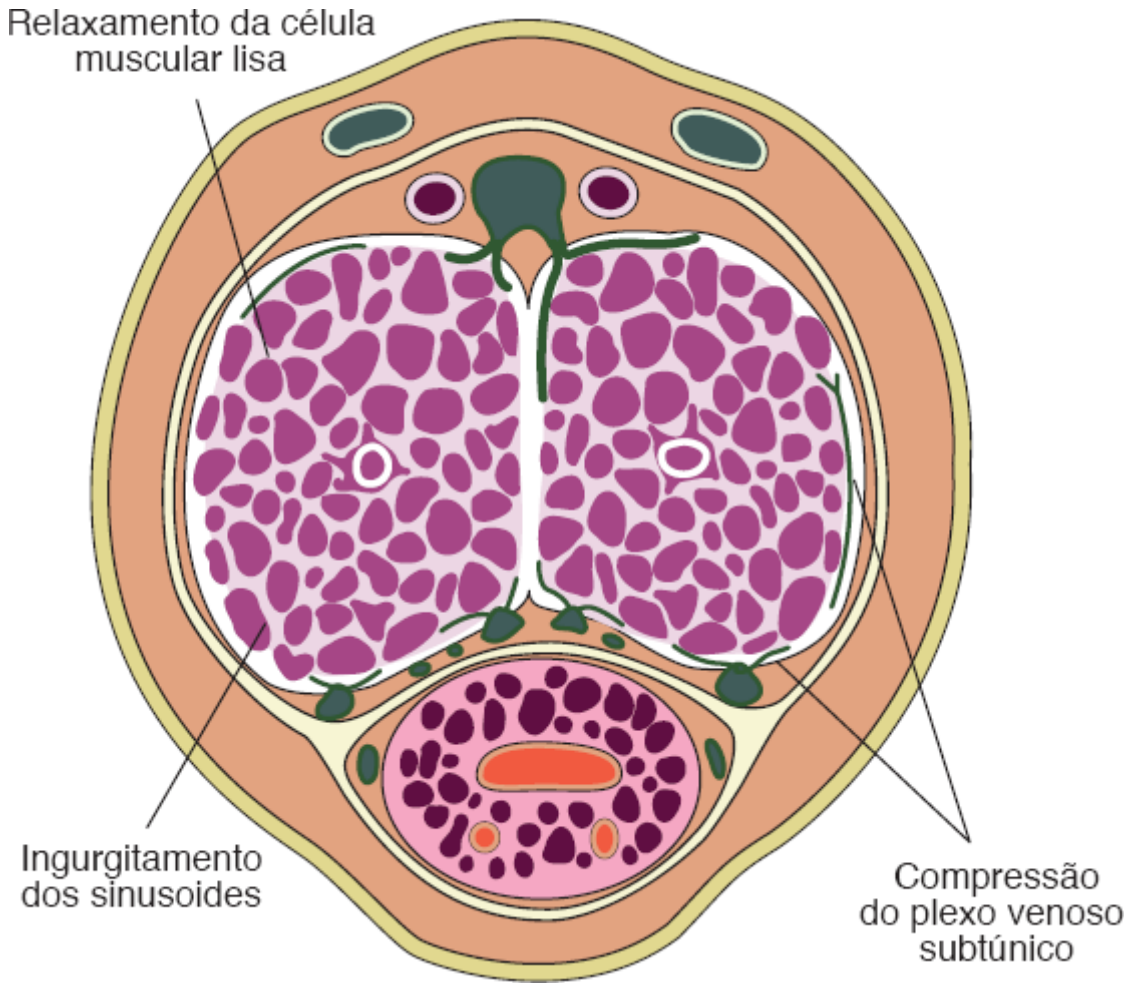


Figura 49.2 Anatomia do pênis normal em ereção.

Quadro 49.1 Classificação e causas comuns de disfunção erétil.

Categoria de disfunção erétil	Distúrbios comuns	Fisiopatologia
Psicogênica	Ansiedade do desempenho Estresse Depressão	Perda da libido, inibição excessiva ou liberação alterada de óxido nítrico
Neurogênica	AVC ou doença de Alzheimer	

	Lesão medular Cirurgia pélvica radical Neuropatia pélvica Lesão pélvica	Incapacidade para iniciar impulso nervoso ou interrupção da transmissão neural
Hormonal	Hipogonadismo Hiperprolactinemia Hipo/hipertireoidismo Hipercortisolismo	Diminuição da secreção de testosterona; perda da libido e inadequada liberação de óxido nítrico
Vasculogênica arterial ou cavernosa	Aterosclerose Hipertensão Diabetes melito Traumatismo Tabagismo Doença de Peyronie	Fluxo arterial inadequado ou venoclusão prejudicada e inadequada liberação de óxido nítrico
Induzida por fármacos ou drogas	Anti-hipertensivos Antidepressivos Antiandrogênios Álcool em excesso Interferon-α	Diminuição da secreção de testosterona; perda da libido e inadequada liberação de óxido nítrico
Causada por outras doenças sistêmicas ou envelhecimento	Idade avançada Insuficiência renal crônica Doença coronariana Hepatopatia crônica AIDS etc.	Em geral, multifatorial, resultando em disfunção nervosa, endócrina e/ou vascular

AVC: acidente vascular cerebral. Adaptado de Lue, 2000.[8]

Quadro 49.2 Substâncias associadas à disfunção erétil.

Anti-hipertensivos • Diuréticos • Betabloqueadores (exceto nebivolol) • α-metildopa, clonidina etc.
Hipolipemiantes

• Estatinas, fibratos
Psicotrópicos
• Antidepressivos tricíclicos, lítio
• Fenotiazinas, butirofenonas
• Inibidores da monoaminoxidase
• Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
Anticonvulsivantes
• Fenobarbital, fenitoína, topiramato etc.
• Hormônios femininos
• Estrógenos, progestógenos
Antiandrógenios
• Espironolactona, finasterida, flutamida etc.
Antagonistas do GnRH
• Leuprolida, gosserrelina, triptorrelina e busserrelina
Antagonistas H2
• Cimetidina, ranitidina
Outros
• Metoclopramida, digoxina, baclofeno, álcool, maconha, cocaína, opiáceos, anfetaminas

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina. Adaptado de Matsui et al., 2015;[1] Thomas, 2003.[14]

Disfunção erétil vascular (DEV). Representa, de longe, o tipo mais comum de DE. Os maiores fatores de risco associados à sua fisiopatologia são: obesidade (sobretudo, abdominal), DM, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, tabagismo, estresse e outras doenças crônicas. Todos esses elementos geram estresse oxidativo, com lesão precoce das células endoteliais e subsequente disfunção endotelial, ocasionando diminuição da produção de NO.[1,10,16] A falha no mecanismo de fechamento das veias durante a ereção (disfunção venoclusiva) pode causar DE grave, até mesmo sem resposta aos fármacos intracavernosos (Figura 49.3).[1,2,7]

Disfunção erétil por diabetes melito. A DE no DM resulta de vários fatores: (1) comprometimento dos pequenos vasos, terminações nervosas e células endoteliais, ocasionando produção deficiente de neurotransmissores; (2) disfunção endotelial; (3) aterosclerose; (4) neuropatia autonômica; (5) fatores emocionais; e (6) uso de medicações anti-hipertensivas.[1,3,16] Em pacientes diabéticos, a DE parece estar fortemente associada à doença coronariana silenciosa. O mecanismo pelo qual a DE está vinculada à doença coronariana parece ser a existência de disfunção endotelial.[17]

Disfunção erétil por outras doenças sistêmicas. Na insuficiência renal crônica, a etiologia da DE é também multifatorial. Infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina comprometem a ereção por repercussões emocionais (depressão e ansiedade), além da insuficiência arterial peniana.[1,6,9]

Conforme mostrado no Quadro 49.3, alguns parâmetros podem ser úteis na distinção entre DE orgânica e psicogênica.

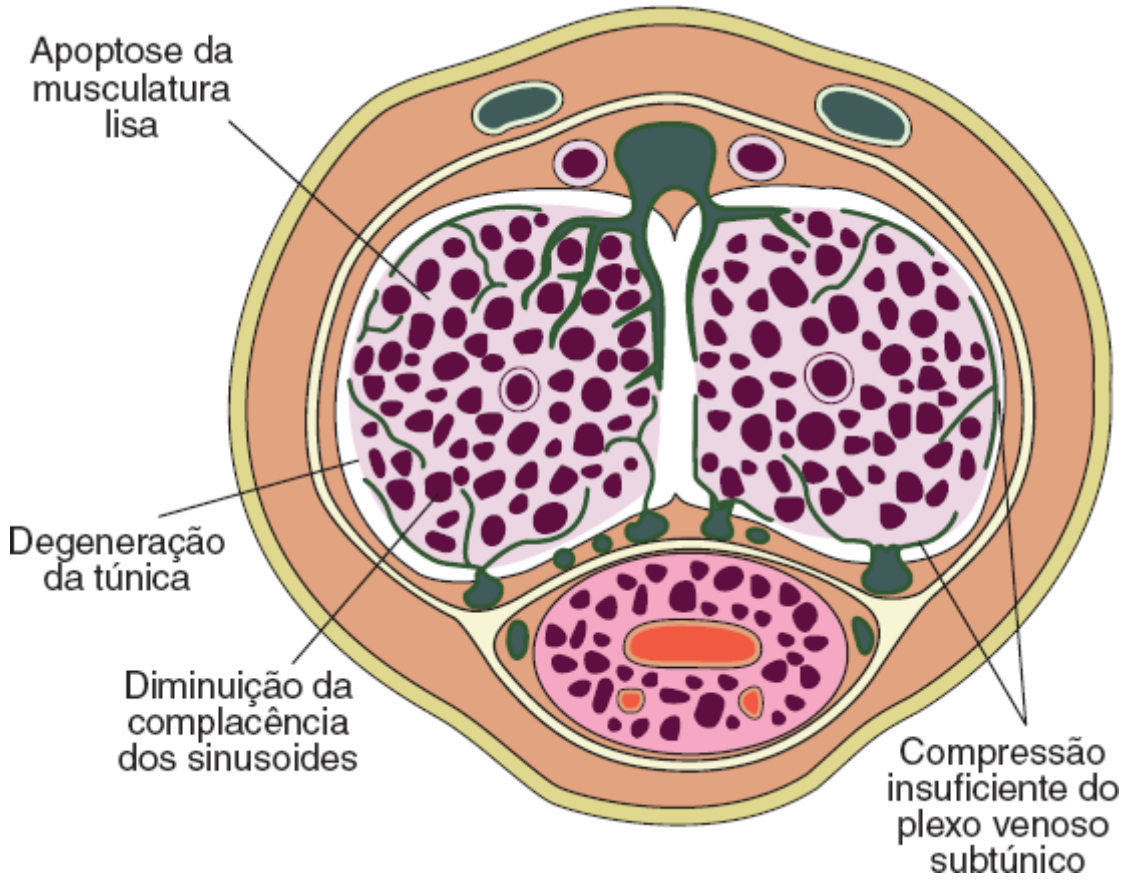


Figura 49.3 Mecanismo da disfunção venoclusiva grave.

Quadro 49.3 Parâmetros úteis na distinção entre disfunção erétil orgânica e psicogênica.

Parâmetro	Disfunção erétil orgânica	Disfunção erétil psicogênica
Início	Gradual	Súbito
Libido	Em geral, preservada	Em geral, ausente
Ereções noturnas	Ausentes	Presentes
Ereções matutinas	Ausentes ou diminuídas	Presentes
Ocorrência da disfunção erétil	Com qualquer parceira ou parceiro	Com parceiras ou parceiros específicos
Relação com estresse	Não	Sim

FATORES DE RISCO

Estudos epidemiológicos indicam que os melhores preditores do risco para DE são idade, histórico de DM, doença cardiovascular e uso de medicações ou drogas ilícitas (Quadro 49.4).[1,2,7,8,11]

A DE afeta < 10% dos homens < 40 anos de idade e > 75% daqueles > 80 anos de idade.[4] A explicação é o envelhecimento natural do tecido erétil que vai perdendo sua elasticidade e as alterações vasculares e neurológicas próprias da idade que, mesmo quando imperceptíveis, contribuem para um déficit de funcionamento na fisiologia da ereção.[4]

A prevalência de DE em diabéticos oscila entre 35 e 75%. Nesses indivíduos, o risco é aproximadamente três vezes maior do que na população geral.[3] Entre os diabéticos que desenvolverão distúrbios eréteis, cerca de 50% serão acometidos dentro dos primeiros 5 a 10 anos após o diagnóstico da doença.[3,16] Muitos pacientes com DM tipo 2 têm sua enfermidade diagnosticada após procurarem o médico com queixas de DE.[18,19] Pacientes com síndrome metabólica têm também risco aumentado para DE, sendo tal risco diretamente proporcional à circunferência abdominal.[20]

O tabagismo e o consumo excessivo de álcool, maconha ou cocaína são, comprovadamente, fatores de risco para DE.[21-23] O etilismo crônico potencialmente causa hipogonadismo e neuropatia autonômica.[22,23] Além disso, com exceção dos antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II, os demais anti-hipertensivos são sabidamente causadores de DE, com destaque para os betabloqueadores e diuréticos.[24] Prostatectomia radical[25] e cirurgia para câncer retal[26]são outros fatores de risco para DE.

Quadro 49.4 Fatores de risco para disfunção erétil.

- Diabetes melito
- Obesidade
- Síndrome metabólica
- Cirurgia ou radioterapia pélvica
- Consumo excessivo de álcool, cocaína ou maconha
- Doença cardiovascular
- Hipertensão arterial
- Dislipidemia
- Tabagismo
- Insuficiência renal crônica
- Uso de ansiolíticos, hipotensores, antidepressivos, antipsicóticos, antiandrogênicos etc.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica

DISFUNÇÃO ERÉTIL E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A demonstração de que a DE tem vários pontos em comum com a doença cardiovascular (DCV) em sua patogênese, especialmente no que diz respeito à disfunção endotelial, incentivou a pesquisa de possíveis associações entre as duas condições, acabando por estabelecer a DE como um importante fator de risco para DCV (similar ao imposto pelo tabagismo, por exemplo).[3] Recente metanálise indica que DE seria um marcador independente para hospitalização ou mortalidade por DCV.[3]

Desse modo, a DE apresenta importante valor preditivo de evento coronariano futuro, uma vez que costuma preceder em 3 a 5 anos a DCV estabelecida, o que pode ser explicado pelo menor calibre das artérias penianas quando comparadas às coronárias.[27] Em homens com DM, inclusive, a DE parece ser um melhor preditor de eventos do que hipertensão e dislipidemia.[28]

No entanto, em homens jovens, entre 40 e 49 anos de idade, a DE também tem marcante valor preditivo, aumentando em sete vezes o risco de DCV quando comparado a homens sem DE.[3,29] O último *guideline* da British Society for Sexual Medicine reforça a necessidade de se incluir a DE como fator de risco independente nas calculadoras de risco cardiovascular já estabelecidas, especialmente naqueles homens < 45 anos de idade.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Anamnese

O componente mais importante para o diagnóstico de DE é obter de maneira clara e completa todo o histórico sexual do paciente. É importante distinguir outras disfunções sexuais, como ejaculação precoce e perda da libido. Vários questionários foram formulados para ajudar no diagnóstico, como o IIEF (*internation index of erectile function*) e o EDITS (*erectile dysfunction inventory of treatment satisfaction*).[30-33]

Problemas de saúde física e psicológica do par são fatores que podem deteriorar a relação do casal. O *histórico médico* pode identificar fatores de risco responsáveis ou que contribuem para DE, além de exaustivo inquérito sobre uso

de medicamentos (ver Quadro 49.2). Antecedentes de traumatismo pélvico ou perineal e cirurgias abdominopélvicas podem indicar risco vascular ou neurológico. Questões específicas, como dor e deformidade penianas, sugerem placas penianas (*doença de Peyronie*). O histórico do desenvolvimento sexual, os estágios de androgenização e alterações do desenvolvimento genital precisam ser pesquisados no jovem, assim como sinais e sintomas de outras endocrinopatias, como hiper e hipotireoidismo.

O *histórico psicológico* se impõe quando a DE é súbita, ocasional, temporária ou seletiva. Outro dado importante para esse diagnóstico é a preservação das ereções matinais e das ereções reflexas consequentes à distensão vesical, que, quando presentes, dispensam exames complementares para avaliar um adequado funcionamento da estrutura vascular peniana. Diante da suspeita de DE psicogênica, devem ser avaliados problemas emocionais como ansiedade, temor de desempenho, estresse, problemas de relacionamento, doença psiquiátrica coexistente e histórico de uso de drogas ilícitas.[2,3,7-9,30-33]

Exame físico

O exame físico deve buscar qualquer sinal de anormalidade endócrina, vascular, neurológica ou genital. Deve-se avaliar o estado geral do paciente, aferir a pressão arterial e observar as características sexuais secundárias. A árvore vascular, especialmente dos membros inferiores, é checada pela palpação dos pulsos arteriais e do índice pênis/braço (IPB). Um IPB < 7,0 significa insuficiência arterial. A integridade do sistema neurológico pode ser acessada pela pesquisa dos reflexos, sensibilidade peniana e perianal (dor, temperatura) e reflexos genitais (anal e reflexo bulbocavernoso). A avaliação genital inclui palpação para determinação de consistência, tamanho, deformidades e placas de fibrose.[2,3,7-9,30-32]

Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais básicos para afastar DM ou outras doenças sistêmicas incluem: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, creatinina, hemograma, perfil lipídico e sumário de urina. A avaliação endócrina necessita de dosagem de testosterona, prolactina e função tireoidiana. Gonadotrofinas e cariótipo podem ser requisitados, quando indicados. Ademais, hipercortisolismo deve ser investigado diante da suspeita clínica de síndrome de Cushing.[2,9,30-35]

Testes complementares

Quando não há causa óbvia para a DE (p. ex., distúrbios hormonais, DM de longa duração, uso de fármacos indutores de DE etc.), pode-se proceder a testes diagnósticos complementares, comentados a seguir.

■ *Prova terapêutica com inibidores da PDE5*

Pode ser realizada quando ocorre dificuldade ou dúvida em se interpretar a existência de ereções matinais e noturnas, ou quando se deseja documentar a existência de ereção na tentativa de relação sexual. Nesse caso, os PDE5i podem ser utilizados durante um determinado período para que seja avaliada a real resposta a esses medicamentos.[7,8,30-33]

■ *Teste de ereção farmacoinduzida*

Esse teste é geralmente realizado quando não há resposta aos PDE5i. Consiste na aplicação intracavernosa de agentes vasoativos, seguida de estímulo erótico visual ou manual. Dentre os três agentes mais utilizados (papaverina, papaverina/fentolamina e prostaglandina), a prostaglandina E1 (PGE1) é o de melhor desempenho. No caso de resposta insatisfatória ou inconclusiva, pode-se repetir o teste com uma dose maior ou prosseguir com uma investigação mais detalhada (ultrassonografia com Doppler das artérias cavernosas).[9,30-34]

■ *Ultrassonografia com Doppler das artérias cavernosas*

Exame sem indicação formal em diretrizes recentes da Associação Americana de Urologia (AUA) e da Sociedade Internacional de Medicina Sexual (ISSM). Talvez seja o único exame que possa documentar de fato uma DE grave, podendo corroborar a indicação do tratamento cirúrgico e até mesmo afastar possibilidade de DE psicogênica. Realizada antes e depois de aplicação intracavernosa de vasodilatador (alprostadil, TriMix® ou BiMix®), está indicada nos casos de pacientes que precisam de uma investigação mais detalhada da árvore arterial peniana e do sistema venoclusivo do pênis.[34] São considerados dentro da normalidade os pacientes com diâmetro da artéria cavernosa maior do que 0,08 cm e pico de velocidade de fluxo acima de 30 cm/segundo. Esse exame também permite avaliar os corpos cavernosos, pesquisando e documentando placas penianas (doença de Peyronie). Pode ainda ser documentada doença venoclusiva do pênis, quando se evidencia uma velocidade de refluxo venoso (em geral, próximo a 7 cm/segundo), caracterizando assim a "fuga venosa" e a ausência de ereção ao longo do exame.[30-34]

TRATAMENTO

O impacto da DE no psiquismo e na vida conjugal dos pacientes tem motivado a utilização de um grande arsenal terapêutico, sempre levando em conta que o sucesso depende do apoio vital do par, da motivação e da expectativa realista das possíveis soluções (Quadro 49.5).[2,7-9,33,35] Além disso, deve-se corrigir os fatores que possam estar causando ou agravando a DE: medicações, distúrbios hormonais (hipogonadismo, hiperprolactinemia, hipo ou hipertireoidismo, hipercortisolismo), DM descompensado, obesidade etc.[2,3,33]

Terapia psicossexual

Pode beneficiar todos os pacientes com DE e suas parceiras ou parceiros sexuais. No entanto, está prioritariamente indicada nos casos com DE psicogênica ou mista, com predomínio do componente psicogênico. Contudo, também pode ser empregada em pacientes com DE orgânica irreversível, com o intuito de enfatizar técnicas que possibilitem a obtenção do prazer sem o coito.[2,8,9]

Tratamento clínico

A primeira direção no tratamento é a correção dos fatores predisponentes. Melhora significativa da função erétil pode ser obtida apenas com redução ponderal.[36] Manter níveis pressóricos estabilizados e um controle metabólico adequado são fundamentais para melhorar a função endotelial e, consequentemente, evitar a progressão da DE.[8,9]

Quadro 49.5 Opções de tratamento para a disfunção erétil (DE).

Aconselhamento psicossexual
• Pode beneficiar todos os pacientes com DE e suas parceiras ou parceiros sexuais. No entanto, está prioritariamente indicado nos casos com DE psicogênica ou mista, com predomínio do componente psicogênico
Terapia de primeira linha
• Inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafila, vardenafila, tadalafila)
Terapias de segunda linha
• Injeção intracavernosa
• Medicamentos intrauretrais e tópicos
• Aparelhos de tumescência a vácuo
Terapias de terceira linha
• Próteses penianas

Adaptado de McMahon, 2014;[2] Sivalingam et al., 2006;[34] Hatzimouratidis et al., 2016.[36]

Tratamento farmacológico

■ *Combate aos transtornos psiquiátricos*

Ansiolíticos, medicamentos antipânico e estimulantes sexuais podem ser úteis em alguns casos. Embora essas substâncias não restaurem a potência sexual, sua capacidade de bloquear o pânico sexual torna os pacientes ansiosos mais aderentes à terapia sexual. *Trazodona* (Donaren®) e *alprazolam* (Frontal®, Apraz® etc.) são úteis para bloquear o pânico sexual durante o curso da terapia sexual. *Bupropiona* (Wellbutrin SR®, Bup®) é um dos mais novos adjuvantes, em função de sua aparente ação nos centros sexuais do cérebro, com efeitos favoráveis na ereção e na libido.[7-9,33]

■ *Terapia de reposição androgênica*

A reposição de testosterona está indicada apenas para os pacientes que comprovadamente tenham hipogonadismo. Ela pode potencializar a ação dos PDE5i nesses pacientes (ver Capítulo 47, *Hipogonadismo Masculino* | *Tratamento*).

■ *Uso de agonistas dopaminérgicos*

Diante de hipogonadismo secundário à hiperprolactinemia causada por prolactinomas ou pseudoprolactinomas, impõe-se o uso de agonistas dopaminérgicos; de preferência, *cabergolina* (Dostinex® – na dose média de 0,5 a 1,5 mg, 2 vezes/semana). Nesses casos, a reposição de testosterona apenas está indicada se o hipogonadismo persistir apesar da correção da hiperprolactinemia.[37,38]

■ *Inibidores da fosfodiesterase tipo 5*

Mecanismo de ação

Os PDE5i atuam bloqueando a PDE5, enzima que inativa o cGMP, mensageiro que medeia a ação do óxido nítrico (NO) na musculatura lisa das trabéculas dos corpos cavernosos, com consequente relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos.[2] Para agirem, os PDE5i necessitam de uma resposta intacta do NO, bem como da síntese de cGMP pelas células da musculatura lisa do corpo cavernoso.[8,9] Contudo, é muito importante que exista a compreensão, por parte do paciente, de que o sucesso da medicação depende da presença do estímulo sexual e da ausência de estresse físico e mental (Figuras 49.4 e 49.5).[2,39,40]

Fármacos

Sildenafila (Viagra®) começou a ser comercializada em 1998. Em 2003, foram lançados dois novos PDE5i, vardenafila (Levitra®) e tadalafila (Cialis®), que apresentam maior especificidade pela PDE5, o que lhes possibilita eficácia terapêutica com doses menores. Mais recentemente, passou-se a dispor da lodenafila (Helleva®), da udenafila (Zydena®) e da avanafila (Stendra®).[2,35,39-46]

Embora os PDE5i tenham algumas similaridades estruturais, eles diferem na seletividade e na farmacocinética. O Quadro 49.6 mostra as diferenças entre os fármacos com relação ao início e à duração de ação. A tadalafila possui a meia-vida mais longa, tornando possível uma janela terapêutica de 36 horas para a mesma.

A seletividade dos PDE5i é a razão de sua potência inibitória de outras isoformas de fosfodiesterase por sua potência inibitória da PDE5. Para a PDE tipo 6 (PDE6), tadalafila é a mais seletiva, e sildenafila, a menos seletiva; para a tipo 11 (PDE11), vardenafila é a mais seletiva, e tadalafila, a menos.[8,39-42] No entanto, não há diferenças significativas entre os PDE5i quanto a eficácia, segurança e tolerabilidade.[35]

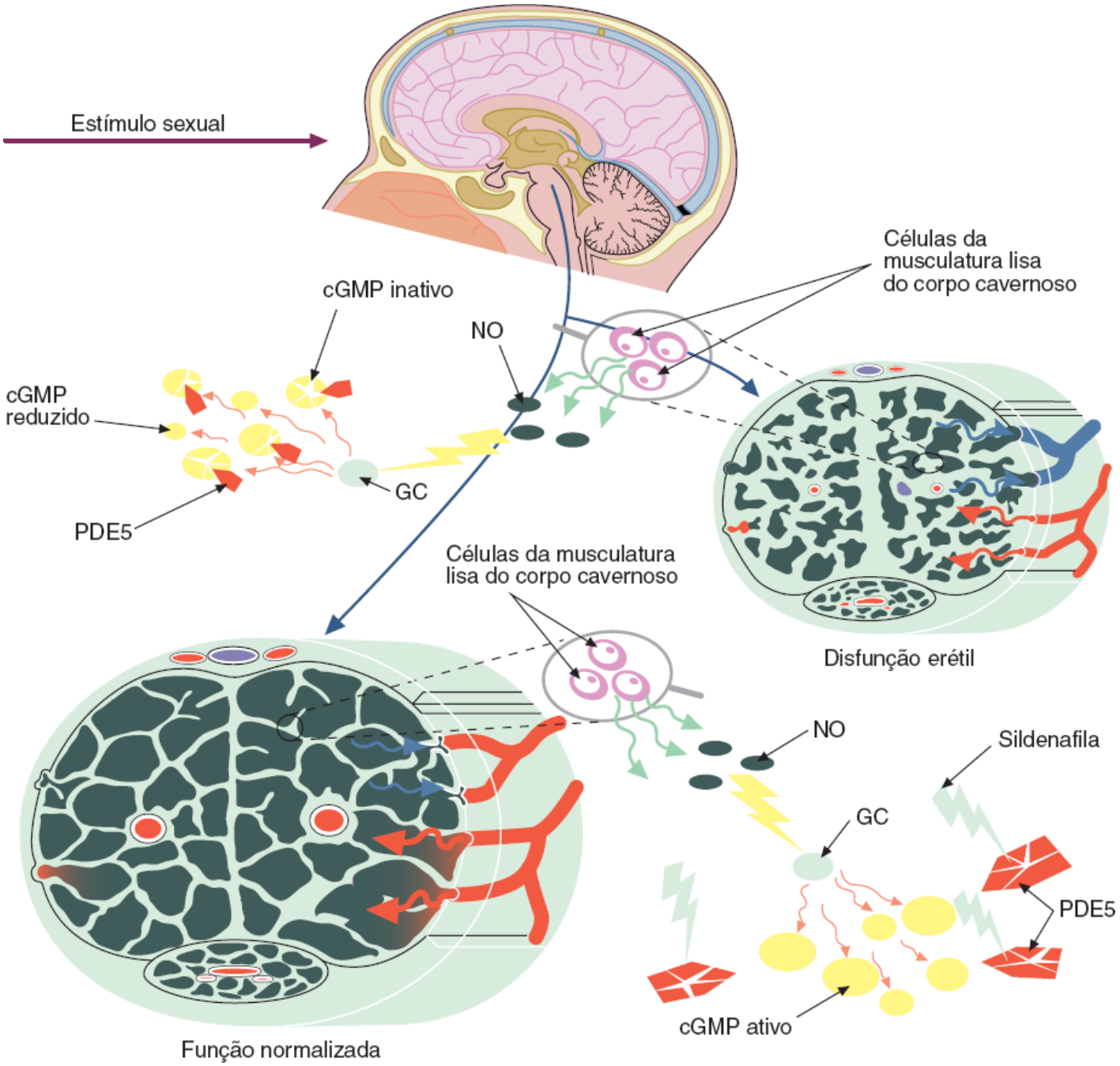


Figura 49.4 Resumo dos fatores envolvidos na ereção e do mecanismo de ação dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i). NO: óxido nítrico; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; GC: guanilato ciclase. (Adaptada de Agarwal et al., 2006.)[11]

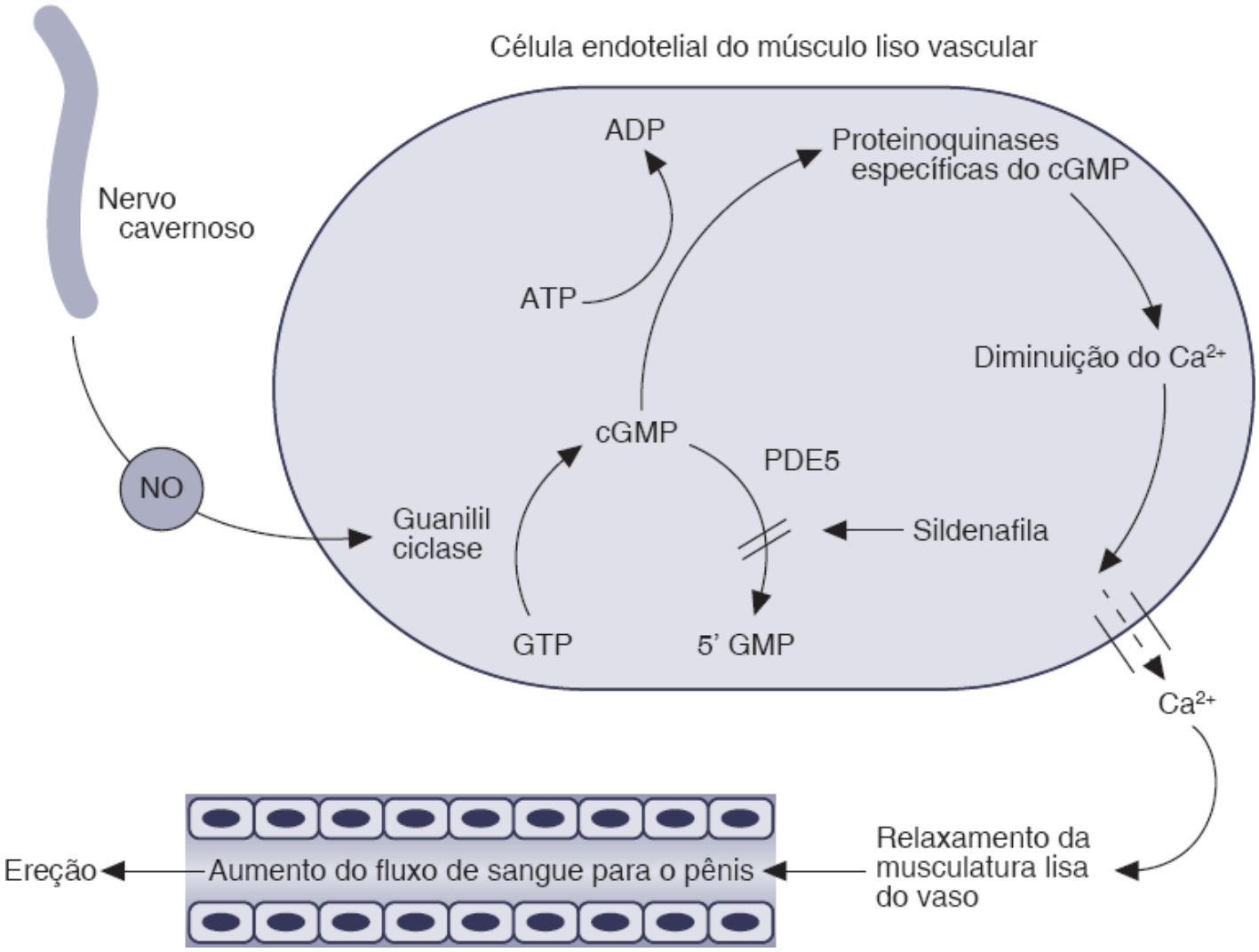


Figura 49.5 Mecanismo de ação da sildenafila e outros inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i). NO: óxido nítrico; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; PDE5: fosfodiesterase tipo 5; ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; GTP: trifosfato de guanosina. (Adaptada de Agarwal et al., 2006.)[11]

Quadro 49.6 Farmacologia clínica dos inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5.

Características	Tadalafila (Cialis®)	Sildenafila (Viagra®)	Vardenafila (Levitra®)	Udenafila (Zydena®)
Início de ação	20 a 30 min	30 a 60 min	15 a 45 min	30 min
Duração de ação	Até 36 h	4 a 6 h	12 h	16 h
Meia-vida	16,9 h (jovem) 21,6 h (idoso)	3 a 4 h	4 a 5 h	11 a 15 h
Ligação proteica	94%	96%	94%	95%
Interação com alimentos	Sem interação	Taxa de absorção e concentração reduzidas após refeição rica em gordura	Taxa de absorção e concentração reduzidas após refeição rica em gordura	Sem interação

Eventos adversos	Cefaleia Dispepsia Congestão nasal Rubor facial Dor lombar	Cefaleia Dispepsia Congestão nasal Rubor facial Visão anormal	Cefaleia Congestão nasal Rubor facial Dispepsia	Cefaleia Congestão nasal Rubor facial
Contraindicação	Uso de nitratos	Uso de nitratos	Uso de nitratos	Uso de nitratos Portadores de retinite pigmentosa

Adaptado de McMahon, 2014;[2] Sivalingam et al., 2006;[34] Hatzimouratidis et al., 2016;[36] Doumas et al., 2015.[41]

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais que afetam igualmente os PDE5i resultam da inibição dessa isoforma em outros órgãos: cefaleia, congestão nasal, dispepsia, rubor facial e distúrbios visuais (fotossensibilidade, borramento visual e dificuldade na percepção de cores entre o azul e o verde). As alterações visuais causadas pela sildenafila estão relacionadas com a inibição da PDE6 na retina, ao passo que as dores musculares causadas pela tadalafila decorrem da inibição da PDE11 no músculo esquelético (Quadro 49.7).[8,35,39,42,47]

Foram relatados raros casos de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION) após o uso de PDE5i.[48] Essa condição é caracterizada por perda de visão monocular de início súbito e decorre de isquemia aguda da porção anterior do nervo óptico, na ausência de arterite demonstrável.[48] Pacientes com histórico de perda súbita da visão não devem ser, portanto, tratados com PDE5i sem uma avaliação oftalmológica prévia.[39,48]

Interações medicamentosas

A sildenafila é metabolizada principalmente pelos citocromos P4502C9 e P4503A4. Suas concentrações plasmáticas são aumentadas por inibidores do P4503A4, como cimetidina, eritromicina e inibidores de protease. Em contrapartida, a sildenafila é um inibidor da via metabólica P4502C9, e sua administração pode comprometer o metabolismo de substâncias metabolizadas por esse sistema, como a varfarina.[9,33,35,39]

Quadro 49.7 Efeitos colaterais comuns dos inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5).

Efeito colateral	Frequência (%)		
	Sildenafila	Vardenafila	Tadalafila
Cefaleia	13	16	15
Flushing	10	12	4
Dispepsia	5	4	12
Congestão nasal	1	10	4
Tonturas	1	2	2
Visão anormal*	2	< 2	–
Lombalgia**	–	–	7
Mialgia**	–	–	6

*Secundária à inibição não seletiva de isoforma PDE6 na retina. **Secundárias à inibição não seletiva de isoforma PDE11 no músculo esquelético. Adaptado de Shindel et al., 2014;[12] Ventimiglia et al., 2016.[40]

Suco de *toranja*, mesmo quando administrado em quantidades normais (200 a 300 mℓ), pode irreversivelmente inativar o P4503A4 intestinal, levando a redução no metabolismo pré-sistêmico e aumento da biodisponibilidade dos PDE5i.[49]

As interações mais sérias, no entanto, são com os nitratos, cujos efeitos vasodilatadores são potencializados pelos PDE5i, podendo resultar em hipotensão potencialmente fatal. Tadalafila e vardenafila estão contraindicadas em homens usando betabloqueadores. A bula da sildenafila também traz uma advertência para o uso concomitante dos dois fármacos. Em indivíduos com insuficiência aórtica grave ou insuficiência cardíaca congestiva tratados com vasodilatadores ou esquemas anti-hipertensivos complexos, é obrigatório o monitoramento da pressão arterial após a administração inicial de PDE5i (Quadro 49.8).[8,9,35,39]

Quadro 49.8 Recomendações para o uso de inibidores seletivos de PDE5 (PDE5i).

- Não administrar PDE5i em homens fazendo uso regular de nitratos de curta ou longa ação
- Se o homem tem doença coronariana estável e não necessita de nitratos regularmente, os riscos dos PDE5i devem ser cuidadosamente discutidos com ele. Se nitratos são requeridos por causa de leve a moderada limitação para exercícios resultante de insuficiência coronariana, PDE5i não devem ser prescritos
- Orientar os pacientes sobre a interação dos PDE5i com nitratos, doadores de nitratos e α-bloqueadores, a qual pode resultar em hipotensão potencialmente fatal
- Não administrar PDE5i dentro de 24 horas da ingestão de qualquer tipo de nitrato
- Em homens com doença coronariana prévia, deve-se avaliar o risco de isquemia cardíaca durante a atividade sexual antes de prescrever PDE5i. Essa avaliação pode incluir um teste ergométrico
- Monitoramento inicial da pressão arterial após a administração de PDE5i pode estar indicado em homens com insuficiência cardíaca congestiva que tenham baixa pressão e *status* volumétrico limítrofe, bem como homens tratados com esquemas anti-hipertensivos complicados, com múltiplos fármacos. Nesses casos, o temor maior é hipotensão por interação dos PDE5i com vasodilatadores
- Em homens infectados pelo HIV, considerar potenciais interações de PDE5i com fármacos antirretrovirais ou antimicrobianos

Adaptado de McVary, 2007;[9] Isidro, 2012;[20] Ventimiglia et al., 2016.[40]

Posologia

Sildenafila (Viagra® – comp. 25 e 50 mg). A dose inicial é de 50 mg 1 hora antes do coito, podendo ser aumentada para 100 mg ou diminuída para 25 mg, 1 vez/dia.[40-42] Tem sido sugerido o uso de doses menores de sildenafila (25 mg) nos pacientes em uso concomitante de medicações que interfiram no complexo enzimático CYP3A4 (p. ex., cimetidina, eritromicina, cetoconazol, itraconazol e inibidores da protease).

Como já mencionado, sildenafila e os demais PDE5i estão formalmente contraindicados em pacientes que fazem uso de nitratos. O somatório dos efeitos hipotensores desses fármacos pode precipitar IAM ou AVC. Contraindicações relativas são: IAM recente (nos últimos 6 meses), AVC e insuficiência cardíaca (grau III a IV) (ver Quadro 49.8).[39-42]

Tadalafila (Cialis® – comp. 20 mg). A dose recomendada é de 20 mg, que, devido à duração de ação prolongada da tadalafila, não precisa ser tomada nas primeiras horas que antecedem a relação sexual. Da mesma maneira, tadalafila só deve ser repetida após 48 horas.[42-46,50]

Tadalafila uso diário (Cialis diário® – comp. 5 mg; Tada diário® – comp. 5 mg). Recentemente lançada no mercado brasileiro, é administrada diariamente pela manhã, na dose de 5 mg, ocasionando concentração linear e constante ao longo das 24 horas. É geralmente selecionada para indivíduos com maior frequência de atividade sexual.[51,52]

Vardenafila (Levitra® – comp. 5, 10 e 20 mg). A dose inicial recomendada é 10 mg, administrada 25 a 60 minutos antes de cada atividade sexual. A dose pode ser aumentada para 20 mg, de acordo com a eficácia e a tolerabilidade. Em pacientes em uso concomitante de fármacos que inibam CYP3A4, essa dose não deve exceder 5 mg/dia.[42,43,53-55]

Vardenafila ODT (Levitra® ODT – comp. 10 mg). Formulação disponível em comprimidos orodispersíveis (10 mg), com sabor menta, para aplicação sublingual, o que supostamente lhe confere um início de ação mais rápido (10 a 60 minutos).[54]

Lodenafila (Helleva® – comp. 80 mg). A dose inicial recomendada é 80 mg, administrada 30 a 60 minutos antes de cada atividade sexual.

Udenafila (Zydena® – comp. 100 mg). Na dose de 100 mg, é administrado 30 a 60 minutos antes da relação sexual, com meia-vida de 12 horas, sem variação na absorção se ingerido com alimentos pouco gordurosos. Apresenta alta seletividade na inibição na enzima PDE5.[44,47]

Avanafila (Stendra® – comp. 100 mg). Diferencia-se dos demais PDE5i devido a seu rápido início de ação (dentro de 15 minutos) e rápida eliminação (duração de ação de 6 horas). Ela atinge sua concentração máxima no plasma ($T_{máx}$) em 30 a 45 minutos, contra 60 a 120 minutos com os outros PDE5i.[46,56]

Escolha do inibidor da PDE5

Vários pacientes terão preferência por um ou mais desses agentes. Há uma grande variação individual com relação ao início e à eficácia, bem como à duração do efeito erogênico. Os efeitos colaterais podem também influenciar a escolha do paciente.[2]

Em estudos comparativos entre tadalafila e outros PDE5i, a maioria dos pacientes disse preferir a primeira. O principal motivo por essa opção foi a capacidade da tadalafila em propiciar ereção por um tempo mais prolongado, apesar da similar eficácia erogênica entre os fármacos.[38,40,56-59] Convém comentar que estudos que mostram preferências específicas por PDE5i têm sido alvo de questionamentos devido a seus desenhos ou a vieses de seleção.[3,7,8]Vale a pena ressaltar também que cerca de 30% dos pacientes não têm resposta satisfatória aos PDE5i, seja por falta de resposta fisiológica, efeitos colaterais intoleráveis ou ambos.[35,46]

Falha do PDE5i

Eventualmente, pode ser tentada a troca da medicação, mas deve-se antes excluir níveis baixos de testosterona (frequente motivo de falha do PDE5i), potencialmente revertida com a correção do distúrbio hormonal.[3] As diretrizes britânicas sugerem um ponto de corte de 350 ng/dℓ (12 nmol/ℓ) para iniciar um tratamento terapêutico de 6 meses com testosterona, com a manutenção do PDE5i (Figura 49.6).[3]

■ *Farmacoterapia intracavernosa*

A autoinjeção com fármacos vasoativos representa a alternativa de escolha aos tratamentos cirúrgicos (implante de prótese peniana) nos casos não responsivos aos medicamentos orais. Essas substâncias estimulam o processo natural da ereção por meio da inibição do tônus simpático e relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos.[23] Vários fármacos foram utilizados, isoladamente ou em combinação (p. ex., prostaglandina, papaverina, fentolamina, alprostadil etc.); contudo, atualmente, em nosso meio, a preferência tem sido por *alprostadil* (Caverject® etc.) ou pelo uso de formulações combinadas, TriMix® (prostaglandina + papaverina + fentolamina) ou BiMix® (papaverina + fentolamina).[35,60]

O *alprostadil* é um prostanoide sintético com ação $alfa_2$-antiadrenérgica e um potente efeito relaxante da musculatura lisa, bem como ação vasodilatadora. Sua dose varia de 5 a 20 mg. Na prática clínica, provou ser o fármaco intracavernoso disponível mais eficiente, com um sucesso geral > 70%. Além disso, o risco para a ocorrência de fibrose, ereção prolongada e priapismo é baixo. O efeito colateral mais comum é a ereção dolorosa (17 a 34% dos casos). A frequência das aplicações não deve exceder 3 vezes/semana. A farmacoterapia intracavernosa está contraindicada nos pacientes em uso de inibidores da monoamina oxidase ou com condições que favoreçam o priapismo (p. ex., anemia falciforme, leucemia ou em uso de anticoagulantes).[9,35,60]

A autoinjeção de fármacos intracavernosos oferece os melhores resultados nos seguintes casos de DE: diabéticos, doenças neurológicas, pacientes submetidos a cirurgias radicais de bexiga, de próstata ou de cólon, e DE de origem vascular leve ou moderada, sobretudo quando há insuficiência arterial.[9,35,60]

A utilização de medicações intracavernosas deve ser realizada somente após adequado aprendizado do procedimento e o devido esclarecimento das potenciais complicações e de como proceder caso aconteçam. É recomendável que esses

pacientes sejam reavaliados frequentemente (entre 3 e 6 meses), mesmo que o tratamento esteja sendo considerado satisfatório.[35,60]

Os pacientes tratados com injeção intracavernosa devem ser orientados a contatar seu médico quando as ereções ultrapassarem 3 a 4 horas de duração. Nessa situação, a ereção pode ser desfeita drenando-se, por meio de um escalpe nº 19, e/ou injetando-se fenilefrina (Fenilefrin®) ou etilefrina (Efortil®), diluídas em solução fisiológica a 0,9%.[23,61]

■ *Farmacoterapia tópica ou intrauretral*

O uso de alprostadil em creme ou por via uretral é igualmente uma terapia de segunda linha e tem se mostrado segura e eficaz, propiciando resposta erogênica satisfatória em cerca de 80% dos casos.[35,62-64]

■ *Terapia combinada*

Para os pacientes não responsivos à monoterapia, pode ser considerada a associação de duas medicações com mecanismos de ação distintos. Resultados satisfatórios foram relatados com a combinação de PDE5i com o alprostadil.[65] É preciso ficar atento à ocorrência de priapismo com esse tratamento. Também foi demonstrado que o uso de PDE5i pode ser útil quando a DE persiste a despeito da correção do hipogonadismo com testosterona, como comentado anteriormente.[66] Nos diversos estudos, a taxa de sucesso relatada com a terapia combinada, em casos de falência com a monoterapia, tem variado de 47 a 100%.[66]

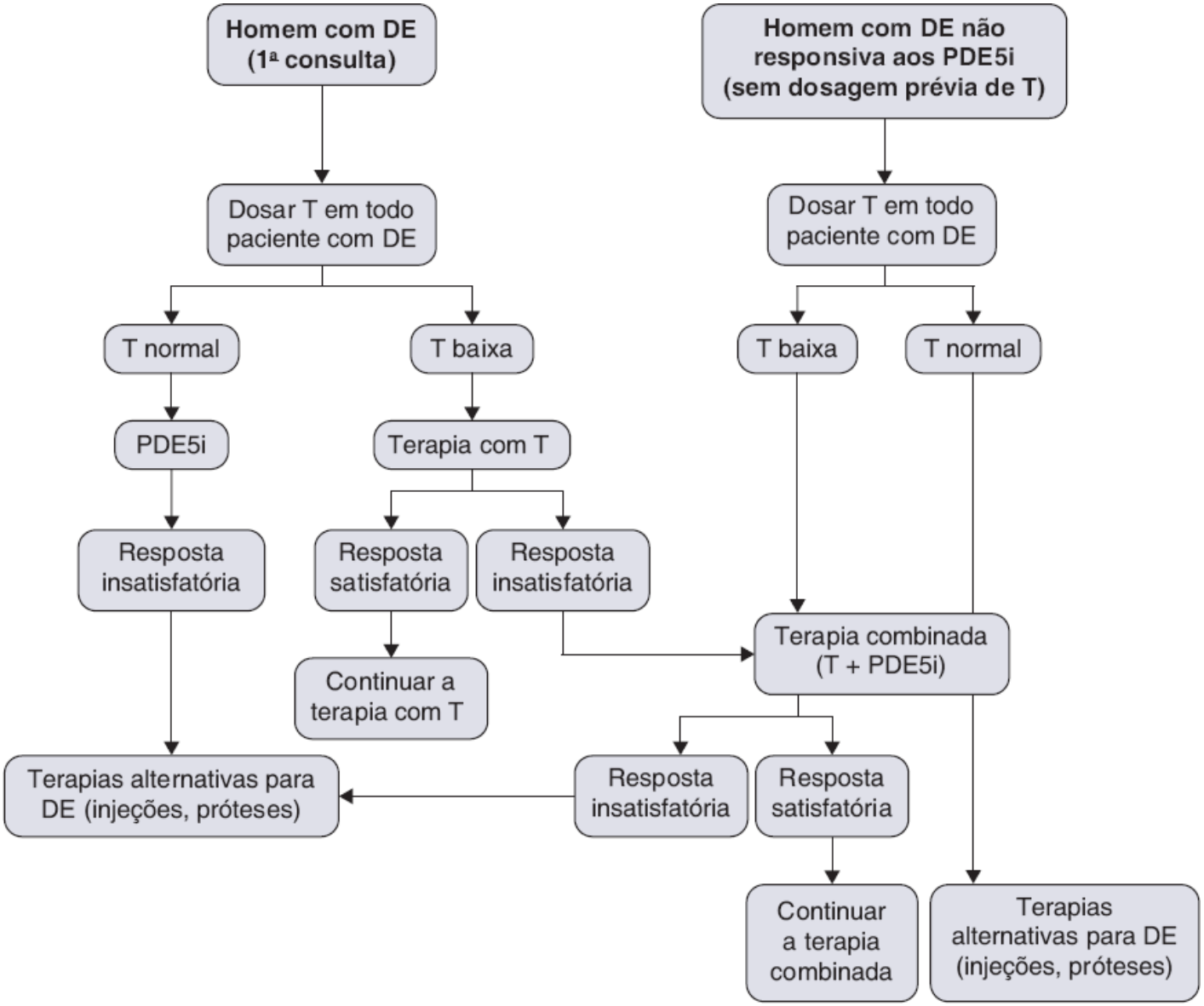


Figura 49.6 Algoritmo para o manejo da disfunção erétil (DE). PDE5i: inibidores da fosfodiesterase tipo 5; T: testosterona. (Adaptada de Isidro, 2012.)[20]

■ *Outras medicações potencialmente úteis*

Alfabloqueadores. Melhora do desempenho sexual foi relatada por pacientes com DE e hipertrofia prostática benigna durante o tratamento com doxazosina.[67]

Estatinas. A melhora da função endotelial por meio da redução dos fatores inflamatórios endoteliais por esses fármacos já foi amplamente documentada. Recentemente, trabalhos científicos demonstraram a melhora da ereção após o início do uso de estatinas.[68]

■ *Fármacos em perspectiva*

Novos PDE5i (p. ex., SLx-2101 e mirodenafila) são candidatos a entrarem no mercado nos próximos anos.[69,70] Também vem sendo testado o PT-141 (*melanotan II*), agonista da melanocortina para aplicação intranasal.[69] Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, ereção ocorreu em 17/20 pacientes (85%) com DE psicogênica ou orgânica.[71] Recentemente, foi relatado o sucesso da coadministração em baixas doses de PT-141 intranasal e sildenafila (7,5 mg e 25 mg, respectivamente).[72]

Outras moléculas em desenvolvimento incluem ativadores da guanilato ciclase, inibidores da rho-quinase (peptídeo relacionado com a calcitonina), agonistas serotoninérgicos, agonistas seletivos da dopamina, antagonistas seletivos do receptor alfa$_1$, doadores de óxido nítrico e análogos da hexarrelina.[69,70] Finalmente, a terapia gênica vem também sendo avaliada em nível experimental com resultados promissores.[69]

■ *Aparelhos a vácuo | Bomba de vácuo peniana*

Método bastante popular nos EUA e na Europa, é considerado efetivo e de baixo custo.[23] No Brasil, é pouco utilizado, principalmente entre os mais jovens, pela percepção de uma ereção não natural e pela necessidade de se ter o aparelho no momento da relação sexual. A taxa de abandono de tratamento é relativamente alta, entre 65 e 75%. Em virtude da falta de evidência científica e segurança nas últimas revisões de literatura, não apresenta uso bem-definido nas diretrizes dos últimos anos.[73,74]

Tratamento cirúrgico

Pacientes que apresentam resposta ineficaz aos tratamentos menos invasivos podem, em casos recomendados, ser beneficiados com o implante de próteses penianas.[2,7,9,33] As próteses penianas provocaram verdadeira revolução no campo da DE. São introduzidas nos corpos cavernosos, mantendo intacta a inervação do pênis e da glande.

Existem atualmente dois tipos de próteses penianas: as próteses maleáveis, feitas de um tubo de silicone com uma haste interna metálica; e as próteses infláveis, compostas por um mecanismo de três volumes (Figura 49.7).[75,76] Ambas conferem rigidez ao pênis, tornando possível a penetração vaginal sem alterar a capacidade de ejaculação, o desejo e o prazer.[75,76]

No Brasil, a prótese semirrígida ou maleável é mais utilizada devido à menor complexidade cirúrgica e ao menor custo. Ela propicia rigidez peniana adequada e satisfação na relação paciente-par, porém tem a desvantagem de manter o pênis constantemente ereto, ocasionando dificuldade de ocultação da prótese e desconforto.[2,7]

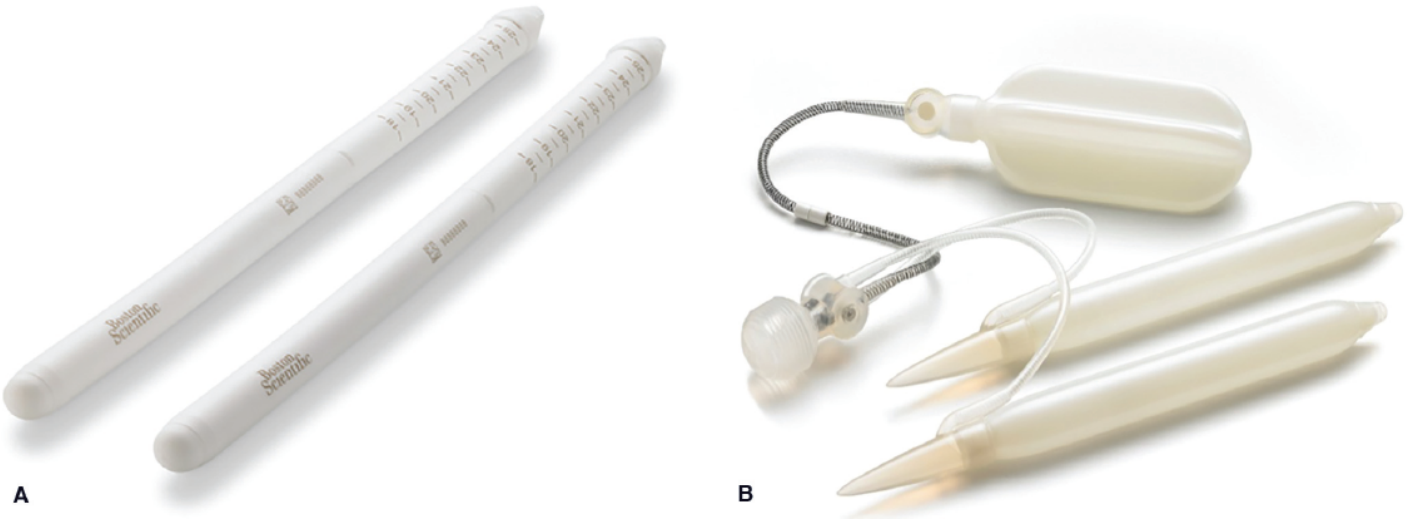


Figura 49.7 Exemplos de próteses penianas. **A.** Maleável ou semirrígida. **B.** Inflável com três volumes.

As próteses infláveis de três volumes são constituídas de dois cilindros infláveis conectados a um reservatório de fluido e um dispositivo para o acionamento do mecanismo (válvula), colocado na bolsa escrotal (ver Figura 49.7). Representam o padrão-ouro do tratamento cirúrgico da DE nos EUA e em vários países da Europa, apresentando uma ereção mais "fisiológica", com aspecto e função da ereção mais próximos ao estado natural da mesma. As desvantagens seriam o custo mais elevado e a maior complexidade cirúrgica.[75,76]

As próteses são particularmente indicadas para as seguintes situações: (1) DE grave não responsiva ao tratamento farmacológico, (2) curvatura acentuada (doença de Peyronie) associada à DE e (3) pacientes que não se adaptam a outros tipos de tratamento.[2,33,75,77]

Resumo

A abordagem atual da disfunção erétil compreende o real entendimento da fisiopatologia da ereção, suas principais causas, consequências e sua estreita relação com outras patologias e síndromes. O diagnóstico baseia-se em detalhada anamnese, exame físico completo e exames laboratoriais que indiquem patologias de base e alterações hormonais. Exames complementares podem ser utilizados em casos selecionados quando se necessita instituir tratamento cirúrgico ou definir alterações vasculares na disfunção erétil grave. Ressalta-se que a abordagem atual deve sempre alertar a íntima relação da disfunção erétil com as doenças cardiovasculares. O tratamento clínico pode variar desde orientações e esclarecimentos, passando pela utilização de medicamentos orais (inibidores da fosfodiesterase tipo 5), correção e tratamento de outras patologias de base, até a administração de fármacos intracavernosos e cirurgia. O tratamento cirúrgico, quando recomendado, consiste em implante de próteses penianas, existindo a opção de prótese maleável (semirrígida) ou inflável de três volumes. A decisão do tratamento cirúrgico deve sempre ser tomada em conjunto com o paciente, levando em consideração os reais benefícios, bem como o custo e a complexidade da cirurgia para cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matsui H, Sopko NA, Hannan JL et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. Curr Drug Targets. 2015; 16:411-9.
2. McMahon CG. Erectile dysfunction. Intern Med J. 2014; 44:18-26.
3. Hackett G, Kirby M, Wylie K et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on the management of erectile dysfunction in men–2017. J Sex Med. 2018; 15:430-57.
4. Burnett AL, Nehra A, Breau RH et al. Erectile dysfunction: AUA guideline. J Urol. 2018; 200:633-41.
5. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol. 2000; 163:460-3.
6. Lewis RW. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 2001; 29:209-26.
7. Moreira Jr ED, Abdo CH, Torres EB et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian Study of Sexual Behaviour. Urology. 2001; 58:583-8.
8. Lue T. Drug therapy: erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000; 15:1802-13.
9. McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2007; 357:2472-81.
10. Blick C, Ritchie RW, Sullivan ME. Is erectile dysfunction an example of abnormal endothelial function? Curr Vasc Pharmacol. 2016; 14:163-7.
11. Agarwal A, Nandipati KC, Sharma RK et al. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. J Androl. 2006; 27:335-47.
12. Shindel A, Brant WO, Bochinski D et al. Medical and surgical therapy of erectile dysfunction. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2014 Sep 17.
13. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. J Urol. 2004; 171:2341-5.
14. Thomas DR. Medications and sexual function. Clin Geriatr Med. 2003; 19:553-62.
15. Traish AM, Munarriz R, O'Connell L et al. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. J Androl. 2003; 24:381-7.
16. Leoni LA, Fukushima AR, Rocha LY et al. Physical activity on endothelial and erectile dysfunction: a literature review. Aging Male. 2014; 17:125-30.
17. Kamenov ZA. A comprehensive review of erectile dysfunction in men with diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015; 123:141-58.
18. Randrup E, Baum N, Feibus A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. Postgrad Med. 2015; 127:166-72.
19. Koppiker N, Boolell M, Price D. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Endocr Pract. 2003; 9:52-63.
20. Isidro ML. Sexual dysfunction in men with type 2 diabetes. Postgrad Med J. 2012; 88:152-9.

21. Matfin G, Jawa A, Fonseca VA. Erectile dysfunction: interrelationship with the metabolic syndrome. Curr Diab Rep. 2005; 5:64-9.
22. Gades NM, Nehra A, Jacobson DJ et al. Association between smoking and erectile dysfunction: a population-based study. Am J Epidemiol. 2005; 161:346-51.
23. Ravaglia S, Marchioni E, Costa A et al. Erectile dysfunction as a sentinel symptom of cardiovascular autonomic neuropathy in heavy drinkers. J Peripher Nerv Syst. 2004; 9:209-14.
24. Freire FR. Disfunção erétil. In: Lima JG et al. Aulas em endocrinologia. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 255-62.
25. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. Drugs. 2005; 65:773-86.
26. Glina S. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: treatment options. Drugs Aging. 2011; 28:257-66.
27. Leon-Carlyle M, Schmocker S, Victor JC et al. Prevalence of physiologic sexual dysfunction is high following treatment for rectal cancer: But is it the only thing that matters? Dis Colon Rectum. 2015; 58:736-42.
28. Jackson G, Nehra A, Miner M et al. The assessment of vascular risk in men with erectile dysfunction: the role of the cardiologist and general physician. Int J Clin Pract 2013; 67:1163-72.
29. Ma RCW, So WY, Yang XL et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol 2008; 51:2045-50.
30. Chew KK, Finn J, Stuckey B et al. Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. J Sex Med 2010; 7:192-202.
31. Glina S, Cohen DJ, Vieira M. Diagnosis of erectile dysfunction. Curr Opin Psychiatry. 2014; 27:394-9.
32. Papagiannopoulos D, Khare N, Nehra A. Evaluation of young men with organic erectile dysfunction. Asian J Androl. 2015; 17:11-6.
33. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. CMAJ. 2004; 170:1429-37.
34. Sivalingam S, Hashim H, Schwaibold H. An overview of the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. Drugs. 2006; 66:2339-55.
35. Paushter DM. Role of duplex sonography in the evaluation of sexual impotence. AJR. 1989; 153:1161-3.
36. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2016; 13:465-88.
37. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. JAMA. 2004; 291:2978-84.
38. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. Endocrine. 2003; 20:75-82.
39. Vilar L, Naves L, Freitas MC et al. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários – Parte I: prolactinoma e adenomas secretores de GH. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2000; 44:367-81.
40. Ventimiglia E, Capogrosso P, Montorsi F et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15:141-52.
41. Doumas M, Lazaridis A, Katsiki N et al. PDE-5 inhibitors: clinical points. Curr Drug Targets. 2015; 16:420-6.
42. Doggrell SA. Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6:75-84.
43. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. Int J Clin Pract. 2006; 60:967-75. Erratum in: Int J ClinPract. 2006; 60:1517.
44. Coward RM, Carson CC. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. Ther Clin Risk Manag. 2008; 4:1315-30.
45. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. J Sex Med. 2010; 7:1928-36.
46. Cho MC, Paick JS. Udenafil for the treatment of erectile dysfunction. Ther Clin Risk Manag. 2014; 10:341-54.
47. Katz EG, Tan RB, Rittenberg D et al. Avanafil for erectile dysfunction in elderly and younger adults: differential pharmacology and clinical utility. Ther Clin Risk Manag. 2014; 10:701-11.
48. Hakky TS, Jain L. Current use of phosphodiesterase inhibitors in urology. Turk J Urol. 2015; 41:88-92.
49. Laties AM. Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: a review of the evidence to date. Drug Saf. 2009; 32:1-18.
50. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4:281-97.
51. Eardley I, Gentile V, Austoni E et al. Efficacy and safety of tadalafil in a Western European population of men with erectile dysfunction. BJU Int. 2004; 94:871-7.
52. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. Diab-Med. 2008; 25:138-46.
53. Kim E, Seftel A, Goldfischer E et al. Comparative efficacy of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction who demonstrated previous partial responses to as-needed sildenafil, tadalafil, or vardenafil. Curr Med Res Opin. 2015; 31:379-89.
54. Giuliano F, Donatucci C, Montorsi F et al. Vardenafil Study Group. Vardenafil is effective and well-tolerated for treating erectile dysfunction in a broad population of men, irrespective of age. BJU Int. 2005; 95:110-6.
55. Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet. Drugs. 2012; 72:87-98.
56. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S et al.; Patient Response with Vardenafil in Sildenafil Nonresponders (PROVEN) Study Group. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. BJU Int. 2004; 94:1301-9.
57. Evans JD, Hill SR. A comparison of the available phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: a focus on avanafil. Patient Prefer Adherence. 2015; 9:1159-64.
58. Eardley I, Mirone V, Montorsi F et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase5 inhibitor therapy. BJU Int. 2005; 96:1323-32.
59. Rubio-Aurioles E, Porst H, Eardley I et al.; Vardenafil-Sildenafilet alet al Comparator Study Group. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, double-blind, pooled crossover study. J

Sex Med. 2006; 3:1037-49.

60. Tolrà JR, Campaña JM, Ciutat LF et al. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. J Sex Med. 2006; 3:901-9.
61. Bella AJ, Brock GB. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. Endocrine. 2004; 23:149-55.
62. Cherian J, Rao AR, Thwaini A et al. Medical and surgical management of priapism. Postgrad Med J. 2006; 82:89-94.
63. Jaffe JS, Antell MR, Greenstein M et al. Use of intraurethral alprostadil in patients not responding to sildenafil citrate. Urology. 2004; 63:951-4.
64. Moisidis K, Kalinderis N, Hatzimouratidis K. Current role of local treatments for erectile dysfunction in the real-life setting. Curr Opin Urol. 2016; 26:123-8.
65. Moncada I, Cuzin B. Clinical efficacy and safety of Vitaros©/Virirec© (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction. Urologia. 2015; 82:84-92.
66. Sommer F, Engelmann U. Future options for combination therapy in the management of erectile dysfunction in older men. Drugs Aging. 2004; 21:555-64.
67. Aversa A, Francomano D, Lenzi A et al. Does testosterone supplementation increase PDE5-inhibitor responses in difficult-to-treat erectile dysfunction patients? Expert Opin Pharmacother. 2015; 16:625-8.
68. Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. BJU Int. 2005; 95:103-9; discussion on 109.
69. Kostis JB, Dobrzynski JM. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. J Sex Med. 2014; 11:1626-35.
70. Peak TC, Yafi FA, Sangkum P et al. Emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. Expert Opin Emerg Drugs. 2015; 20:263-75.
71. Williams SK, Melman A. Novel therapeutic targets for erectile dysfunction. Maturitas. 2012; 71:20-7.
72. Diamond LE, Earle DC, Rosen RC et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2004; 16:51-9.
73. Diamond LE, Earle DC, Garcia WD et al. Coadministration of low doses of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, and sildenafil to men with erectile dysfunction results in an enhanced erectile response. Urology. 2005; 65:755-9.
74. Yuan J, Hoang AN, Romero CA et al. Vacuum therapy in erectile dysfunction–science and clinical evidence. Int J Impotence Res. 2010; 22:211-9.
75. Raina R, Agarwal A, Allamaneni SS et al. Sildenafil citrate and vacuum constriction device combination enhances sexual satisfaction in erectile dysfunction after radical prostatectomy. Urology. 2005; 65:360-4.
76. Hakky T, Lentz A, Sadeghi-Nejad H et al. The evolution of the inflatable penile prosthesis reservoir and surgical placement. J Sex Med. 2015; 12 (Suppl 7):464-7.
77. Trost L, Wanzek P, Bailey G. A practical overview of considerations for penile prosthesis placement. Nat Rev Urol. 2016; 13:33-46.

50

Ginecomastia

George Robson Ibiapina • Clarice Freitas Vilar • Pedro Pita • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

O termo ginecomastia (de origem grega: *gyne* = mulher, *mastos* = mama) foi inicialmente utilizado por Galeno no primeiro século d.C. Trata-se de uma condição definida como uma proliferação benigna de tecido glandular da mama masculina (Figura 50.1).[1,2] Sua frequência é elevada e varia de acordo com a faixa etária dos pacientes (Quadro 50.1) e o índice de massa corporal (IMC). De fato, ela é encontrada em cerca de um terço dos homens na faixa etária de 17 a 58 anos e em mais de 50% daqueles com mais de 44 anos de idade.[2,3] Pode ser uni ou bilateral, indolor ou dolorosa, e de tamanho variável, alcançando, às vezes, as proporções de uma mama feminina completamente desenvolvida.[1-3]

Figura 50.1 Ginecomastia bilateral em paciente de 50 anos de idade com carcinoma adrenocortical secretor de estrogênios.

Quadro 50.1 Prevalência da ginecomastia de acordo com o grupo etário.

Grupo etário	Frequência (%)
Recém-nascidos	65 a 90
Puberdade (14 anos de idade)	60
16 a 20 anos de idade	10 a 20

25 a 45 anos de idade	33 a 41

Adaptado de Narula e Carlson, 2014.[2]

Ginecomastia assintomática é muito comum e tem distribuição etária trimodal, ocorrendo em neonatos, na puberdade e em idosos.[3-5] Ginecomastia sintomática é bem menos frequente. Uma triagem para ginecomastia em 214 homens adultos hospitalizados, com idades entre 27 e 92 anos, revelou que 65% tinham ginecomastia, definida nesse estudo como o diâmetro glandular maior que 2 cm; no entanto, nenhum deles era sintomático.[6]

ETIOLOGIA

As causas de ginecomastia são classicamente divididas em fisiológicas e patológicas (Quadro 50.2). Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos na gênese da ginecomastia, mas o mecanismo básico seria um desequilíbrio entre a ação inibitória da testosterona e a ação estimuladora dos estrogênios sobre a mama, seja por aumento nos níveis séricos dos estrogênios, seja por redução na secreção ou ação dos androgênios ou, ainda, por hipersensibilidade do tecido mamário a níveis circulantes normais de estrogênios.[1,2,7-9] As ginecomastias puberal e idiopática são as formas mais comuns, respondendo por cerca de 50% dos casos (Quadro 50.3).[1,3]

Formas fisiológicas de ginecomastia

Ginecomastia pode ocorrer como um processo fisiológico normal em pelo menos três estágios da vida, consequente a mudanças hormonais: nos recém-nascidos, na adolescência e na senescência.[1,3]

■ *Ginecomastia neonatal*

A *ginecomastia neonatal* é observada, transitoriamente, em 60 a 90% dos recém-nascidos em virtude da passagem transplacentária de estrogênios maternos. Em geral, ela reverte gradualmente em um período de 2 a 3 semanas após o parto.[1,3] Ela pode ser acompanhada de secreção mamilar, conhecida como "leite de bruxa".[7]

Quadro 50.2 Causas de ginecomastia.

Fisiológicas

- Ginecomastia neonatal
- Ginecomastia puberal
- Ginecomastia senil

Patológicas

- Deficiência de testosterona
  - Defeitos congênitos
    - Anorquia congênita
    - Síndrome de Klinefelter
    - Síndromes de resistência androgênica* (feminização testicular e síndrome de Reifenstein)
    - Defeitos na síntese de testosterona
  - Doenças/situações causadoras de falência testicular
    - Orquite viral
    - Traumatismo
    - Castração

- Doenças granulomatosas e neurológicas
- Insuficiência renal

- Doenças/situações causadoras de deficiência de gonadotrofinas (Quadro 50.4)

- Produção aumentada de estrogênio
  - Secreção testicular excessiva
    - Tumores testiculares
    - Tumores não trofoblásticos secretores de hCG (pulmão, rim, fígado, trato gastrintestinal)
    - Hermafroditismo verdadeiro
    - Síndrome de Peutz-Jeghers
  - Aumento do substrato para aromatização extraglandular
    - Doenças adrenais (tumores e hiperplasia adrenal congênita)
    - Cirrose hepática
    - Tireotoxicose
    - Realimentação após intensa inanição ou perda de peso
  - Atividade testicular ou extraglandular excessiva das aromatases
    - Fármacos (Quadro 50.5)

Ginecomastia idiopática

Macromastia persistente puberal

*Quando há ambiguidade da genitália ou virilização deficiente. hCG: gonadotrofina coriônica humana.

■ *Ginecomastia puberal*

A *ginecomastia puberal* representa a causa mais comum de ginecomastia em indivíduos jovens, sendo observada em 20 a 70% dos adolescentes. Tem pico de ocorrência entre 13 e 14 anos de idade e, em geral, regride espontaneamente no período de 6 meses a 3 anos. Contudo, em menos de 5% casos, ela pode ser permanente.[3] A ginecomastia puberal pode ser uni ou bilateral, com dimensões variáveis (Figuras 50.2 e 50.3). Mesmo quando não volumosa, psicologicamente, pode ser muito incômoda para o adolescente.[7,8]

Quadro 50.3 Etiologia da ginecomastia (distribuição relativa).

Causas	Frequência (%)
Idiopática	25
Puberdade	25
Medicamentos	10 a 20
Cirrose hepática ou desnutrição	8
Hipogonadismo primário	8
Tumor testicular	3

Hipogonadismo secundário	2
Hipertireoidismo	2
Doenças renais	1
Outras	6

Adaptado de Swerdloff, 2015.[9]

A causa da ginecomastia puberal é ainda incerta, mas poderia resultar de uma diminuição da produção de androgênios ou aumento da aromatização de androgênios circulantes no tecido adiposo e em fibroblastos da pele, aumentando, assim, a razão estrogênio/androgênio.[9] A presença na mama masculina de receptores para o hormônio luteinizante (LH) e a hCG poderia ser mecanismo patogênico adicional.[4,7]

■ *Ginecomastia senil*

A *ginecomastia senil* representa 30 a 85% dos casos de ginecomastia fisiológica.[1] Aumento de atividade de aromatase e redução nos níveis de testosterona poderiam estar envolvidos.[9]Estudos de necropsia revelam que cerca de 40% dos homens idosos têm ginecomastia,[2,5]enquanto Niewoehner e Nuttall[6] confirmaram ginecomastia em 72% dos pacientes hospitalizados, com idade entre 50 e 69 anos. Essa taxa foi de cerca de 80% com IMC ≥ 25 kg/m^2.

Diversos fatores contribuem para o surgimento de ginecomastia senil: diminuição nos níveis médios de testosterona plasmática, redução nos níveis médios de testosterona biodisponível, elevação da globulina ligadora da testosterona, incremento na taxa de aromatização periférica, decréscimo da relação androgênio/estrogênio, aumento nos níveis de LH/hormônio foliculestimulante (FSH) e diminuição ou perda do ritmo circadiano da testosterona plasmática. Tais alterações, mais bem evidenciadas após os 70 anos de idade, contribuem para um desequilíbrio da relação androgênio/estrogênio no tecido mamário, favorecendo o surgimento de ginecomastia. Além disso, vários idosos podem fazer uso de medicações múltiplas ou ter doença cardíaca ou hepática que contribuam para a ocorrência de ginecomastia.[1,4,7-9]

Figura 50.2 Ginecomastia puberal bilateral assimétrica (**A**) e unilateral (**B**).

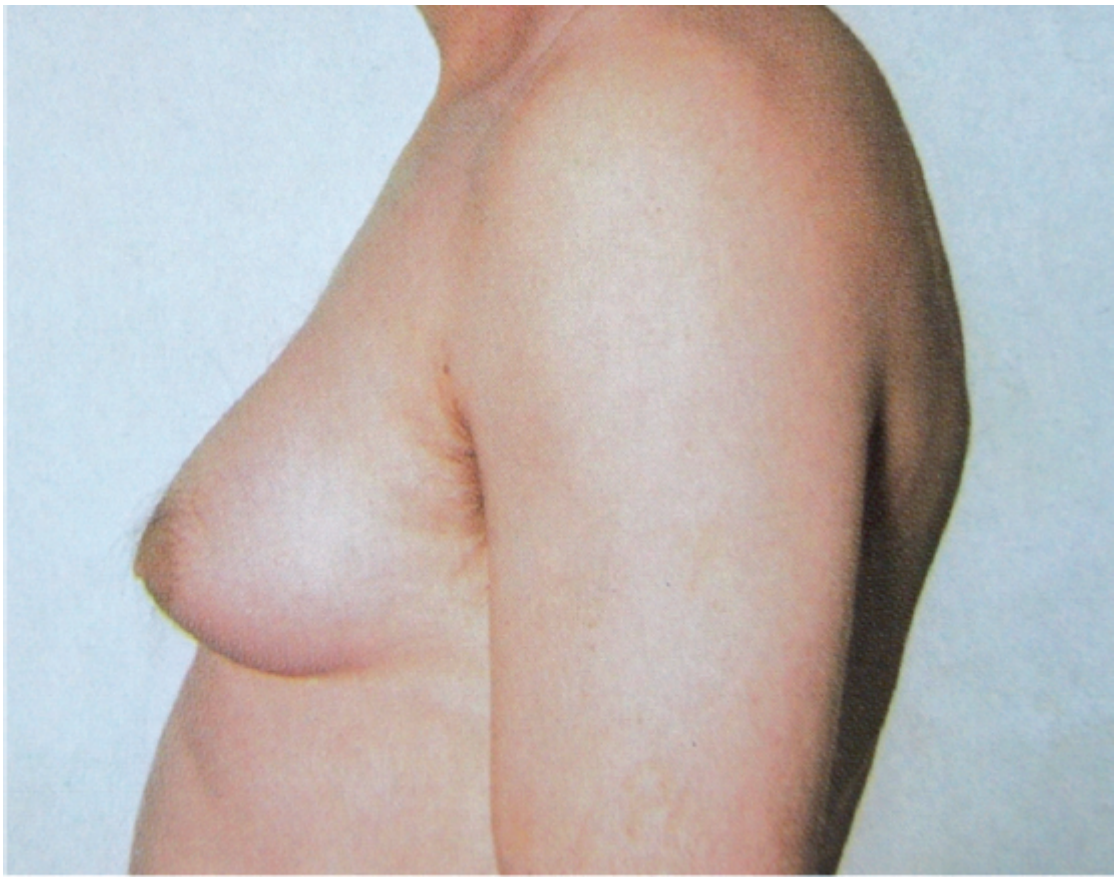


Figura 50.3 Ginecomastia puberal volumosa bilateral.

Formas patológicas de ginecomastia

Qualquer condição que implique redução da produção dos androgênios ou de sua ação no nível da mama, ou aumento dos níveis circulantes de estrogênios, pode levar à ginecomastia (ver Quadros 50.2 e 50.3).[4,8,9]

Deficiência na secreção de testosterona pode resultar de defeitos congênitos, doenças adquiridas, medicamentos ou procedimentos que afetem diretamente os testículos (hipogonadismo primário) ou por secreção deficiente de gonadotrofinas (hipogonadismo secundário).[4,9,10] Na falência testicular primária, ginecomastia é mais comum do que no hipogonadismo secundário, provavelmente devido à produção aumentada de estradiol pelo testículo, secundária à elevação de LH e FSH.[7] Diminuição na ação da testosterona pode decorrer de defeitos no receptor androgênico ou de anormalidades pós-receptor (síndromes de insensibilidade ou resistência androgênica), fármacos antiandrogênicos (ver adiante) e, talvez, hiperprolactinemia.[7,9,10]

Aumento nos níveis circulantes de estrogênio pode ser consequente ao uso de estrogênio ou medicamentos estrogênio-símiles, hermafroditismo verdadeiro, tumores adrenais e testiculares produtores de estrogênio, tumores produtores de gonadotrofina coriônica e aumento da atividade das aromatases,[4,7,9-14] as quais são enzimas que convertem androgênios em estrogênios, sendo encontradas, sobretudo, em testículos e adipócitos. Atividade excessiva das aromatases é uma rara causa de ginecomastia pré-puberal, podendo ser idiopática ou resultar de mutações no gene da aromatase.[15] Várias medicações têm sido associadas à ginecomastia por um mecanismo incerto.[8,9] Há também um grande número de pacientes com ginecomastia sem causa definida (*ginecomastia idiopática*) que responderiam por até 25% dos casos.[4,16,17]

A seguir, serão feitos alguns comentários sobre as principais situações patológicas que podem cursar com ginecomastia.

■ *Insuficiência testicular adquirida*

Neste item, incluem-se orquite viral (*causa mais comum após a puberdade*), AIDS, traumatismo, irradiação, distúrbio autoimune, castração, hanseníase, doenças infiltrativas (hemocromatose, amiloidose), doenças neurológicas (distrofia miotônica e lesão do cordão medular), insuficiência renal, cirrose hepática, medicamentos etc.[4,7,10,11] Para mais detalhes, ver Capítulo 46, *Hipogonadismo Masculino | Diagnóstico*.

■ *Insuficiência testicular por doenças congênitas*

Síndrome de Klinefelter

Caracteriza-se pela presença de 47,XXY em associação a testículos pequenos e endurecidos, azoospermia, proporções eunucoides, ginecomastia e hipogonadismo hipergonadotrófico. A ginecomastia surge após a época esperada da puberdade em 50 a 80% dos indivíduos não mosaicos e em um terço daqueles com mosaicismo. Raramente é muito volumosa, como mostrado na Figura 50.4. Do ponto de vista hormonal, observa-se elevação de LH e de FSH, com testosterona baixa ou eventualmente normal.[3,18,19]

Anorquia congênita

Ginecomastia surge em aproximadamente 50% dos pacientes com anorquia congênita. Trata-se de um distúrbio raro, frequentemente familiar, em que homens 46,XY e fenotipicamente normais não têm testículos.[7,11]

■ *Síndromes de insensibilidade ou resistência androgênica*

Na forma mais grave de resistência androgênica, os indivíduos acometidos são fenotipicamente femininos, com mamas bem desenvolvidas (Figura 50.5) e vagina em fundo cego (*síndrome da feminização testicular*). Quando a alteração da função do receptor é menos completa, o fenótipo é o de homens com a *síndrome de Reifenstein* (hipospadia e ginecomastia), associada a menores graus de subvirilização ou infertilidade.[1,7,11,20,21]

■ *Hermafroditismo verdadeiro*

Nesta condição, os componentes testiculares e ovarianos são endocrinologicamente ativos. A ginecomastia resulta da secreção gonádica de estrogênio, presumivelmente pelos elementos ovarianos do *ovotestis*.[7,22]

Figura 50.4 Ginecomastia bilateral volumosa em paciente com síndrome de Klinefelter e hipogonadismo primário.

Figura 50.5 Mamas bem desenvolvidas em paciente 46,XY, mas com fenótipo feminino, ausência de pelos axilares e escassez de pelos pubianos, bem como vagina em fundo cego (síndrome da feminização testicular).

■ *Hipogonadismo secundário*

Qualquer patologia (tumoral, autoimune, infiltrativa ou isquêmica) da região hipotalâmico-hipofisária, assim como seu tratamento cirúrgico ou radioterápico, pode resultar em deficiência de gonadotrofinas e baixos níveis de testosterona, em consequência de destruição dos gonadotrofos, secção da haste hipofisária e/ou hiperprolactinemia.[11,23] Entre as causas congênitas de hipogonadismo secundário congênito isolado, a mais comum é a *síndrome de Kallmann*, em que o hipogonadismo secundário vem associado a hiposmia ou anosmia. Em todas essas condições, a ginecomastia decorre de secreção diminuída de testosterona.[8] Para mais detalhes, ver Capítulo 45, *Hipogonadismo Masculino | Etiologia*.

■ *Hiperprolactinemia*

Pode resultar em redução da produção de testosterona, agindo nos níveis central (inibe a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina [GnRH]) e testicular. Entretanto, ginecomastia ocorre em apenas 10 a 23% dos casos de prolactinomas e também é pouco frequente em pacientes em uso de fármacos que causam hiperprolactinemia. Ao que parece, ginecomastia surge somente quando a hiperprolactinemia se acompanha de hipogonadismo.[4,7,24]

■ *Hipertireoidismo*

Ginecomastia ocorre em cerca de um terço dos homens com hipertireoidismo[4,7] e, eventualmente, pode ser a manifestação inicial da doença.[25] Decorre da redução da testosterona livre (por aumento de globulina ligadora dos hormônios sexuais [SHBG]) e elevação dos níveis plasmáticos de estradiol. Essa elevação provavelmente resulta do incremento tanto da produção de androstenediona quanto da aromatização periférica de androgênios em estrogênios.[4,7,26]

■ *Doenças hepáticas graves*

Ginecomastia é comum, sobretudo, na *cirrose alcoólica*, por diversos mecanismos:

- Redução da testosterona livre (por aumento da SHBG)
- Produção excessiva de estrogênios a partir de seus precursores circulantes (por diminuição do metabolismo hepático de androstenediona)
- Redução da testosterona por efeito direto do álcool sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular.[4,7,8]

Em casos de *hepatocarcinoma*, feminização pode resultar de aumentada atividade de aromatases no próprio tumor.[7]

■ *Ginecomastia de realimentação*

Foi inicialmente descrita em ex-prisioneiros de campos de concentração durante a Segunda Guerra Mundial no período de algumas semanas após retomarem uma dieta adequada. Pode, contudo, ser observada em qualquer indivíduo desnutrido ou com doença sistêmica que resulte em perda ponderal importante durante a realimentação ou o tratamento da doença de base (p. ex., diabetes melito, tuberculose, ou após início de tratamento dialítico).[4,7-9]

Perda significativa de peso e desnutrição são frequentemente acompanhadas por hipogonadismo, em virtude da diminuição da secreção de gonadotrofinas. Com o ganho de peso, a secreção de gonadotrofinas e a função gonádica retornam ao normal, resultando em uma "segunda puberdade".[1,3,7]

■ *Hiperplasia adrenal congênita*

Nas *deficiências de 21-hidroxilase* (CYP21A2) ou *11*β*-hidroxilase* (CYP11B1), ginecomastia pode ocorrer em consequência de produção aumentada de androstenediona pelas glândulas adrenais e, dessa maneira, de maior aromatização periférica em estrona e estradiol.[4,7-9] Na deficiência de *17*β*-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 3* (17β-HSD3), os indivíduos 46,XY têm um fenótipo feminino e a ginecomastia decorre tanto da deficiência de testosterona (por bloqueio da conversão de androstenediona em testosterona) quanto da aromatização aumentada de androstenediona em estrogênios.[1,3,7,8]

■ *Insuficiência renal crônica*

No decurso da insuficiência renal crônica, ginecomastia tem sido observada em cerca de 18% dos pacientes.[2] Homens com insuficiência renal crônica são marcados por um número de distúrbios hormonais, incluindo baixo nível de testosterona, valores elevados de estradiol e LH, em conjunto com leve aumento da prolactina (PRL). Essas alterações muitas vezes regridem após o transplante renal, mas não são afetadas pela diálise.[27,28] Em geral, a ginecomastia relacionada com diálise regride espontaneamente após 1 ou 2 anos. A patogenia dessa ginecomastia é parecida com a que ocorre no curso de ginecomastia na realimentação.[1]

■ *Síndrome do excesso de aromatase*

Síndrome do excesso de aromatase (SEA), também chamada *ginecomastia familiar*, é uma doença genética familiar, heterogênica, de herança autossômica dominante.[2,14,29,30] É caracterizada por um aumento da concentração de estrogênios séricos, como resultado de uma elevada conversão periférica de androgênios C-19 em estrogênios.[2]

Um aumento na atividade da aromatase tem sido relatado em um número de pacientes com ginecomastia associada a várias doenças, incluindo tireotoxicose, síndrome de Klinefelter, além de tumores adrenais e testiculares.[3,7]

■ *Lesões do cordão medular*

Ginecomastia é um fenômeno bem conhecido entre pacientes com lesões na medula espinal.[2,31] Em uma série com vários casos, a ginecomastia foi observada 1 a 6 meses após o traumatismo.[31]

■ *Tumores*

Neoplasias dos testículos, tumores feminizantes adrenais e tumores não trofoblásticos produtores de hCG podem levar à ginecomastia por mecanismos diversos, cujo resultado final é um aumento na produção de estrogênios (Quadro 50.4).[4,6,11,13,32,33] A produção ectópica de hCG foi descrita em pacientes de carcinoma de pulmão, rim, fígado e trato gastrintestinal.[1,9,32]Ginecomastia foi também descrita em casos de leucemia mieloide aguda,[34] sarcoma granulocítico[32] e como manifestação paraneoplásica de um hemangiopericitoma retroperitoneal gigante.[35]

Quadro 50.4 Ginecomastia causada por tumores.

Tumor	Mecanismos
Tumores das células germinativas testiculares	Produção de hCG, estimulando as células de Leydig a secretarem estradiol
Tumores das células de Leydig	Produção de estradiol
Tumores das células de Sertoli	Secreção de estradiol

	Hiperatividade de aromatases, levando à aromatização de androgênios em estrogênios (na síndrome de Peutz-Jeghers e no complexo de Carney)
Tumores feminizantes adrenais	Produção de estradiol Produção de androstenediona, DHEA e SDHEA, convertidos perifericamente em estrogênios
Carcinoma de pulmão, rim, fígado e sistema digestório; tumores de células transicionais do sistema urinário	Produção de hCG, com produção secundária de estradiol pelas células de Leydig
Hepatocarcinoma/coriocarcinoma	Atividade aumentada de aromatase intratumoral, com conversão de androgênios adrenais e testiculares em estrogênios

DHEA: deidroepiandrosterona; SDHEA: sulfato de DHEA. Adaptado de Braunstein, 1993;[8] Swerdloff, 2015.[9]

Em casos de carcinoma adrenal feminizante, a produção de estrogênio geralmente origina-se de um grande aumento nos níveis circulantes dos androgênios adrenais (androstenediona e DHEA), os quais servem de substrato para a aromatização extraglandular.[33] Raramente, tumores adrenais secretam estrogênio.[36] Pelo menos 30 a 50% desses tumores são detectáveis à palpação abdominal.[1,7]

Outras causas

Ginecomastia pode também ser encontrada em pacientes com a *doença de Kennedy*, cujas manifestações incluem fraqueza lentamente progressiva nos membros, fraqueza bulbar envolvendo primariamente os músculos da face e da língua, fasciculações periorais, acometimento do sensório, elevação da creatinoquinase e sinais de insensibilidade androgênica (ginecomastia e atrofia testicular).[37] Ginecomastia pode ser observada em casos da *síndrome POEMS* (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas).[38] Entre 64 pacientes, 79% tinham hipogonadismo e 15%, ginecomastia.[38]

Ginecomastia idiopática

Representa cerca de 25% dos casos de ginecomastia, mas se trata de um diagnóstico de exclusão. As concentrações de gonadotrofinas, hormônios sexuais e SHBG são frequentemente normais.[1,4] Entretanto, alguns autores relataram níveis elevados de SHBG em casos de ginecomastia idiopática.[1] Também foi confirmada a existência de uma correlação entre ginecomastia idiopática, obesidade e concentrações diminuídas de testosterona e LH,[17] que podem ser o resultado do aumento da conversão de testosterona em estradiol no tecido adiposo.[1] Redução do número de receptores androgênicos e aumento local da atividade de aromatases poderiam também estar envolvidos.[1,7]

Ginecomastia induzida por medicamentos

Diversos fármacos podem predispor à ginecomastia (Quadro 50.5),[39-69] por meio de dois mecanismos principais: (1) inibição da síntese ou ação periférica dos androgênios (*mais comum*); (2) atuação direta como estrogênio ou por estímulo da secreção testicular de estradiol. Na prática diária, fármacos com ação antiandrogênica (espironolactona, cetoconazol, flutamida, finasterida etc.) são os que mais causam ginecomastia.[4,40]Aproximadamente 50% dos homens que fazem uso de 150 mg/dia de espironolactona desenvolvem ginecomastia.[40,41] Esse medicamento inibe a síntese de testosterona (por inibição da 17,20-desmolase) e previne a ligação da testosterona e da di-hidrotestosterona ao receptor androgênico.[1] Além disso, ele desloca o estradiol de SHBG, aumentando os níveis de estrogênio livre.[1,9] Finasterida, flutamida, cimetidina e ranitidina, entre outros, causam ginecomastia por bloqueio da ação androgênica.[9] Mesmo doses baixas de finasterida (1 mg/dia) podem predispor a ginecomastia.[43] Em contrapartida, o uso de testosterona e outros androgênios aromatizáveis (p. ex., os esteroides anabolizantes) pode também levar à ginecomastia por sua conversão a estrogênios nos tecidos periféricos.[44] Esteroides anabolizantes podem também favorecer a ocorrência de hipogonadismo, atrofia testicular e

diminuição da espermatogênese.[45] A ginecomastia se desenvolve em até 50% dos fisioculturistas ou atletas em uso de esteroides anabolizantes.[2,46]

Quadro 50.5 Medicamentos causadores de ginecomastia.

Bloqueadores da síntese de testosterona
• Cetoconazol, espironolactona, metronidazol, etomidato, análogos do GnRH etc.
Bloqueadores da ação da testosterona
• Finasterida, flutamida, bicalutamida, cimetidina, ranitidina, zanoterona, ciproterona, espironolactona etc.
Causadores de dano direto testicular
• Bussulfano, nitrosureia, vincristina, cisplatina, etanol etc.
Substâncias que deslocam o estrogênio da SHBG
• Espironolactona, etanol etc.
Estrogênios ou substâncias que atuam como estrogênio
• Dietilestilbestrol, estrogênios conjugados, estradiol, pílulas anticoncepcionais, cremes vaginais estrogênicos, fitoestrogênios, cosméticos contendo estrogênios, digitálicos, alimentos contaminados com estrogênio etc.
Substâncias aromatizáveis em estrogênio
• Testosterona, esteroides anabolizantes, androstenediona, DHEA
Estrogênios, fármacos ou substâncias estrogênio-símiles ou que se ligam ao receptor estrogênico
• Dietilestilbestrol, estrogênios conjugados, estradiol, pílulas anticoncepcionais, cremes vaginais estrogênicos, fitoestrogênios, cosméticos contendo estrogênios, digitálicos, alimentos contaminados com estrogênio etc.
Substâncias/estimuladores da produção endógena de estrogênio
• Gonadotrofinas, hormônio do crescimento (GH)
Medicamentos que elevam a prolactina
• Sulpirida, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, diazepínicos, haloperidol, paroxetina, domperidona, risperidona, olanzapina, metildopa, reserpina, inibidores de protease, metoclopramida etc.
Outros medicamentos/substâncias (mecanismo desconhecido)
• Anfetaminas, cetirizina, benserazida, gabapentina, pregabalina, fibratos, estatinas, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão, antagonistas dos canais de cálcio, amiodarona, estavudina, diazepam, inibidores da bomba de prótons, metotrexato, talidomida, isoniazida, etionamida, griseofulvina, penicilamina, maconha, heroína etc.

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; SHBG: globulina ligadora dos hormônios sexuais; DHEA: deidroepiandrosterona. Adaptado de Santen, 1995;[7] Swerdloff, 2015;[9] Nuttall et al., 2015;[39] Deepinder e Braunstein, 2012;[40] Bowman et al., 2012.[41]

O uso prolongado de estrogênios por homens quase sempre resulta em ginecomastia, muitas vezes volumosa.[8,16] É importante ter em mente que a exposição aos estrogênios pode ser involuntária: relações sexuais com mulheres em uso de cremes vaginais à base de estrogênios, consumo de carne ou produtos lácteos de vacas tratadas com estrogênios, ingestão

de alimentos contendo fitoestrogênios, uso ou contato com cosméticos à base de estrogênios etc.[4,7,47] Nessas situações, os níveis de estradiol podem estar normais, uma vez que os estrogênios sintéticos podem não ser detectados pelos ensaios-padrão qualitativos.[9] Em 1999, foi relatado o caso de um homem com ginecomastia bilateral volumosa e níveis séricos elevados de estradiol – ele tinha o estranho hábito de beber a urina de suas parceiras sexuais; algumas delas utilizavam medicação contendo estrogênio.[48]

A administração de hCG a meninos e homens pode resultar em ginecomastia, em função de aumento da secreção testicular de estradiol.[4] O citrato de clomifeno – que tem ação antiestrogênica e estrogênica fraca – pode ser útil no tratamento da ginecomastia, mas esta pode, paradoxalmente, surgir após a interrupção do medicamento.[49] Provavelmente isso ocorre por um aumento "rebote" na secreção de LH e, consequentemente, na produção testicular de estradiol.[49]

Muitos fármacos podem, por mecanismo desconhecido, associar-se à ginecomastia,[7,9,40-42]conforme especificado no Quadro 50.5. Muitos desses medicamentos podem causar hiperprolactinemia, mas, como mencionado, a maioria dos pacientes hiperprolactinêmicos não desenvolve ginecomastia. Ultimamente, tem sido descrita, com frequência crescente, ginecomastia secundária à terapia antirretroviral (indinavir, saquinavir, estavudina etc.) em pacientes HIV-positivos.[50-52] Na nossa experiência, a medicação que mais frequentemente causa ginecomastia é a *espironolactona*, mesmo em doses tão baixas quanto 50 mg/dia. A *eplerenona*, outro antagonista seletivo do receptor da aldosterona, não causa ginecomastia e pode ser usada em substituição à espironolactona, com potencial reversão do quadro.[68]

Agentes antineoplásicos podem determinar prejuízo da síntese de testosterona, possivelmente por dano direto sobre os testículos.[9,41,69]

Ginecomastia pré-puberal

Na experiência de um centro de cuidados terciários, entre 581 pacientes com ginecomastia, 29 (5%) eram pré-puberais ao diagnóstico (idade média de 9 anos). Em 27 meninos (93,2%), nenhuma causa básica foi identificada. Os 2 pacientes restantes tinham a síndrome do excesso de aromatase.[70] Resolução espontânea da ginecomastia foi observada em 6 meninos (20,5%), com nenhuma mudança em 15 (52%), enquanto aumento adicional das mamas ocorreu em 8 (27,5%), incluindo os 2 com a síndrome de hiperaromatase.[70]

Uma importante, mas rara, causa de ginecomastia pré-puberal é a *síndrome de Peutz-Jeghers* com tumor testicular (Figura 50.6).[71,72] Ginecomastia pré-puberal já foi também relatada em crianças tratadas com metoclopramida por causa de refluxo gastresofágico[73]durante o uso de GH[74] ou de análogos do GnRH.[8,41] Exposição acidental a estrogênio é outra possível causa.[75] Raramente, ginecomastia pré-puberal resulta de mutações no gene da aromatase, localizado no cromossomo 15q21.2.[15] A neurofibromatose é outra causa rara dessa condição.[76] Mais recentemente, foi evidenciado que polimorfismo do aromatase citocromo P45019 (*CYP19*) está relacionado com ginecomastia.[77]

Ginecomastia também foi relacionada com a aplicação tópica de produtos contendo óleos de lavanda ou da árvore do chá, os quais teriam atividades estrogênicas e antiandrogênicas em meninos. O quadro regrediu logo após a descontinuação do uso dos referidos produtos.[78]

Figura 50.6 Ginecomastia volumosa bilateral em menino de 7 anos de idade com tumor testicular e síndrome de Peutz-Jeghers.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A ginecomastia, que em cerca de 50% dos casos é bilateral, deve ser diferenciada de lipomastia, lipomas, neurofibromas e câncer (CA) de mama. A distinção entre essas condições pode ser auxiliada pelo exame físico. Lipomas, neurofibromas e CA de mama são, em geral, unilaterais, indolores e excêntricos. Em casos duvidosos, realiza-se uma ultrassonografia mamária.[79] Na diferenciação com CA de mama, convém mencionar que o tecido na ginecomastia é macio, elástico ou firme, mas geralmente não é endurecido, estando a área afetada concêntrica ao complexo mamilo-aréola. Em contrapartida, o CA de mama geralmente é unilateral, endurecido ou firme e está localizado fora do complexo mamilo-aréola. Além disso, ondulação da pele e retração do mamilo podem ser evidenciadas. Dor pode ocorrer na ginecomastia com menos de 6 meses de duração, mas ela é rara em casos de CA de mama.[80] Finalmente, sangramento mamilar não ocorre na ginecomastia, mas é encontrado em cerca de 10% dos casos de CA de mama.[3,4,8] Se a distinção entre essas duas condições não for exequível com base apenas nos dados clínicos, o paciente deve ser submetido a uma mamografia,[3,4,8] cuja sensibilidade e especificidade alcançam 90%.[81]

Ginecomastia não parece ser um fator de risco para CA de mama, exceto nos portadores da síndrome de Klinefelter (risco 10 a 20 vezes maior), possivelmente devido ao cromossomo X adicional.[3,18,19]

Recentemente, foi relatada captação do radioiodo por ginecomastia bilateral em um paciente com carcinoma papilífero de tireoide, sugerindo a presença de metástase.[82]

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Anamnese e exame físico

É necessário pesquisar cuidadosamente o uso ou a exposição a medicamentos que possam levar à ginecomastia, assim como questionar sobre disfunção erétil ou redução da libido, indicadoras de hipogonadismo. É também muito importante caracterizar a evolução da ginecomastia. Crescimento rápido e progressivo sugere etiologia neoplásica, enquanto a ginecomastia estável é mais compatível com um processo benigno.[2-4,7-9]

Ao exame físico, deve-se inicialmente caracterizar a ginecomastia como uni ou bilateral, seu diâmetro e localização (se está ou não sob o mamilo). Massas unilaterais, endurecidas, com ou sem descarga sanguinolenta, são indicativas de CA de mama, enquanto o achado de galactorreia é quase patognomônico dos prolactinomas. Hábito eunucoide e sinais de doença hepática crônica ou de tireotoxicose também devem ser pesquisados. Igualmente importante e mandatório é o exame dos testículos, mesmo em crianças e adolescentes. Cinquenta por cento dos tumores testiculares são palpáveis; testículos pequenos e de consistência firme, por sua vez, são característicos da síndrome de Klinefelter (50 a 80% dos indivíduos afetados têm ginecomastia). Genitália ambígua indica síndromes de resistência androgênica, defeitos na biossíntese de testosterona ou hermafroditismo verdadeiro. Tumoração em abdome superior obriga-nos a descartar um tumor adrenal feminizante (50% deles são palpáveis à ocasião do diagnóstico).[2-4,7-9]

Avaliação laboratorial

Em adultos com ginecomastia, deve-se inicialmente descartar o uso de medicações que sabidamente causem essa condição (p. ex., estrogênio, espironolactona, finasterida etc.). Em seguida deve-se avaliar a função hepática e renal, bem como realizar avaliação hormonal, que inclui dosagem de testosterona, LH, β-hCG e estradiol. Na suspeita de hipertireoidismo, os exames a serem inicialmente solicitados são hormônio tireoestimulante (TSH), T_4 livre e T_3(Figura 50.7).

Considerando ser a ginecomastia puberal muito prevalente e, sobretudo, ter um caráter benigno e transitório na maioria dos casos, nossa conduta em adolescentes com ginecomastia tem sido restringir a avaliação hormonal para quando houver ginecomastia volumosa, tumoração testicular, manifestações clínicas de hipogonadismo ou hipertireoidismo, galactorreia, hiposmia/anosmia ou distúrbios visuais (devido à compressão do quiasma óptico por tumores da região selar).

Ultrassonografia (US) testicular está sempre indicada nos pacientes com aumento unilateral ou tumoração palpável, independentemente do grupo etário, bem como naqueles com níveis séricos elevados de β-hCG. Para estes últimos, caso a US tenha sido normal, deve-se solicitar uma tomografia computadorizada (TC) torácica e abdominal, à procura de uma neoplasia extragonadal secretora de hCG.[2,4,7,9]

Em caso de hipogonadismo primário, o cariótipo deve *obrigatoriamente* ser realizado em todos os adolescentes e em homens inférteis ou com genitália pré-puberal, na investigação da síndrome de Klinefelter. Esta é uma das causas mais comuns de ginecomastia puberal persistente.[2,4,7,9]

A elevação do estradiol pode resultar de exposição estrogênica, atividade excessiva das aromatases ou, mais raramente, tumores secretores de estrogênio.[3,8,9] Convém salientar que excesso de aromatização periférica dos androgênios em estrogênios pode eventualmente se manifestar laboratorialmente apenas por elevação da estrona sérica.[83]

TRATAMENTO

O tratamento da ginecomastia depende de sua etiologia. Enquanto a ginecomastia puberal, na maioria das vezes, não requer tratamento devido ao seu caráter transitório, os pacientes com hipogonadismo ou hipertireoidismo devem receber o tratamento específico. Tumores testiculares ou em outros locais devem ser removidos. Além da cirurgia, os tumores de células germinativas são adicionalmente tratados com quimioterapia. Medicações que produzam ginecomastia devem ser suspensas sempre que possível. A melhora do quadro deve ser aparente dentro de 1 mês após a descontinuação do fármaco causador. Se uma biopsia mamária indicar malignidade, a mastectomia deve ser realizada.[1,3,7,9,84]

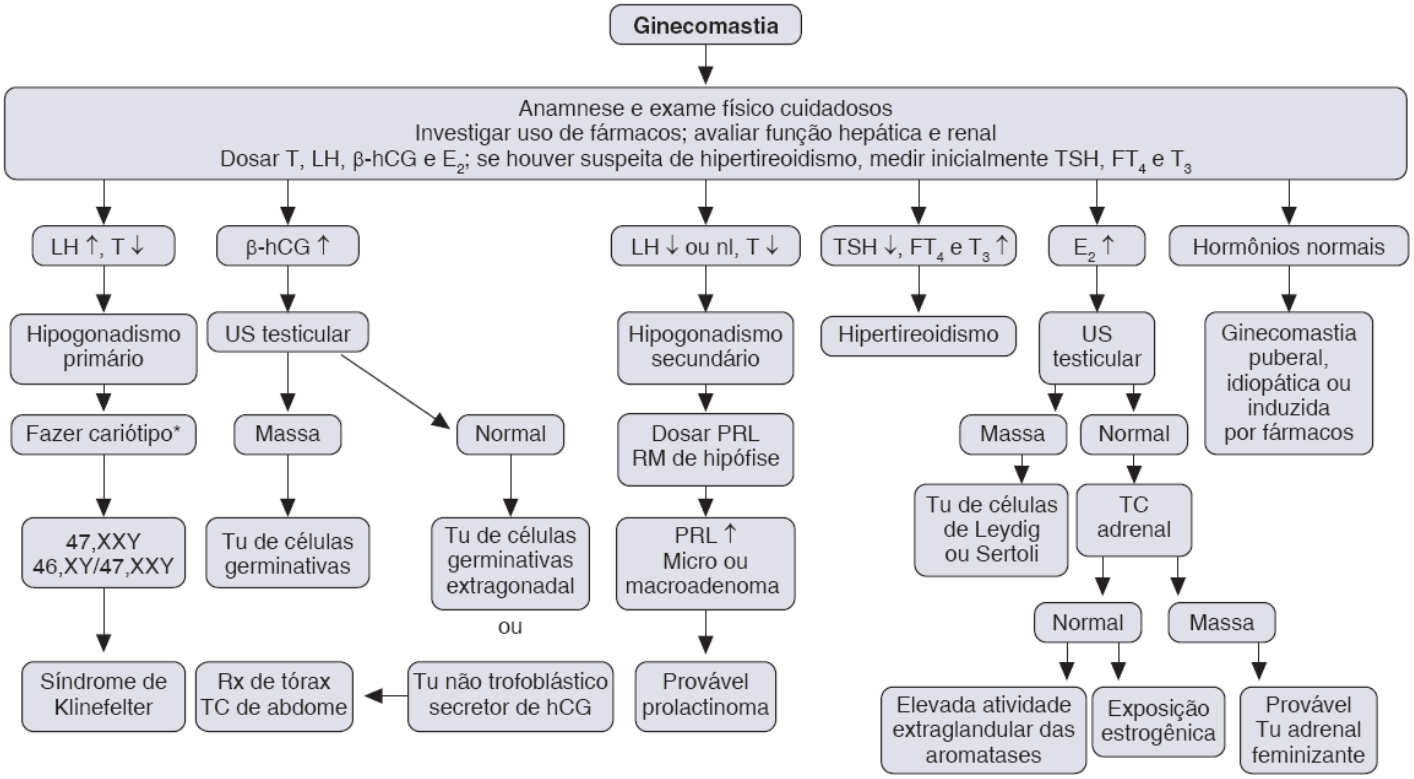


Figura 50.7 Avaliação diagnóstica, indicada para todos os adultos, bem como para adolescentes com ginecomastias volumosas, massas testiculares, manifestações clínicas de hipogonadismo ou hipertireoidismo, galactorreia, hiposmia/anosmia ou distúrbios visuais. *Em adolescentes e homens inférteis ou com genitália pré-puberal. ↑: aumentado(s); ↓: diminuído(a); hCG: gonadotrofina coriônica humana; T: testosterona; E_2: estradiol; FT_4: tiroxina livre; T_3: tri-iodotironina; LH: hormônio luteinizante; PRL: prolactina; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; US: ultrassonografia; Rx: radiografia; Tu: tumor; nl: normal; TSH: hormônio tireoestimulante.. (Adaptada de Braunstein, 2007.)[3]

Ginecomastias puberal e idiopática

A ginecomastia puberal habitualmente não requer tratamento. Os pacientes com ginecomastia puberal devem ser assegurados de que essa condição, em geral, é reversível, podendo resolver-se espontaneamente no período de 6 meses a 3 anos.[9] Isso, entretanto, nem sempre é confortante para o adolescente que, não raramente, envergonhado com seu problema, passa a evitar muitas de suas atividades sociais rotineiras (praia, piscina, futebol etc.). A ginecomastia idiopática pode, também, regredir espontaneamente.[3,8]

Terapia específica, medicamentosa ou cirúrgica, pode ser indicada nos casos de ginecomastia puberal ou idiopática que interfiram na vida do paciente por causa de dor importante, constrangimento ou desconforto emocional. Deve-se tentar inicialmente o tratamento medicamentoso, reservando-se a cirurgia para os casos em que a resposta terapêutica não seja satisfatória para o paciente. De modo geral, a farmacoterapia mostra-se mais eficaz nos primeiros 6 meses do surgimento da ginecomastia. Após 12 meses, há preponderância de um tecido fibrótico que dificilmente responde de maneira adequada.[3,4,7,84]

■ *Cirurgia*

A cirurgia está particularmente indicada quando a terapia medicamentosa é ineficaz ou quando há suspeita de malignidade. Consiste na remoção de tecido glandular, associada à lipoaspiração (se necessário). Deve, sempre que possível, ser individualizada para cada paciente, combinando-se técnicas que propiciem uma adequada ressecção e otimizem os resultados estéticos (Figura 50.8).[85,86] Em alguns centros, a cirurgia minimamente invasiva (excisão e/ou lipoaspiração endoscópicas) está disponível e resulta em poucas complicações, bem como em rápida recuperação.[87]

■ *Farmacoterapia*

Os fármacos potencialmente indicados no tratamento de ginecomastias puberal e idiopática estão especificados no Quadro 50.6. Os moduladores específicos do receptor estrogênico (SERM – tamoxifeno,[88-93] clomifeno[94] e raloxifeno)[95] e os inibidores de aromatase (testolactona[96] e anastrozol)[97] podem ser úteis em virtude de suas propriedades antiestrogênicas.

Danazol é um androgênio fraco que suprime a secreção das gonadotrofinas, reduzindo, assim, a produção testicular de estradiol.[91]

Tamoxifeno

O *tamoxifeno* tem sido considerado como o fármaco mais eficaz.[2,4,9] Sua administração oral na dose de 20 mg/dia durante até 3 meses, em estudos randomizados e não randomizados, resultou em regressão parcial ou completa da ginecomastia em aproximadamente 80 e 60% dos casos, respectivamente (Figura 52.9).[9,89,90-92] Em geral, diminuição da dor e sensibilidade mamárias ocorrem no período de 1 mês após o início do tamoxifeno.[2-4,90,92] Em uma análise retrospectiva de estudos envolvendo pacientes com ginecomastia idiopática, 78% dos tratados com tamoxifeno tiveram resolução completa da ginecomastia, enquanto esse percentual no grupo que usou danazol foi de apenas 40%.[91] Em um estudo mais recente,[93] a terapia por 6 meses em 43 pacientes propiciou desaparecimento da ginecomastia em 52% dos casos com ginecomastia > 4 cm e em 90% quando a ginecomastia era < 4 cm ($p < 0,05$). Não houve, contudo, diferença significativa no percentual de desaparecimento quando a duração da ginecomastia era maior ou menor que 2 anos (56 *versus* 70%).[93]

Quadro 50.6 Fármacos potencialmente úteis no tratamento da ginecomastia.

Fármaco	Apresentação comercial	Dose diária
Tamoxifeno	Tamoxifeno®, Nolvadex®	10 a 30 mg VO (comp. 10 e 20 mg)
Clomifeno	Clomid®, Serofene®	50 a 100 mg VO (comp. 50 mg)
Raloxifeno	Evista®	60 mg VO (comp. 60 mg)
Danazol	Ladogal®	200 a 600 mg VO (cápsulas 100 e 200 mg)
Anastrozol	Arimidex®, Anastrozol®	1 mg VO (cápsulas 1 mg)

VO: via oral.

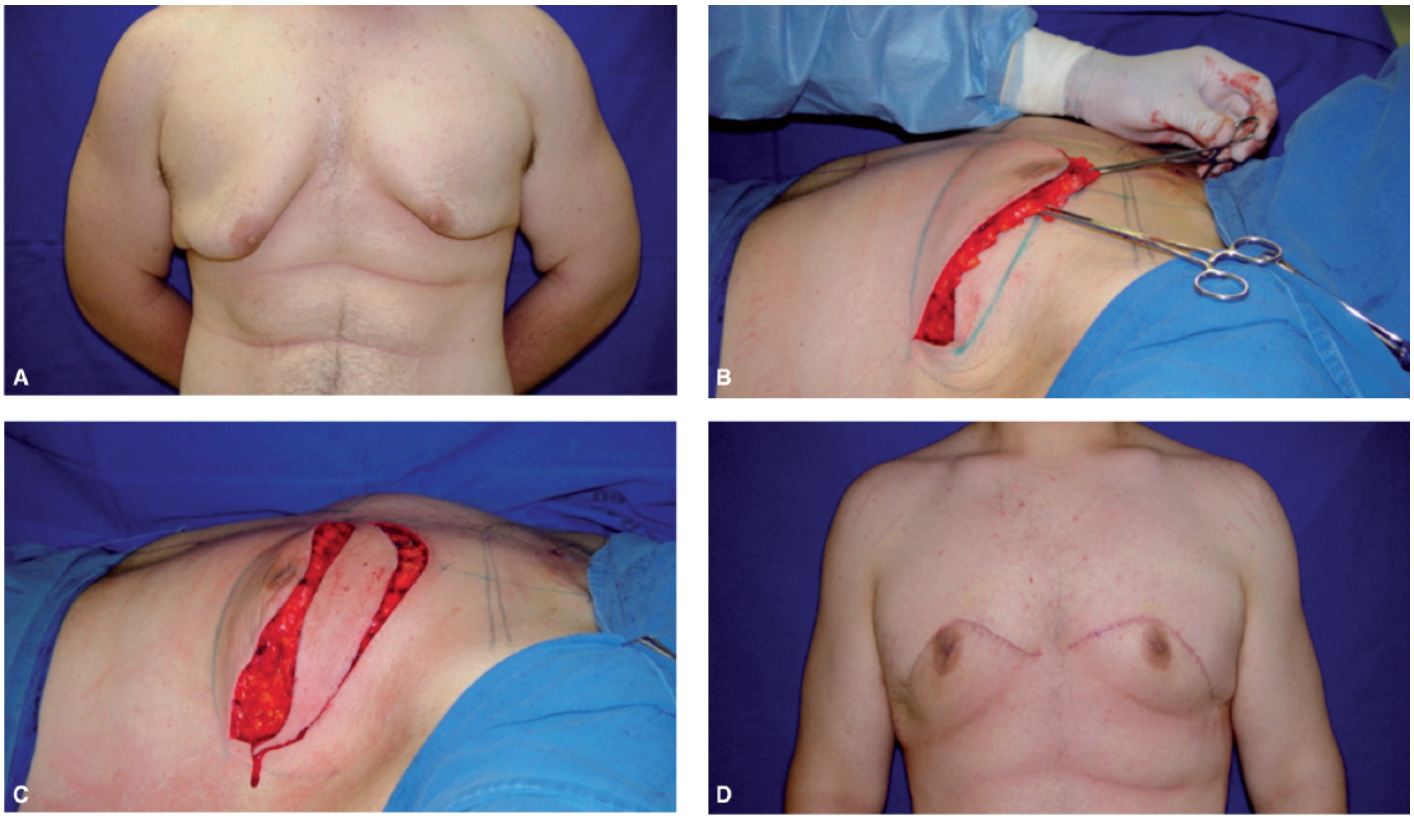


Figura 50.8 Cirurgia para correção de ginecomastia volumosa com ptose: pré-operatório (**A**), transoperatório (**B** e **C**) e pós-operatório (**D**).

Avaliamos a eficácia do tamoxifeno (20 mg/dia) por 6 meses em um grupo de 40 pacientes com ginecomastia puberal (n = 30) ou idiopática (n = 10).[90] A mastodinia desapareceu em todos os pacientes no período de 3 meses. Após 6 meses, a ginecomastia desapareceu em 18 pacientes (60%) com ginecomastia puberal e em 4 (40%) com ginecomastia idiopática. Uma resposta favorável foi observada em pacientes cuja ginecomastia não tinha mais de 2 anos de duração. O tamoxifeno foi bem tolerado e nenhum dos pacientes necessitou interromper o tratamento.[90]

Raloxifeno

Raloxifeno ou tamoxifeno foram administrados por 3 a 9 meses a 238 pacientes com ginecomastia puberal persistente.[95] Alguma melhora foi observada em 86% dos pacientes que receberam tamoxifeno e em 91% do grupo raloxifeno. Evidenciou-se também que uma proporção de pacientes apresentou uma redução mais significativa (> 50%) da ginecomastia com o raloxifeno (86%) do que com o tamoxifeno (41%).[95] No entanto, os dados sobre a eficácia do raloxifeno são ainda insuficientes para que se recomende seu uso rotineiro no tratamento da ginecomastia puberal.[1,2,9]

Danazol

Em um estudo chinês, 20 mg/dia de tamoxifeno (n = 23) e 400 mg/dia de danazol (n = 23) foram comparados em homens com ginecomastia idiopática.[91] Completa resolução do quadro foi mais frequente no grupo do tamoxifeno (78 *versus* 40%). Contudo, recidiva após a interrupção do tratamento ocorreu apenas em pacientes tratados com tamoxifeno.[91]

Efeitos colaterais como ganho de peso, edema, acne, cãibras e náuseas limitam o uso do danazol.[9] Os SERM são mais bem tolerados.[3,7]

Anastrozol

O anastrozol, inibidor potente e seletivo das aromatases, foi utilizado, em estudo randomizado e duplo-cego, em 80 casos de ginecomastia puberal; sua eficácia, no entanto, não se revelou superior à do placebo.[97] Após 6 meses, redução da ginecomastia maior ou igual a 50% foi vista em 38,5% do grupo anastrozol e 31,4% do grupo placebo (p = 0,47).[97]

Outros fármacos

A *di-hidrotestosterona* (DHT) em gel, aplicada por via percutânea, mostrou-se eficaz e bem tolerada em estudos envolvendo um número limitado de pacientes com ginecomastia idiopática[98] ou associada à terapia antirretroviral altamente ativa (HAART).[99] DHT em gel a 2,5% (Andractim®) está disponível em alguns países europeus.

Ginecomastia por hipogonadismo

Dependendo da etiologia do hipogonadismo e da duração da ginecomastia, esta tende a regredir com a reposição de testosterona, mas a resposta é variável. O efeito da testosterona na regressão da ginecomastia nem sempre é satisfatório na síndrome de Klinefelter, mas pode proporcionar melhora drástica em outras formas de insuficiência testicular (p. ex., anorquia ou orquite viral).[7,9,10]

A *testosterona* é um androgênio aromatizável e pode induzir surgimento ou agravamento da ginecomastia. Seu uso para tratar a ginecomastia somente está indicado, portanto, em pacientes com hipogonadismo comprovado.[7,9,10,84]

Ginecomastia medicamentosa

Se a ginecomastia for induzida por fármacos, serão observados diminuição da sensibilidade e amolecimento do tecido mamário geralmente no período de 1 mês após a descontinuação do medicamento. No entanto, se a ginecomastia estiver instalada há mais de 1 ano, é improvável que ela regrida substancialmente, seja espontaneamente ou com a terapêutica medicamentosa, devido à existência de fibrose. Em tais circunstâncias, o tratamento cirúrgico é a melhor opção para possibilitar melhora cosmética.[2-4,7,84]

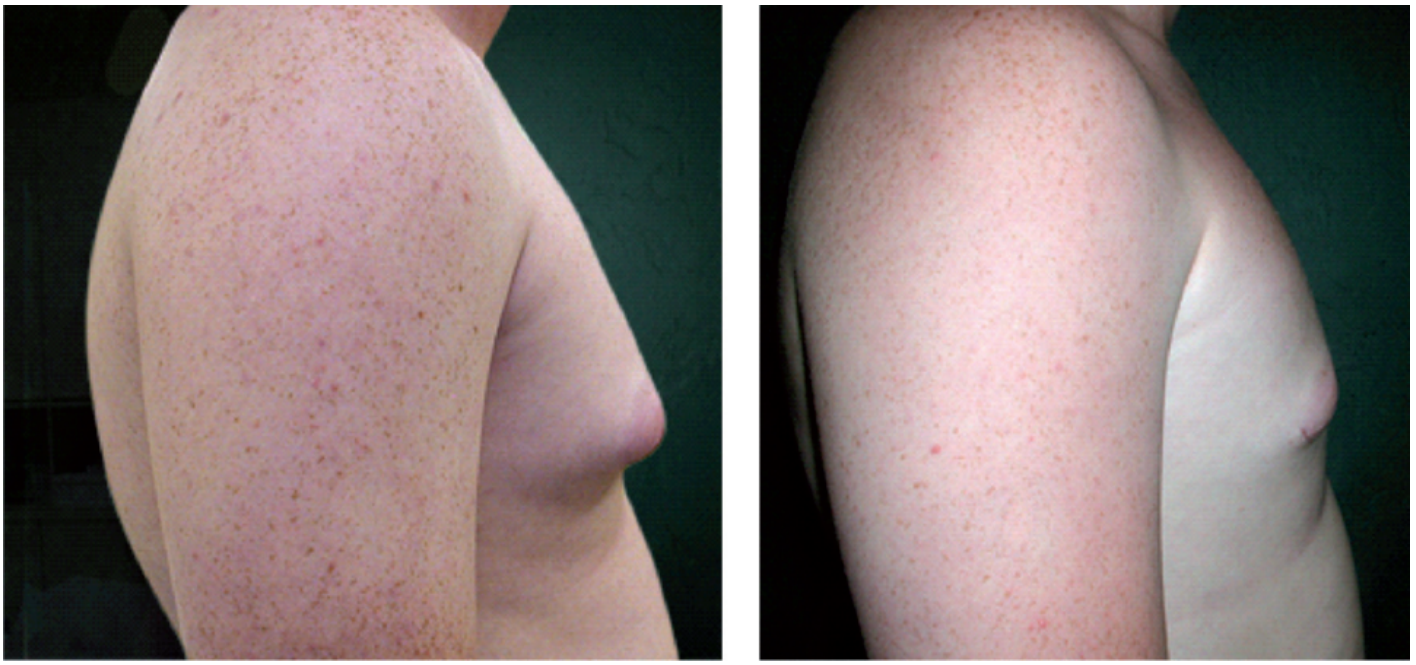


Figura 50.9 Regressão de ginecomastia puberal após 3 meses de tratamento com tamoxifeno (20 mg/dia).

Outras formas de ginecomastia

Ginecomastia tumoral geralmente regride com o tratamento adequado da neoplasia. O mesmo se aplica aos casos secundários a hipertireoidismo. A ginecomastia após realimentação e a associada à hemodiálise são, em geral, transitórias, regredindo espontaneamente.[2-4,7-9]

Há evidências de que o tamoxifeno possa prevenir o desenvolvimento de ginecomastia em homens com CA de próstata submetidos à terapia antiandrogênica.[7,100-102] Em um estudo randomizado e duplo-cego, envolvendo homens tratados com altas doses de bicalutamida (150 mg/dia), ginecomastia surgiu em 10% dos pacientes que usaram tamoxifeno (20 mg/dia), em 51% dos que receberam anastrozol (1 mg/dia) e em 73% do grupo placebo.[102]

Radioterapia mamária pode ser útil na prevenção da ginecomastia em pacientes com CA de próstata avançado que irão se submeter à terapia estrogênica (até 90% de eficácia),[84,103]bem como no alívio da dor da ginecomastia já instalada.[104] Cirurgia e/ou lipoaspiração são outras opções terapêuticas para esses casos.[104,105]

Resumo

Ginecomastia é um problema clínico bastante frequente. De modo geral, resulta de desequilíbrio na proporção testosterona-estrogênios no tecido mamário, seja por diminuição da produção de androgênios, seja por aumento da produção de estrogênios ou aromatização aumentada de androgênios em estrogênios. Existem causas fisiológicas, patológicas e farmacológicas, porém muitos adultos têm ginecomastia sem etiologia aparente, caracterizando a chamada ginecomastia idiopática. Em jovens, a etiologia mais frequente é a ginecomastia puberal, que se mostra reversível em mais de 95% dos casos, dentro de 0,6 a 3 anos. Para os casos de ginecomastia persistente que possam trazer transtornos psicossociais para o adolescente, a correção com cirurgia plástica deve ser considerada, particularmente na presença de ginecomastia volumosa ou não responsiva ao tratamento com medicamentos com ação antiestrogênica. Entre eles, o mais eficaz é o tamoxifeno. O uso de testosterona apenas está indicado nos casos com hipogonadismo confirmado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baumann K. Gynecomastia – Conservative and surgical management. Breast Care (Basel). 2018;13;419-24.
2. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:684-98.
3. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. N Engl J Med. 2007; 357:1229-37.
4. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M. Management of adolescent gynecomastia: an update. Acta Biomed. 2017; 88: 204013.
5. Morcos RN, Kizy T. Gynecomastia: when is treatment indicated? J Fam Pract. 2012; 61:719-25.
6. Niewoehner C, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. Am J Med. 1984; 77:633-8.

7. Santen RJ. Gynecomastia. In: DeGroot LJ (Ed.). Endocrinology. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. pp. 2474-84.
8. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med. 1993; 328:490-5.
9. Swerdloff RS. Gynecomastia: etiology, diagnosis, and treatment. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Aug 3.
10. Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. Pituitary. 2008; 11:171-80.
11. Daniels IR, Layer GT. Testicular tumours presenting as gynaecomastia. Eur J Surg Oncol. 2003; 29:437-9.
12. Duparc C, Boissiere-Veverka G, Lefebvre H et al. An oestrogen-producing seminoma responsible for gynaecomastia. Horm Metab Res. 2003; 35:324-9.
13. Yaturu S, Harrara E, Nopajaroonsri C et al. Gynecomastia attributable to human chorionic gonadotropina-secreting giant cell carcinoma of lung. Endocr Pract. 2003; 9:233-5.
14. Shozu M, Sebastian S, Takayama K et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. N Engl J Med. 2003; 348:1855-65.
15. Stratakis CA, Batista D, Sabnis G et al. Prepubertal gynaecomastia caused by medication or the aromatase excess syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61:779-80.
16. Abaci A, Buyukgebiz A. Gynecomastia: review. Pediatr Endocrinol Rev. 2007; 5:489-99.
17. Ersoz H, Onde ME, Terekeci H et al. Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. Int J Androl. 2002; 25:312-6.
18. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. Nat Clin Pract Urol. 2007; 4:192-204.
19. Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal variants in Klinefelter syndrome. Sex Dev. 2011; 5:109-23.
20. Mazen I, Lumbroso S, Abdel Ghaffar S et al. Mutation of the androgen receptor (R840S) in an Egyptian patient with partial androgen insensitivity syndrome: review of the literature on the clinical expression of different R840 substitutions. J Endocrinol Invest. 2004; 27:57-60.
21. Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:3241-50.
22. Wright NP, Wales JK. An unusal case of hermaphroditism – a 46,XX/69,XXY chimera. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17:905-8.
23. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25:251-70.
24. Vilar L, Naves LA, Freitas MC et al. Clinical and laboratory features greatly overlap in patients with macroprolactinemia or monomeric hyperprolactinemia. Minerva Endocrinol. 2007; 32:79-86.
25. Peñalver Talavera D, Peralta Watt M. Gynecomastia as first manifestation of hyperthyroidism. Rev Clin Esp. 2007; 207:423-4.
26. Southren AL, Olivo J, Gordon GG et al. The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1974; 38:207-14.
27. Zamd M, Farh M, Hbid O et al. Sexual dysfunction among 78 Moroccan male hemodialysis patients: clinical and endocrine study. Ann Endocrinol (Paris). 2004; 65:194-200.
28. Caron P, Dueymes JM, Pourrat J et al. Gynecomastia and chronic renal insufficiency in periodic hemodialysis. Demonstration of a decrease in the free fraction of testosterone. Rev Med Interne. 1984; 5:110-3.
29. Hemsell DL, Edman CD, Marks JF et al. Massive extraglandular aromatization of plasma androstenedione resulting in feminization of a prepubertal boy. Clin Invest. 1977; 60:455-64.
30. Hershkovitz E, Leiberman E. Gynecomastia: a review. Endocrinologist. 2002; 12:321-32.
31. Heruti RJ, Dankner R, Berezin M et al. Gynecomastia following spinal cord disorder. Arch Phys Med Rehabil. 1997; 78:534-53.
32. Ollero García-Agulló D, Martínez de Esteban JP, Toni García M et al. Tumor-related gynecomastia. Endocrinol Nutr. 2011; 58:554-5.
33. Sayed A, Stock JL, Liepman MK et al. Feminization as a result of both peripheral conversion of androgens and direct estrogen production from an adrenocortical carcinoma. J Endocrinol Invest. 1994; 17:275-8.
34. Au WY, Ma SK, Kwong YL et al. Acute myeloid leukemia relapsing as gynecomastia. Leuk Lymphoma. 1999; 36:191-4.
35. Derakhshani P. Giant retroperitoneal hemangiopericytoma with paraneoplastic gynecomastia. Case report and literature review. Urol Int. 1999; 62:223-5.
36. Desai MB, Kapadia SN. Feminizing adrenocortical tumors in male patients: adenoma versus carcinoma. J Urol. 1988; 139:101-3.
37. Gallo JM, Leigh PN. Spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). Handb Clin Neurol. 2007; 82:155-69.
38. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc. 2007; 82:836-42.
39. Nuttall FQ, Warrier RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71:569-78.
40. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. Expert Opin Drug Saf. 2012; 11:779-95.
41. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. Pharmacotherapy. 2012; 32:1123-40.
42. Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. Can Fam Physician. 2010; 56:344-5.
43. Ferrando J, Grimalt R, Alsina M et al. Unilateral gynecomastia induced by treatment with 1 mg of oral finasteride. Arch Dermatol. 2002; 138:543-4.
44. Wu FC, Farley TM, Peregoudov A et al. Effects of testosterone enanthate in normal men: experience from a multicenter contraceptive efficacy study. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Fertil Steril. 1996; 65:626-36.
45. de Luis DA, Aller R, Cuellar LA et al. Anabolic steroids and gynecomastia. Review of the literature. An Med Interna. 2001; 18:489-91.
46. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M et al. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. Toxicol Lett. 2005; 158:167-75.
47. DeRaimondo CV, Roach AC, Meador CK. Gynecomastia from exposure to vaginal estrogen cream. N Engl J Med. 1980; 302:1089-90.
48. Vierhapper H, Nowotny P. Gynecomastia and raised oestradiol concentrations. Lancet. 1999; 353:640.

49. Lee PA. The occurrence of gynecomastia upon withdrawal of clomiphene citrate treatment for idiopathic oligospermia. Fertil Steril. 1980; 34:285-6.
50. Mira JA, Lozano F, Santos J et al. Gynaecomastia in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: association with efavirenz and didanosine treatment. Antivir Ther. 2004; 9:511-7.
51. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. J Am Acad Dermatol. 2002; 46:284-93.
52. Jover F, Cuadrado JM, Roig P et al. Efavirenz-associated gynecomastia: report of five cases and review of the literature. Breast J. 2004; 10:244-6.
53. Liu H, Bravata DM, Olkin I et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med. 2007; 146:104-15.
54. Zylicz Z. Painful gynecomastia: an unusual toxicity of gabapentin? J Pain Symptom Manage. 2000; 20:2-3.
55. Málaga I, Sanmarti FX. Two cases of painful gynecomastia and lower extremity pain in association with pregabalin therapy. Epilepsia. 2006; 47:1576-9.
56. Cornes PG, Hole AC. Amlodipine gynaecomastia. Breast. 2001; 10:544-5.
57. Oteri A, Catania MA, Travaglini R et al. Gynecomastia possibly induced by rosuvastatina. Pharmacotherapy. 2008; 28:549-51.
58. Gardette V, Vezzosi D, Maiza JC et al. Gynecomastia associated with fenofibrate. Ann Pharmacother. 2007; 41:508-10.
59. Jelenkovic AV, Macukanovic-Golubovic LDJ. Diazepam-associated gynecomastia. Ann Pharmacother. 2005; 39:201.
60. Lynch A, Madjlessi A. Gynecomastia-galactorrhea during treatment with mirtazapine. Presse Med. 2004; 33:458.
61. Abe K, Mitsuka T, Kanamori S et al. Gynecomastia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2007; 17:511-3.
62. Mourad YA, Shamseddine A, Taher A. Thalidomide-associated gynecomasty in a patient with multiple myeloma. Hematol J. 2003; 4:372.
63. Damsa C, Sterck R, Schulz P. Case of gynecomastia during paroxetine therapy. J Clin Psychiatry. 2003; 64:971.
64. Fredericks BD, Lepre F. Benserazide-induced gynaecomastia. Intern Med J. 2003; 33:54-5.
65. Louis MP, Héran I, Peyrière H et al. Two cases of gynaecomastia with cetirizine, a second-generation antihistamine. Therapie. 2004; 59:163-4.
66. Mendhekar DN, Srilakshmi P. Olanzapine-induced gynecomastia. Aust N Z J Psychiatry. 2005; 39:736.
67. Carvajal A, Macias D, Gutiérrez A et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. Drug Saf. 2007; 30:527-31.
68. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9:509-15.
69. Saeter G, Fossa DK, Norman N. Gynaecomastia following cytotoxic therapy for testicular cancer. Br J Urol. 1987; 59:348-52.
70. Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y et al. Prepubertal gynaecomastia: aetiology, course and outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61:55-60.
71. Kara C, Kutlu AO, Tosun MS et al. Sertoli cell tumor causing prepubertal gynecomastia in a boy with Peutz-Jeghers syndrome: the outcome of 1-year treatment with the aromatase inhibitor testolactone. Horm Res. 2005; 63:252-6.
72. Grandone A, del Giudice EM, Cirillo G et al. Prepubertal gynecomastia in two monozygotic twins with Peutz-Jeghers syndrome: two years' treatment with anastrozol and genetic study. Horm Res Paediatr. 2011; 75:374-9.
73. Madani S, Tolia V. Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients. J Clin Gastroenterol. 1997; 24:79-81.
74. Malozowski S, Stadel BV. Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy. Pediatr. 1995; 126:659-61.
75. Felner EI, White PC. Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream. Pediatrics. 2000; 105:E55.
76. Cho YR, Jones S, Gosain AK. Neurofibromatosis: a cause of prepubertal gynecomastia. Plast Reconstr Surg. 2008; 121:34e-40e.
77. Czajka-Oraniec I, Zgliczynski W, Kurylowicz A et al. Association between gynecomastia and aromatase (CYP19) polymorphisms. Eur J Endocrinol. 2008; 158:721-7.
78. Henley DV, Lipson N, Korach KS et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. N Engl J Med. 2007; 356:479-85.
79. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M. Management of adolescent gynecomastia: an update. 2017; 88:204-13.
80. Evans GF, Anthony T, Turnage RH et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. Am J Surg. 2001; 181:96-100. [Erratum, Am J Surg. 2001; 181:579.]
81. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. BMJ. 2008; 336:709-13.
82. Uslu L, Ozbayrak M, Vatankulu B et al. Bilateral breast uptake of radioiodine in a male patient with gynecomastia: a case report. Indian J Nucl Med. 2015; 30:345-6.
83. Binder G, Iliev D, Dufke A et al. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: Hormonal, biochemical and genetic analysis in a large kindred. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:484-92.
84. Gikas P, Mokbel K. Management of gynaecomastia: an update. Int J Clin Pract. 2007; 61:1209-15.
85. Brown RH, Chang DK, Siy R et al. Trends in the surgical correction of gynecomastia. Semin Plast Surg. 2015; 29:122-30.
86. Fagerlund A, Lewin R, Rufolo G et al. Gynecomastia: a systematic review. J Plast Surg Hand Surg. 2015; 49:311-8.
87. Jarrar G, Peel A, Fahmy R et al. Single incision endoscopic surgery for gynaecomastia. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011; 64:e231-6.
88. Lapid O, van Wingerden JJ, Perlemuter L. Tamoxifen therapy for the management of pubertal gynecomastia: a systematic review. J Pediatr Endocrinol Metab. 2013; 26:803-7.
89. Derman O, Kanbur N, Kilic I et al. Long-term follow-up of tamoxifen treatment in adolescents with gynecomastia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008; 21:449-54.
90. Vilar L, Freitas MC, Canadas V et al. Treatment of pubertal and idiopathic gynecomastia with tamoxifen. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2008; 52(Suppl 4):S496.

91. Ting AC. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. Am Surg. 2000; 66:38-40.
92. Lapid O, van Wingerden JJ, Perlemuter L. Tamoxifen therapy for the management of pubertal gynecomastia: a systematic review. J Pediatr Endocrinol Metab. 2013; 26:803-7.
93. Devoto CE, Madariaga AM, Lioi CX et al. Influence of size and duration of gynecomastia on its response to treatment with tamoxifen. Rev Med Chil. 2007; 135:1558-65.
94. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. Am J Dis Child. 1983; 137:1080-2.
95. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. J Pediatr. 2004; 145:71-6.
96. Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M et al. Treatment of pubertal gynaecomastia with testolactone. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1986; 279:218-26.
97. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC et al. Safety and efficacy of anastrozol for the treatment of pubertal gynecomastia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:4428-33.
98. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH et al. Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. Clin Endocrinol (Oxf).1983; 19:513-20.
99. Benveniste O, Simon A, Herson S. Successful percutaneous dihydrotestosterone treatment of gynecomastia occurring during highly active antiretroviral therapy: four cases and a review of the literature. Clin Infect Dis. 2001; 33:891-3.
100. Haddad E. Management of gynecomastia induced by bicalutamide. Ann Urol (Paris). 2006; 40(Suppl 2):S49-52.
101. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozol in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. J Clin Oncol. 2005; 23:808-15.
102. Saltzstein D, Sieber P, Morris T et al. Prevention and management of bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozol. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005; 8:75-83.
103. Fass D, Steinfeld A, Brown J et al. Radiotherapeutic prophylaxis of estrogen-induced gynecomastia: a study of late sequelae. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986; 12:407-8.
104. Prezioso D, Piccirillo G, Galasso R et al. Gynecomastia due to hormone therapy for advanced prostate cancer: a report of ten surgically treated cases and a review of treatment options. Tumori. 2004; 90:410-5.
105. Fagerlund A, Cormio L, Palangi L et al. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. PLoS One. 2015; 10:e0136094.

51

Síndrome dos Ovários Policísticos

Mônica de Oliveira • Amanda Athayde • Erik Trovão Diniz • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio caracterizado por hiperandrogenismo (clínico e/ou laboratorial), disfunção ovulatória e morfologia ovariana policística. Sua apresentação clínica é heterogênea e pode ser categorizada em diferentes fenótipos, dependendo da presença ou ausência desses três achados característicos.[1-3] Resistência à insulina (RI) e hiperinsulinemia compensatória são evidentes na maioria dos casos, sobretudo entre as mulheres com hiperandrogenismo.[1,2]

A SOP é o distúrbio endócrino mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, afetando 6 a 20% delas, na dependência do critério diagnóstico utilizado e da população estudada.[1,4]Quando se utilizaram os critérios diagnósticos do consenso de Rotterdam (ver a seguir), esses percentuais variaram de 14,6 a 20% (Quadro 51.1).[4] Estima-se que a SOP ocorra em cerca de 85 a 90% das mulheres com oligomenorreia e em 30 a 40% daquelas com amenorreia.[4,5] Ela representa também a causa mais comum de hirsutismo e de infertilidade anovulatória.[2,5]Pacientes com SOP estão sujeitas também a risco aumentado para doenças metabólicas (p. ex., diabetes melito tipo 2 [DM2], dislipidemias e esteatose hepática), doenças cardiovasculares e complicações gestacionais.[2,6] Sua abordagem deve ser multifatorial, com tratamento orientado para as prioridades das pacientes, mas sempre visando à prevenção e à melhora das suas comorbidades.[3,7]

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Desde 1990, vários documentos foram elaborados com a finalidade de uniformizar o diagnóstico da SOP, mas ele continua sem consenso.[7] Dentre tais documentos, três têm sido mais citados na literatura e são resumidos no Quadro 51.2. Em todos eles, o diagnóstico de SOP é de exclusão. Os critérios mais amplamente referendados pelas sociedades médicas têm sido aqueles propostos em 2003 pelo chamado Consenso de Rotterdam, elaborado pela European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e pela American Society for Reproductive Medicine (ASRM).[3] Segundo esses critérios, o diagnóstico de SOP se estabelece com dois dos três seguintes achados: hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, disfunção ovulatória (oligo-ovulação ou anovulação) e morfologia policística ovariana à ultrassonografia (US). É necessário, contudo, excluir outras condições que cursem com hiperandrogenismo ou disfunção ovulatória.[1-3,7]

Em 2018, diversas sociedades internacionais reuniram-se para propor uma diretriz com base em evidências científicas para a avaliação diagnóstica e o manejo da SOP.[6] Tal diretriz também endossou os critérios diagnósticos citados no Consenso de Rotterdam para o diagnóstico da SOP em mulheres adultas.[6] Com base nesses critérios, quatro diferentes fenótipos podem ser encontrados nessa síndrome (Quadro 51.3) – fenótipos A e B (clássicos), e fenótipos C e D:[1,7-9]

- Fenótipo A: hiperandrogenismo + disfunção ovulatória + morfologia ovariana policística
- Fenótipo B: hiperandrogenismo + disfunção ovulatória
- Fenótipo C (ovulatório): hiperandrogenismo + morfologia ovariana policística
- Fenótipo D (normoandrogênico): disfunção ovulatória + morfologia ovariana policística.

Quadro 51.1 Prevalência de síndrome dos ovários policísticos (SOP) usando-se diferentes critérios diagnósticos.

População	Critérios do NIH (%)	Critérios da ESHRE/ASRM (Consenso de Rotterdam) (%)	Critérios da Sociedade de Excesso de Androgênios e SOP (%)
728 mulheres australianas	8,7	17,8	12
820 mulheres iranianas	7	15,2	7,92
929 mulheres iranianas	7,1	14,6	11,7
392 mulheres turcas	6,1	19,9	15,3

ASRM: American Society for Reproductive Medicine; NIH: National Institutes of Health; ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology. Adaptado de Sirmans e Pate, 2013.[4]

Quadro 51.2 Critérios diagnósticos para a síndrome dos ovários policísticos (SOP), segundo os Consensos do NIH, de Rotterdam e da AE-PCOS

Critérios de NIH/NICHD (1992)

- Presença dos 2 critérios:
  - Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial
  - Disfunção menstrual
- Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo

Critérios de ESHRE/ASRM (Consenso de Rotterdam) (2003)

- Presença de pelo menos 2 dos 3 critérios:
  - Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial
  - Oligo-ovulação ou anovulação
  - Morfologia policística dos ovários à ultrassonografia
- Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo e/ou disfunção ovulatória

AE-PCOS Society (2006)

- Presença dos 2 critérios:
  - Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial
  - Oligo-ovulação ou anovulação
- Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo

AE-PCOS Society: Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society; NIH/NICHD: National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease; ESHRE/ASRM: European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine.

Quadro 51.3 Aspectos clínicos e laboratoriais dos diferentes fenótipos da síndrome dos ovários policísticos (SOP).

SOP clássica (fenótipos A + B)

- Hiperandrogenismo e anovulação, com ou sem ovários com PCOM
- Distúrbios menstruais mais intensos e hiperandrogenismo
- Maior prevalência de obesidade (total e abdominal) e síndrome metabólica

SOP ovulatória (fenótipo C)

- Hiperandrogenismo e PCOM
- Menores graus de hiperandrogenismo
- Menor prevalência de síndrome metabólica e formas mais leves de dislipidemia

SOP sem hiperandrogenismo (fenótipo D)

- Anovulação e PCOM
- Irregularidade menstrual mínima
- Perfil metabólico muitas vezes similar ao das mulheres saudáveis

PCOM: morfologia policística dos ovários. Adaptado de Moghetti et al., 2013;[8] Spritzer, 2014.[10]

Moghetti et al.[8] verificaram que a prevalência de cada fenótipo é de cerca de 70% para o clássico, 15% para o ovulatório e 15% para o normoandrogênico.[8] Outros estudos epidemiológicos em populações não selecionadas relataram uma prevalência de 40 a 45% para o fenótipo clássico, cerca de 35% para o ovulatório e cerca de 20% para o normoandrogênico.[1,9]Entre esses fenótipos, existe uma ampla heterogeneidade, não somente em termos dos principais componentes da SOP, mas também no tocante aos aspectos metabólicos. As complicações metabólicas, por exemplo, são significativamente mais prevalentes em pacientes com o fenótipo clássico e estão ausentes nas pacientes sem hiperandrogenismo (ver Quadro 51.3).[6,8-10]

Diagnóstico em adolescentes

Para o diagnóstico em adolescentes, critérios mais rígidos foram adotados, havendo a obrigatoriedade de hiperandrogenismo e irregularidade menstrual.[11] Apenas hirsutismo e acne grave são critérios definidores de hiperandrogenismo em adolescentes, não devendo ser considerados seborreia nem alopecia nessa faixa etária.[12] A irregularidade menstrual só pode ser estabelecida após pelo menos 1 ano de menarca (ver tópico "Disfunção menstrual e infertilidade"). Não é indicada a realização de US ginecológica antes de 8 anos de idade ginecológica (tempo desde a menarca), tendo em vista a alta incidência de ovários multifoliculares nesse estágio de vida. Para as adolescentes que têm achados clínicos de SOP, mas não preenchem tais critérios diagnósticos, assinalá-las como de "alto risco" parece ser razoável a fim de serem reavaliadas mais tarde.[11,12]

ETIOPATOGÊNESE

Múltiplos fatores causais têm sido sugeridos na patogênese da SOP, mas a exata etiologia da condição é desconhecida.[3,7] De acordo com as evidências atuais, a SOP é um distúrbio complexo, multigênico, com fortes influências genéticas, epigenéticas e ambientais (incluindo dieta e estilo de vida).[7,10,12] Eventual modificação na microbiota intestinal também foi relatada.[13]

Fatores genéticos

Há várias décadas, estudos têm sugerido um importante papel genético na etiologia da SOP.[9]Parentes de primeiro grau de pacientes com SOP têm um risco maior de serem afetadas por essa síndrome em comparação com a população geral. Kahsar-Miller et al.[14] estudaram parentes de primeiro grau de 93 pacientes com SOP e descobriram que 35% das mães não menopausadas e 40% das irmãs também haviam sido afetadas. Examinando uma grande coorte de 1.332 irmãs gêmeas monozigóticas e 1.873 dizigóticas, Vink et al.[15] encontraram uma correlação mais alta para SOP nas gêmeas

monozigóticas do que nas dizigóticas. Esse estudo concluiu que o componente genético contribui com mais de 70% da patogênese da SOP.

Alguns estudos têm também mostrado expressão aumentada de vários genes codificadores de enzimas envolvidas na esteroidogênese ovariana em pacientes com SOP.[1,2,9] A participação de outros genes, como aqueles relacionados à subunidade beta do hormônio foliculestimulante (FSH) e aos receptores das gonadotrofinas, também tem sido aventada.[2]

Fatores ambientais

Alterações ambientais também têm sido incriminadas na gênese da SOP.[6,12] Dietas com excesso de calorias e o consequente ambiente obesogênico promovendo RI constituem um fator importante na patogênese da SOP em mulheres com predisposição genética.[1,12]

Disruptores endócrinos, como o bisfenol A (componente que mimetiza o estrógeno), podem contribuir para a patogênese da SOP. Estudos têm relacionado alterações ovulatórias à maior concentração de bisfenol A.[16] Além deste, outros disruptores vêm sendo encontrados em maiores concentrações nas portadoras da SOP, quando comparadas com controles. Entretanto, ainda não há evidências científicas sobre esses componentes desempenharem um papel efetivo na patogênese da SOP.[16]

Fatores intrauterinos também têm sido aventados, como exposição do feto feminino a concentrações elevadas de androgênio, bem como aporte deficiente de nutrientes, causando retardo do crescimento intrauterino (RCIU).[7,11] Sabe-se que bebês que nascem com RCIU têm risco aumentado de futuramente desenvolverem adrenarca prematura, RI, DM2, síndrome metabólica (SM) e SOP.[17]

Alteração na microbiota intestinal

A importância da microbiota intestinal também vem sendo discutida na etiopatogenia da SOP – os hormônios sexuais parecem modular sua composição.[13] A α-diversidade representa o número de espécies da microbiota, e a β-diversidade indica a similaridade entre elas. Tem sido descrito que portadoras da SOP têm reduzida α-diversidade, e essa característica parece estar associada à RI e à esteatose hepática, condições encontradas frequentemente na SOP.[13,18]Entretanto, a real importância dessa regulação ainda é motivo de controvérsias.

FISIOPATOLOGIA

Quatro mecanismos principais parecem contribuir para a SOP em diferentes graus: disfunção neuroendócrina, RI, hiperandrogenismo (por aumento da secreção de andrógenos ovarianos e/ou adrenais) e disfunção da foliculogênese ovariana.[2,7,10,12] Esses distúrbios estão interligados, mas não está claro qual deles aciona o ciclo vicioso de hiperandrogenismo, hiperinsulinemia e disfunção ovariana observado na SOP.[4-7]

Disfunção neuroendócrina

Alterações neuroendócrinas na secreção de gonadotrofinas têm sido descritas na SOP, consequentes a aumento na pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH).[2,19]Na SOP, o gerador de pulsos do GnRH seria relativamente resistente à retroalimentação (*feedback*) negativa dos esteroides ovarianos, realizada sobretudo pela progesterona.[20] O exato mecanismo dessa resistência é incerto, mas parece ser mediado pelo excesso de androgênios, uma vez que é revertido pela flutamida, um bloqueador do receptor androgênico.[21] O aumento da pulsatilidade do GnRH resulta em elevação da amplitude e frequência dos pulsos do hormônio luteinizante (LH), redução relativa na secreção do FSH e aumento da razão LH/FSH.[12,19] A elevada razão LH/FSH e a hiperinsulinemia compensatória da RI estimulam a secreção de androgênios pelas células da teca ovariana.[1,2,12] Nos ovários, o FSH atua nas células da granulosa, regulando a atividade da aromatase e estimulando o desenvolvimento folicular.[15] Na SOP, além do estímulo insuficiente do FSH, existe resistência folicular à ação do mesmo, determinada, sobretudo, por concentrações aumentadas do hormônio antimülleriano (AMH) (ver a seguir).[1,2,9] Como consequência, ocorre bloqueio da conversão de andrógenos em estrogênios (por inibição da atividade da aromatase), com aumento da concentração ovariana de andrógenos, resultando em comprometimento da maturação folicular e anovulação crônica (Figura 51.1).[1,2,9]

Resistência insulínica

A prevalência de RI em pacientes com SOP é de cerca de 70%.[9,22] No entanto, essa prevalência difere entre os fenótipos: 80% no clássico, 65% no ovulatório e apenas 38% no fenótipo normoandrogênico.[8] Embora seja mais prevalente quando há excesso ponderal, a RI também é observada em mulheres magras.[22] Além disso, pacientes obesas (que representam 50

a 80% dos casos de SOP) podem ter uma RI desproporcional ao grau de adiposidade.[23] Portanto, a RI na SOP seria uma característica intrínseca agravada pela obesidade e não simplesmente uma consequência dela.[9]

Na SOP, a RI não é generalizada em todos os tecidos. Defeitos nas ações metabólicas da insulina ocorrem no músculo esquelético, no fígado e nos adipócitos, mas as ações mitogênicas e esteroidogênicas da insulina nos ovários são preservadas.[23] A resistência periférica à insulina observada na SOP pode resultar, pelo menos em parte, de disfunção adipocitária.[1] Esta decorre de maior produção de citocinas inflamatórias (p. ex., interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa [TNF-α]), menor produção de adiponectina e do transportador de glicose-4 (GLUT-4), diminuição do transporte de glicose estimulado pela insulina, lipólise excessiva e expressão alterada de microRNA (Figura 51.2).[1,7,22]

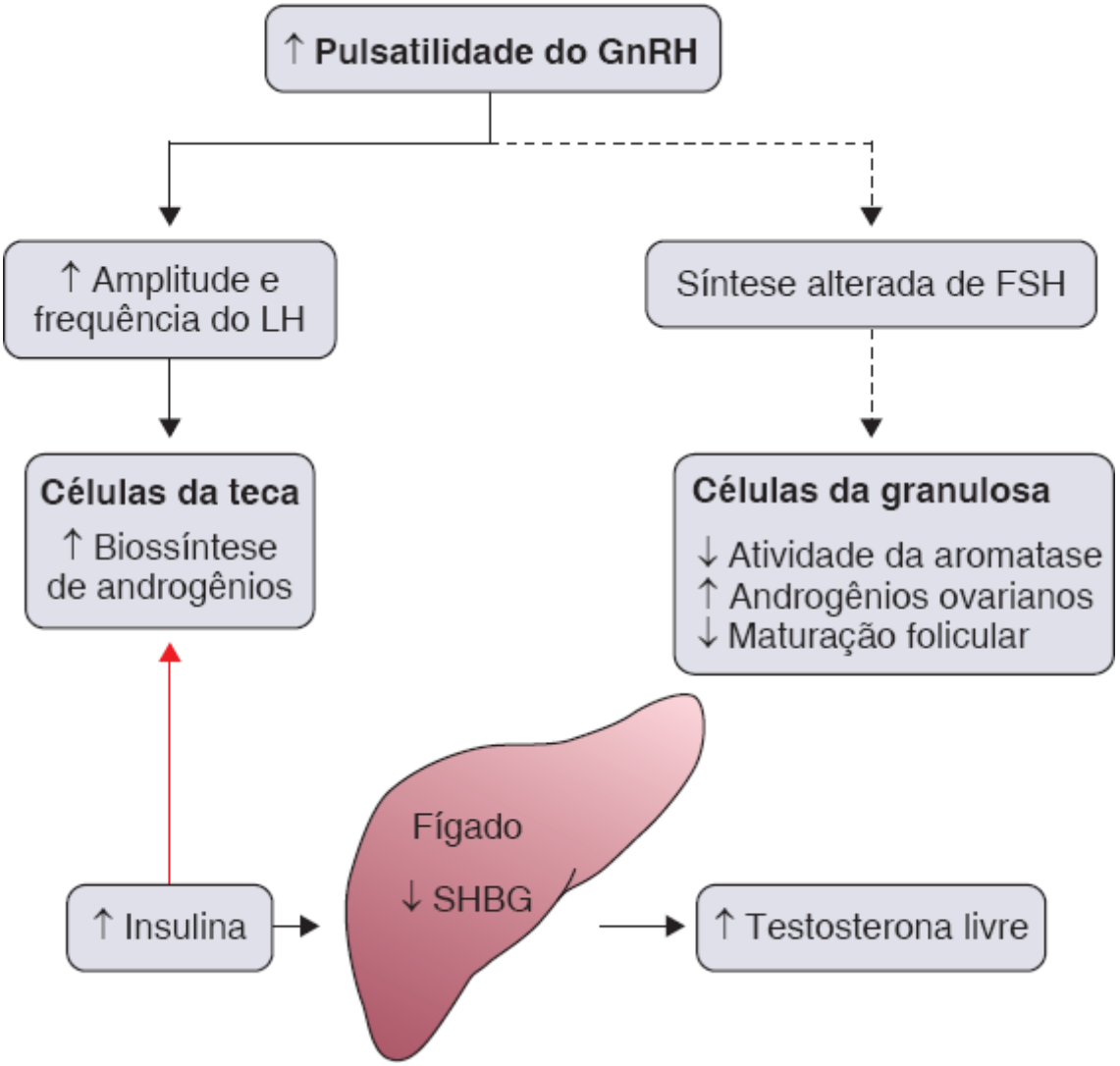


Figura 51.1 A disfunção neuroendócrina na síndrome dos ovários policísticos decorre de anormalidade intrínseca na pulsatilidade do GnRH, com consequentes aumento da amplitude e frequência dos pulsos de LH e deficiência relativa de FSH. A atividade aumentada do LH e a hiperinsulinemia compensatória da RI estimulam a secreção de andrógenos pelas células da teca ovariana. A reduzida ação do FSH nas células da granulosa resulta em aumento ovariano de andrógenos (por menor atividade da aromatase) e inibição da maturação folicular, culminando em anovulação crônica. A hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo inibem a produção da SHBG no fígado, aumentando, assim, a testosterona livre circulante. ↑: aumento; ↓: diminuição; FSH: hormônio foliculestimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; LH: hormônio luteinizante; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais.

A RI resulta em hiperinsulinemia compensatória, cuja principal consequência na SOP é o agravamento do hiperandrogenismo, visto que a hiperinsulinemia estimula a produção de andrógenos ovarianos e adrenais.[1,2,22] No ovário, a insulina liga-se a seu receptor e estimula maior produção de androgênios pelas células da teca, por um efeito direto e por amplificar a resposta dessas células ao LH, mediante aumento da expressão da 17α-hidroxilase (P450c17) e da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 (3β-HSD2).[1,2,22,23] A hiperinsulinemia também diminui a produção hepática da SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), propiciando aumento dos níveis circulantes de testosterona livre.

Finalmente, a hiperinsulinemia contribui para o aumento da pulsatilidade do GnRH, com consequente maior secreção de LH e da razão LH/FSH.[2]

Os andrógenos em excesso, por sua vez, também favorecem o surgimento de RI em mulheres, por alterar diretamente a ação da insulina nos tecidos-alvo clássicos, músculo esquelético e adipócitos.[22,23] Adicionalmente, eles podem aumentar a adiposidade visceral e reduzir a secreção da principal adipocina sensível à insulina, a adiponectina.[23] Também sugeriu-se que a testosterona facilita a lipólise estimulada pelas catecolaminas no tecido adiposo visceral, expondo o fígado a um alto fluxo de ácidos graxos livres, o que poderia resultar em resistência hepática à insulina.[24]

Na SOP, existe, pois, esse ciclo vicioso em que o excesso androgênico, por mecanismos distintos, favorece o desenvolvimento ou o agravamento da RI e da hiperinsulinemia compensatória, a qual, por sua vez, estimula a secreção androgênica pelos ovários e pelas glândulas adrenais nas portadoras dessa síndrome.[2,19]

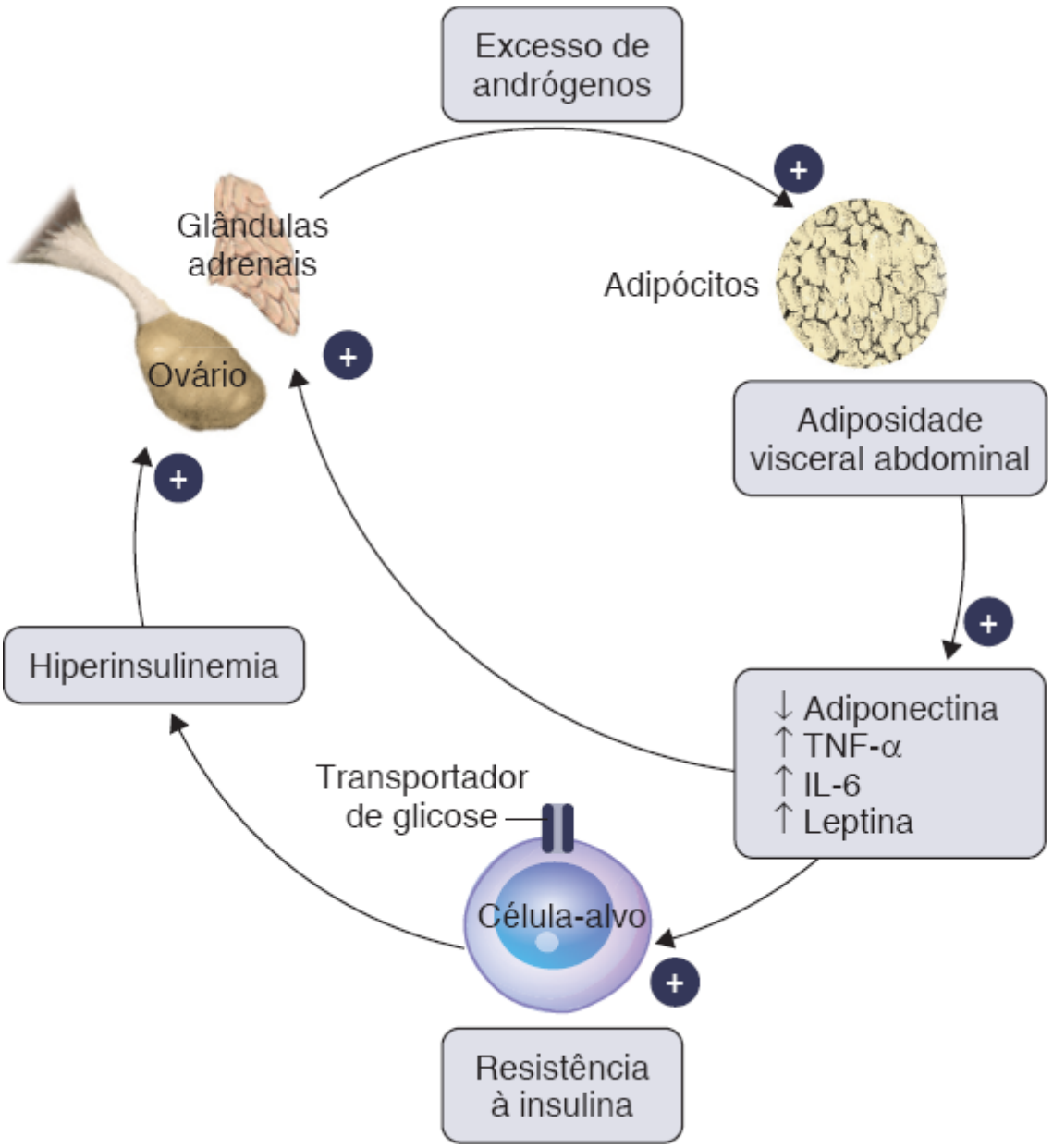


Figura 51.2 Adiposidade abdominal e síndrome dos ovários policísticos. A imagem mostra o ciclo vicioso do hiperandrogenismo favorecendo o acúmulo de adiposidade visceral que, por sua vez, promove o excesso de andrógenos de origem ovariana e/ou adrenal pelo efeito direto de diferentes mediadores autócrinos, parácrinos e endócrinos (seja pela diminuição da adiponectina, seja pelo aumento de TNF-α, IL-6 e leptina) e, de forma indireta, pela indução da resistência à insulina e consequente hiperinsulinemia. TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina-6. (Adaptada de Escobar-Morreale, 2018.)[7]

Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo observado na SOP resulta principalmente da síntese aumentada de androgênios pelas células da teca.[1,2,5] Constatou-se que as células tecais de mulheres com SOP são mais responsivas ao LH e à insulina, em termos de

produção androgênica, de que as células tecais de mulheres saudáveis.[1,2,9] Um estudo recente relatou que um gene candidato à SOP, o *DENND1A*, estava superexpresso em células tecais obtidas de pacientes com SOP.[22] Este achado dá apoio adicional à noção de que, pelo menos em algumas pacientes, o excesso de andrógenos ovarianos é uma característica geneticamente determinada da SOP.[1,9]

Embora os ovários sejam a principal fonte de hiperandrogenismo na SOP, entre 20 e 30% das pacientes também apresentam excesso de androgênio adrenal, primariamente evidenciado pelos níveis séricos elevados do sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS).[1,25] Os supostos mecanismos para a disfunção adrenocortical na SOP incluem: responsividade exagerada do córtex adrenal ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hiperinsulinemia e traço genético herdado.[25] O hiperandrogenismo também diminui a produção hepática da SHBG.[26,27]

Alguns *experts* propuseram uma hipótese unificadora que explica que a SOP resultaria de um defeito primário na esteroidogênese, ocasionando excesso de androgênios.[7] Em alguns casos, a anormalidade hiperandrogênica é grave o suficiente para causar SOP sem a contribuição de outros fatores. Este seria o caso de mulheres magras, sem qualquer evidência de adiposidade visceral ou RI. Em outros casos, a SOP somente se manifestaria plenamente na presença de obesidade, adiposidade abdominal e RI/hiperinsulinemia, as quais atuariam potencializando uma alteração muito leve na esteroidogênese previamente existente.[7]

Disfunção na foliculogênese

A disfunção da foliculogênese na SOP caracteriza-se por parada da maturação folicular, resultando em *oligo-ovulação* (ovulação irregular) ou *anovulação* (ausência de ovulação).[1] Essa anormalidade tem como um dos fatores primordiais a produção excessiva do AMH pelas células da granulosa.[1,28]

O AMH é uma glicoproteína secretada por células granulosas de folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais e cujo número encontra-se particularmente aumentado nos ovários de mulheres com SOP.[28] Isto poderia justificar o fato de os níveis de AMH serem 2 a 4 vezes maiores em mulheres com SOP do que nas saudáveis.[28] No entanto, um estudo *in vitro* mostrou ser a produção de AMH por células da granulosa 75 vezes maior na SOP anovulatória e 20 vezes maior na SOP ovulatória, em comparação aos ovários normais. Tal achado sugere uma desregulação intrínseca das células da granulosa.[29] A causa dessa alta produção de AMH nos folículos antrais anda é desconhecida, mas a participação dos andrógenos tem sido aventada.[28]

Fisiologicamente, o AMH tem um efeito inibitório no recrutamento inicial de folículos primários; na maturação folicular e seleção do folículo dominante dependentes do FSH; bem como na expressão da aromatase induzida pelo FSH nas células da granulosa, enzima que atua aumentando a conversão da testosterona em estradiol.[1,2] Na SOP, os altos níveis de AMH tornam os folículos mais resistentes à ação do FSH, culminando na inibição da maturação folicular e da ovulação, bem como na inibição da expressão da aromatase, contribuindo também para o hiperandrogenismo (Figura 51.3).[1,28]

Portanto, a anovulação crônica na SOP é multifatorial. Ela parece resultar de uma disfunção intrínseca das células granulosas, levando à produção excessiva de AMH, e da exagerada produção de androgênios pelas células da teca, para a qual contribuem a razão aumentada LH/FSH, a RI/hiperinsulinemia e a hiperexpressão do gene *DENND1A* nessas células.[1,2,9,12]

A Figura 51.4 mostra um resumo das alterações fisiopatológicas da SOP.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A SOP é uma síndrome e não uma doença específica, de modo que nenhum critério isolado é suficiente para o seu diagnóstico clínico.[1,2] Trata-se, portanto, de um diagnóstico de exclusão, e condições que mimetizam o seu fenótipo devem ser excluídas, sobretudo: hiperprolactinemia, disfunções tireoidianas, medicações, hirsutismo idiopático, hiperandrogenismo idiopático, forma não clássica da hiperplasia adrenal congênita (NC-HAC), síndrome de Cushing, acromegalia e tumores virilizantes.[7,26,30-32]

Alguns medicamentos podem provocar sinais e sintomas semelhantes aos da SOP. Na prática clínica, os principais são ácido valproico e esteroides, glicocorticoides ou anabolizantes com efeito androgênico.[1,2,7,12]

A SOP está incluída entre as síndromes hiperandrogênicas não virilizantes, mas raramente sinais de virilização estão presentes.[3,4,32] As *síndromes hiperandrogênicas virilizantes*, representadas pelos tumores ovarianos e adrenais, bem como pela hipertecose de ovário, caracterizam-se por hirsutismo de progressão rápida e sinais de virilização (clitoromegalia,

amenorreia, calvície frontal, hipertrofia da massa muscular e hipotrofia do parênquima mamário), associados à concentração elevada de andrógenos, em geral com níveis de testosterona total > 200 ng/dℓ.[26,30-32]

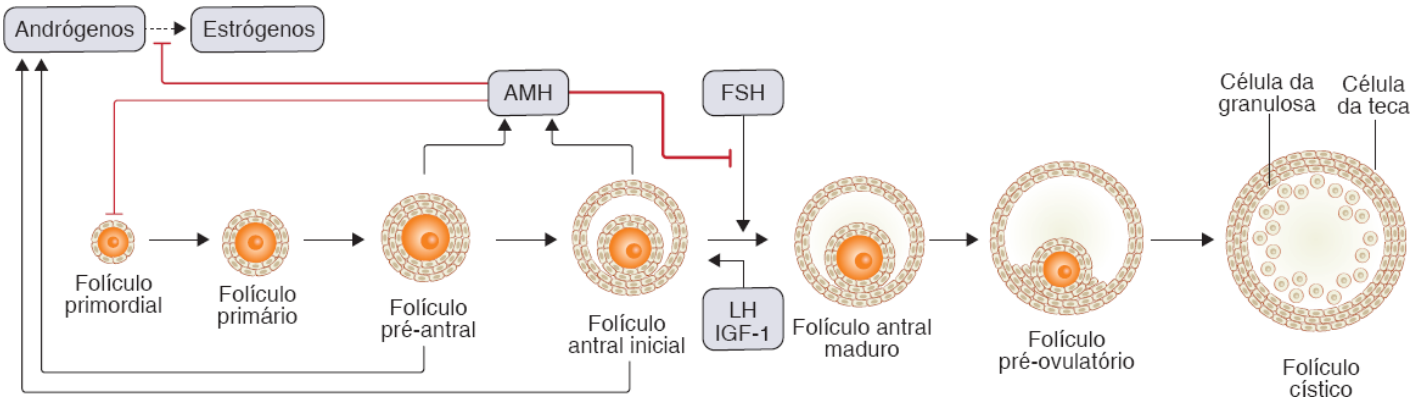


Figura 51.3 Inibição da maturação folicular ovariana na síndrome dos ovários policísticos (SOP). A ovulação normal é o resultado da sincronização entre as gonadotrofinas secretadas centralmente e fatores produzidos pelo folículo em desenvolvimento no ovário. Anovulação em mulheres com SOP é caracterizada pela interrupção do crescimento folicular no início da fase antral. Hipersecreção do hormônio luteinizante (LH) e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) leva ao hiperandrogenismo, que resulta na inibição da maturação folicular. Além disso, altos níveis de hormônio antimülleriano (AMH) na SOP bloqueiam a ação do hormônio foliculestimulante (FSH), contribuem para o hiperandrogenismo e inibem o recrutamento dos demais folículos primordiais.

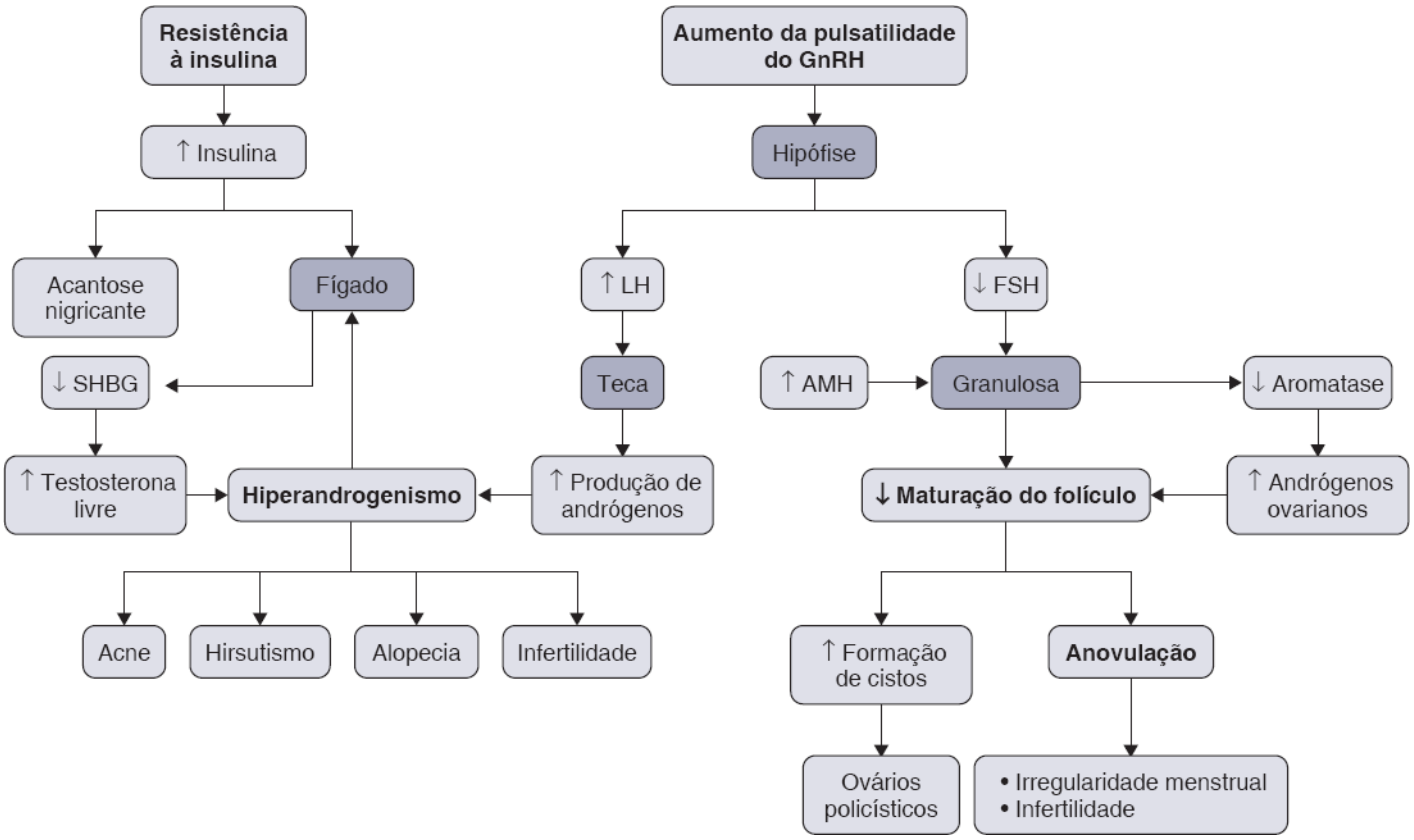


Figura 51.4 Fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. AMH: hormônio antimülleriano; SHBG: globulina ligadora dos hormônios sexuais.

Dentre as *síndromes hiperandrogênicas não virilizantes*, que caracteristicamente têm evolução lenta e testosterona discretamente aumentada ou normal, a SOP deve ser sobretudo diferenciada da NC-HAC, particularmente a deficiência da 21-hidroxilase (FNC-21), do hiperandrogenismo idiopático e do hirsutismo idiopático. Neste último, não há elevação de andrógenos, irregularidades menstruais, anovulação, nem morfologia policística dos ovários (PCOM).[26] Ele se diferencia do hiperandrogenismo idiopático, porque no mesmo há também hiperandrogenismo laboratorial.[7] Quanto à FNC-21, sua apresentação clínica é indistinguível daquela da SOP.[26,30,31] Na diferenciação entre as duas condições, pode-se dosar a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) basal na fase folicular (ver a seguir), porém o parâmetro laboratorial mais acurado é a

dosagem da 17-OHP, 60 minutos após a administração intravenosa de ACTH sintético (250 μg).[26,30] Uma concentração < 1.000 ng/dℓ é indicativa de SOP, e valores maiores apontam para o diagnóstico de FNC-21, sendo tais parâmetros preconizados pelas atuais diretrizes (Figura 51.5).[32-34] Vale mencionar, contudo, que pacientes com SOP podem raramente responder exageradamente ao ACTH sintético, atingindo níveis de 17-OHP entre 1.000 e 1.700 ng/dℓ. Por isso, diante de tais valores, alguns autores sugerem sequenciamento do gene da 21-hidroxilase para a confirmação diagnóstica.[27,30]

Os níveis basais da 17-OHP também são dosáveis, mas pode haver grande superposição entre SOP e FNC-21. Contudo, valores < 200 ng/dℓ praticamente descartam o diagnóstico de FNC-21, e níveis > 500 ng/dℓ sinalizam contra o diagnóstico de SOP.[26,30-32] Entre 83 casos de SOP, os níveis de 17-OHP estiveram acima do valor de referência para a fase folicular em 67,5%.[35] Quinze pacientes (18% do total) apresentaram valores basais de 17-OHP > 200 ng/dℓ, atingindo um nível de 450 ng/dℓ. Nenhuma paciente apresentou 17-OHP > 900 ng/dℓ após estímulo.[35]

A SOP é a causa mais comum de hirsutismo (cerca de 70% dos casos), que tipicamente surge na adolescência e tem progressão lenta ao longo dos anos.[30-32] De quatro grandes estudos com 2.601 mulheres, as etiologias do hiperandrogenismo foram assim distribuídas: SOP, 71%; hiperandrogenismo idiopático, 15%; hirsutismo idiopático, 10%; NC-HAC, 3%; tumores, 0,3%.[36] Na Figura 51.6 consta algoritmo para definição etiológica de pacientes com síndrome hiperandrogênica, com base na história clínica, no exame físico e nos exames complementares. É importante ressaltar que qualquer paciente com hirsutismo e distúrbio menstrual desde o período peripuberal tem SOP até provado o contrário.

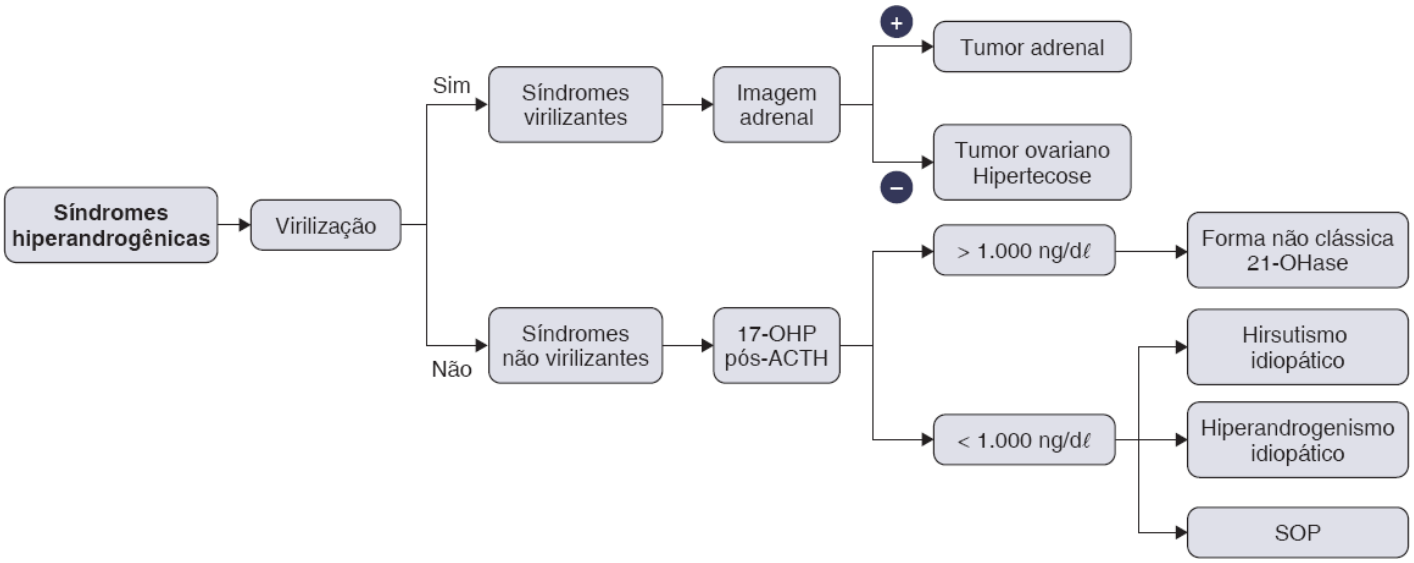


Figura 51.5 Investigação de síndromes hiperandrogênicas.

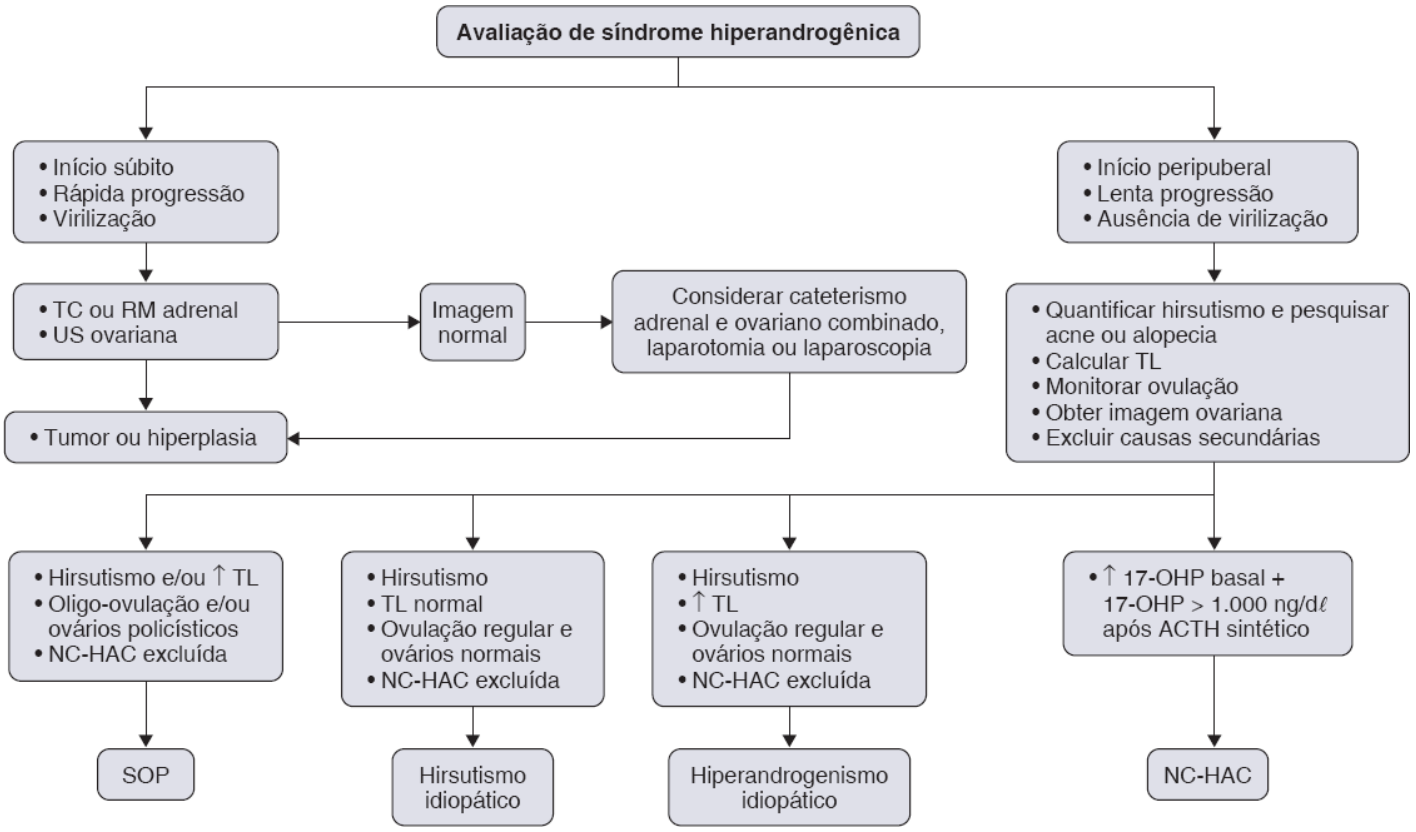


Figura 51.6 Algoritmo para definição etiológica de síndrome hiperandrogênica, com base na história clínica, no exame físico e nos exames complementares. TC: tomografia computadorizada; RM; ressonância magnética; US: ultrassonografia; TL: testosterona livre; NC-HAC: forma não clássica da hiperplasia adrenal congênita; SOP: síndrome dos ovários policísticos; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona. (Adaptada de Escobar-Morreale, 2018.)[7]

MANIFESTAÇÕES CLINICOLABORATORIAIS

A apresentação clínica da SOP é muito variável.[4,32] Suas características principais são anovulação com irregularidades menstruais, hiperandrogenismo (Figura 51.7), infertilidade e anormalidades metabólicas (Figura 51.8).[4,7] Manifestações ou complicações adicionais incluem hiperplasia e carcinoma do endométrio, apneia obstrutiva do sono, esteatose hepática e transtornos psicológicos.[2,4,7,32]

Outro achado comum na SOP é a acantose nigricante (AN), que é um marcador cutâneo de RI e tem incidência de 53 a 99%.[37] Caracteriza-se por uma lesão cutânea de aspecto aveludado, verrucoso e hiperpigmentado, localizada sobretudo em região cervical posterior (sítio mais frequente) e lateral, axilas, abaixo das mamas e outras dobras cutâneas (Figura 51.9).[37] A *síndrome HAIR-AN* representa um subgrupo da SOP, caracterizado por intensa RI, AN e hiperandrogenismo grave, com sinais de virilização.[27]

Disfunção menstrual e infertilidade

É normal ocorrerem ciclos irregulares no primeiro ano após a menarca (transição puberal). Após esse período, a irregularidade deve ser caracterizada, caso um dos seguintes critérios esteja presente:[6,12]

- Até 1 ano após menarca: > 90 dias em qualquer ciclo
- > 1 a < 3 anos após menarca: ciclos < 21 ou > 45 dias
- > 3 anos após menarca até a perimenopausa: ciclos < 21 ou > 35 dias ou < 8 ciclos/ano
- Amenorreia primária aos 15 anos de idade ou > 3 anos após telarca.

Os distúrbios menstruais mais comuns são oligomenorreia, amenorreia e sangramento menstrual irregular prolongado.[2,7] Entretanto, 30% das mulheres com SOP têm menstruações normais.[38] Embora caracteristicamente surja na perimenarca, o distúrbio menstrual pode manifestar-se mais tardiamente.[27,38]

Infertilidade afeta 40% das mulheres com SOP, a qual representa a causa mais comum de disfunção ovulatória (70 a 90% dos casos).[27] Outros dados revelam que cerca de 90 a 95% das mulheres anovulatórias que procuram clínicas de infertilidade têm SOP.[22,27]

Vale ressaltar que a disfunção ovulatória pode ocorrer mesmo em ciclos regulares, tendo sido relatado que apenas 60% das mulheres com hiperandrogenismo e ciclos regulares realmente ovulam.[36] Portanto, nos casos suspeitos de anovulação, a dosagem da progesterona sérica na segunda fase do ciclo deve ser realizada.[6] Níveis de progesterona superiores a 10 ng/mℓ, no meio da fase lútea, em geral são indicativos de ovulação, embora níveis mais baixos possam ocorrer em ciclos ovulatórios.[36] Em um estudo multicêntrico europeu, constatou-se que níveis de progesterona ao acaso $\geq$ 5 ng/mℓ têm sensibilidade de 89,6% e especificidade de 98,4% para detectar ovulação.[39] As dificuldades na definição desse ponto de corte ocorrem devido ao padrão pulsátil da secreção de progesterona, de modo que, nos casos cujos níveis encontrem-se baixos, recomenda-se repetir a dosagem.[40]

Figura 51.7 As manifestações do hiperandrogenismo na síndrome dos ovários policísticos incluem hirsutismo (**A** e **B**), acne (**C**) e alopecia (**D**). Raramente, sinais de virilização estão presentes.

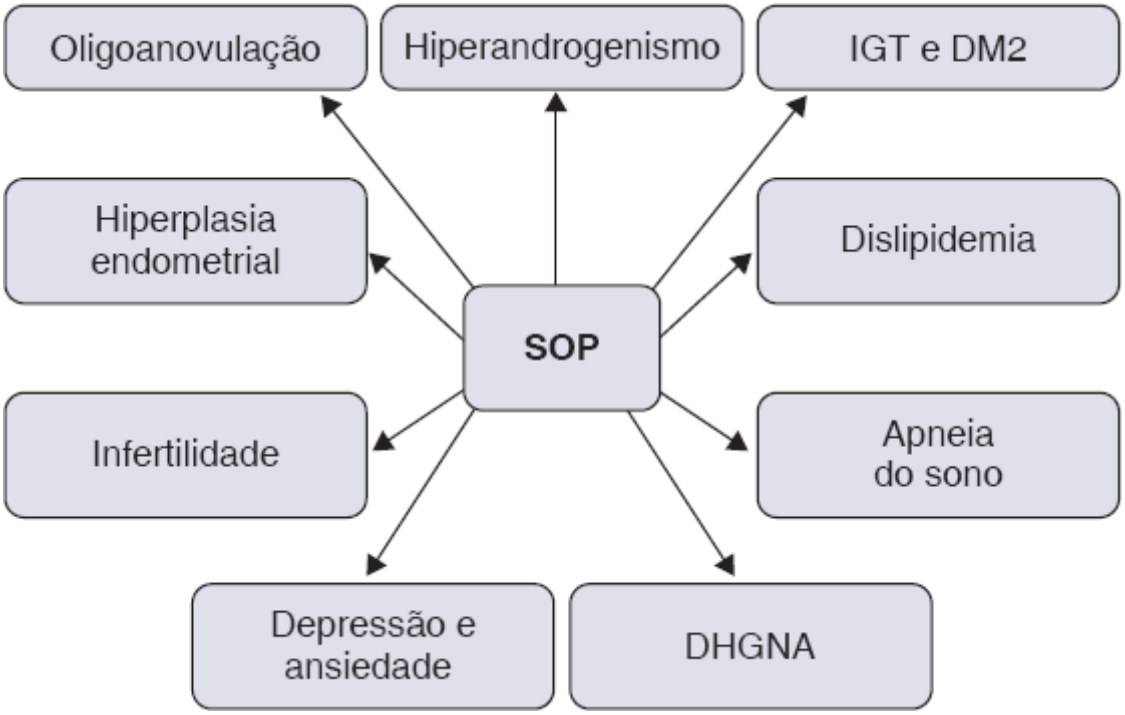


Figura 51.8 Componentes clínicos da síndrome dos ovários policísticos (SOP). IGT: tolerância diminuída à glicose; DM2: diabetes melito tipo 2; DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica.

Figura 51.9 Acantose nigricante (um marcador cutâneo de resistência insulínica) é comum nas pacientes com síndrome dos ovários policísticos.

Hiperandrogenismo

Acne, alopecia e hirsutismo são manifestações de hiperandrogenismo clínico em mulheres adultas.[6,27] Já em adolescentes, apenas acne grave e hirsutismo caracterizam o hiperandrogenismo clínico.[3,11,12]

Presente em 65 a 75% dos casos de SOP (menos frequente em asiáticas), o hirsutismo é definido como o aumento da quantidade de pelos terminais (> 5 mm, encaracolados e pigmentados) na mulher em locais usuais ao homem, como queixo, buço, abdome inferior, ao redor de mamilos, entre os seios, glúteos, dorso e parte interna das coxas (ver Figura 51.7).[27,33,34] O grau de hirsutismo pode ser quantificado pela escala de Ferriman e Gallwey modificada, que é um escore definido pela soma da pontuação de nove áreas do corpo (de zero a quatro pontos, cada uma) (Figura 51.10).[27]

Divergências existem quanto ao ponto de corte definidor de hirsutismo, já que há variações culturais e étnicas. Idealmente, o valor de corte deve ser estabelecido para a população estudada (Quadro 51.4).[7,34] Se isso não for possível,

um valor de corte de ≥ 8 pontos é recomendado para a maioria das populações,[7] com a notável exceção de mulheres do Extremo Oriente, nas quais um valor ≥ 2 é recomendado.[7,42]

Acne (presente em 15 a 30% das mulheres adultas com SOP) pode também ser um marcador de hiperandrogenismo, mas é menos prevalente na SOP e menos específico do que o hirsutismo.[7,27,32]

Alopecia, que deve ser referida como "perda capilar de padrão feminino (FPHL)", caracteriza-se por perda capilar na área central da cabeça com miniaturização dos pelos.[43]Trata-se de um marcador pouco sensível da SOP; caso não esteja presente o distúrbio menstrual, não deve ser considerada critério para hiperandrogenismo em adolescentes.[4,26,43] Na mulher, a perda capilar tem padrão diferente daquela do sexo masculino e pode ser de dois tipos: padrão de Ludwig (expansão centrífuga da perda a partir da área central) e padrão de Olsen (perda com acentuação da área frontal, também denominado padrão em árvore de Natal pela sua conformação em direção à fronte) (Figura 51.11).[43]

Sinais de virilização, tais como engrossamento da voz, clitoromegalia, aumento da massa muscular e atrofia mamária devem alertar o clínico para formas mais graves de hiperandrogenismo. Apenas excepcionalmente são observados na SOP.[26,30,31]

Hiperandrogenemia

Elevação dos níveis de andrógenos (hiperandrogenemia) é geralmente encontrada em cerca de 60 a 80% das pacientes com SOP.[26,30] No entanto, quando se utiliza a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS), 90% ou mais das pacientes podem ter hiperandrogenemia.[7] Este deve ser o método de escolha para a dosagem da testosterona total (TT), embora esta não seja um bom parâmetro, já que sua elevação geralmente é discreta, em função da produção diminuída da SHBG, resultante da hiperinsulinemia.[7,26]

A testosterona livre calculada, o índice de androgênios livres ou a testosterona biodisponível podem ser usados para o diagnóstico.[6] A dosagem direta da testosterona livre (por rádio e enzimaimunoensaio) não é aconselhada na prática clínica pela baixa acurácia, exceto se realizada por diálise de equilíbrio, considerado o método padrão-ouro.[3] Este método, no entanto, envolve uma técnica laboriosa e cara, não estando facilmente disponível, de forma que a maioria dos laboratórios acabam utilizando o cálculo da testosterona livre pela fórmula de Vermeulen, a partir das dosagens da SHBG, albumina e TT (preferencialmente por LC/MS).[7] O ponto de corte da testosterona para ser considerada elevada na mulher deve levar em conta a referência laboratorial do *kit* utilizado e preferencialmente padronizado para determinada população.

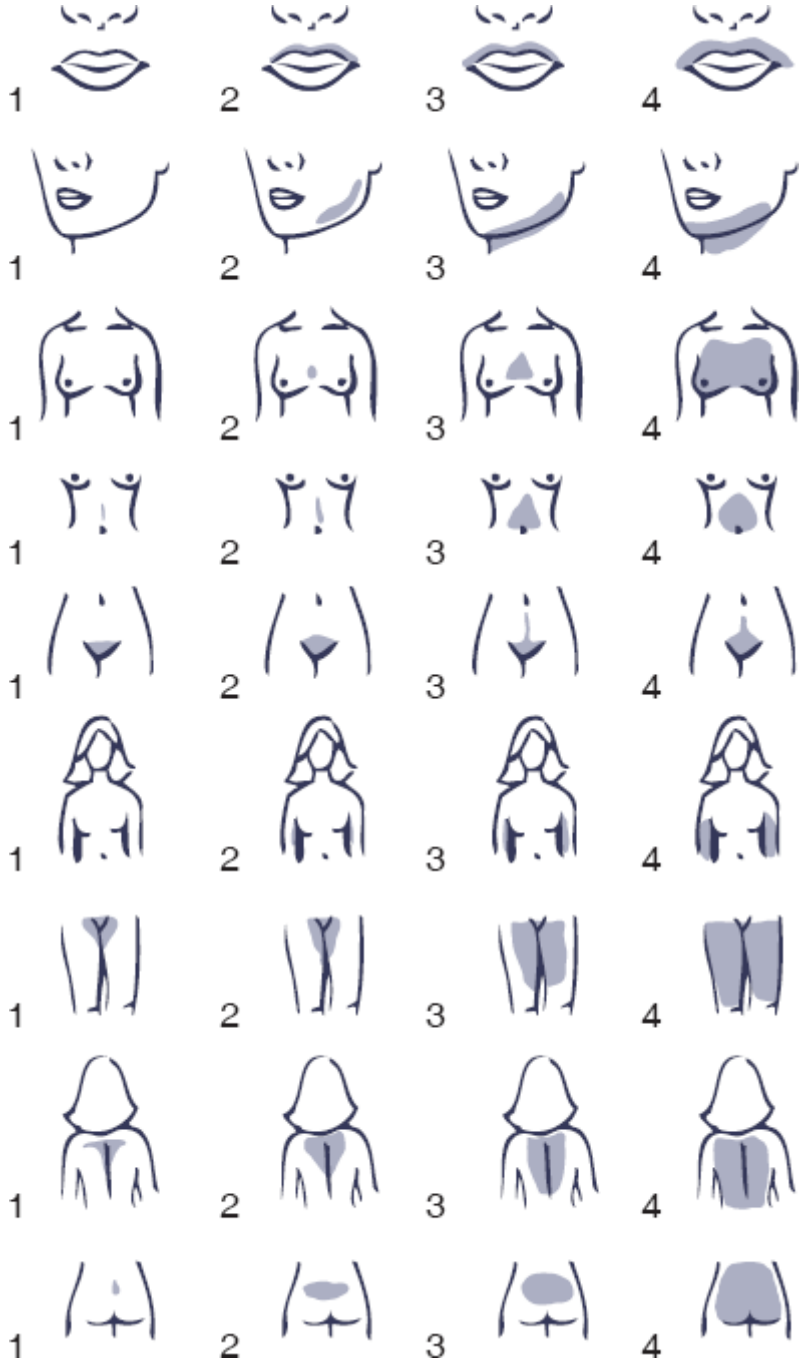


Figura 51.10 Graduação do hirsutismo de acordo com a escala de Ferriman e Gallwey modificada. Em nove áreas do corpo consideradas andrógeno-sensíveis, estabeleceu-se uma graduação de acordo com a existência de pelos que varia de 0 (ausência de pelo terminal) a 4 (abundância de pelo terminal). (Adaptada de Escobar-Morreale, 2012.)[41]

Androstenediona (A) e DHEAS podem ser solicitados, se a testosterona livre estiver normal. Embora tenham papel limitado no diagnóstico da SOP, níveis séricos elevados de A ou DHEAS podem ser a única anormalidade androgênica em cerca de 10% dos casos.[6,27,32]

O uso de agentes contraceptivos orais (ACO) deve ser interrompido por 3 meses para que a avaliação hormonal seja fidedigna, já que eles aumentam a SHBG e a TT, além de inibirem o LH e, eventualmente, elevarem a prolactina.[6]

Hormônio antimülleriano

A concentração do AMH está habitualmente elevada na SOP e tem correlação com o número de folículos.[1,7] Tendo em vista as dificuldades da US (p. ex., o tipo do equipamento; o fato de ser examinador-dependente; a impossibilidade do uso transvaginal), a dosagem do AMH está sendo testada como alternativa para detecção da morfologia ovariana policística.[44] Entretanto, ainda falta padronização dos ensaios e de pontos de corte específicos para seu uso ser validado em grandes populações, levando em conta idade e etnia. Por esses motivos, o AMH ainda não deve ser utilizado no diagnóstico da SOP.[44]

Quadro 51.4 Escores de Ferriman-Gallwey modificados, que definem hirsutismo de acordo com o percentil 95 de diversas populações não selecionadas de mulheres não menopausadas.

Região da população	Escore
Região do Mediterrâneo	≥ 9 (Itália) e ≥ 10 (Espanha)
Turquia	≥ 9 a ≥ 11
México	≥ 10
EUA (negras, brancas e hispânicas)	≥ 8
Reino Unido	≥ 8
Chile	≥ 6
Coreia do Sul	≥ 6
China e Tailândia	≥ 3
China (etnia Han)	≥ 2

Adaptado de Martin et al., 2018;[34] Escobar-Morreale, 2012.[41]

Outros achados bioquímicos e hormonais

Níveis baixos da SHBG são comumente encontrados na SOP (determinando valores de TT falsamente baixos) e refletem RI.[6] Uma relação LH/FSH aumentada nem sempre está presente e é inespecífica, não fazendo parte dos critérios diagnósticos da SOP.[7] Contudo, a dosagem das gonadotrofinas pode ser útil para afastar outras causas de distúrbio menstrual, como o hipogonadismo hipergonadotrófico.[7,30] Diferentemente do acreditado no passado, a SOP não é causa de hiperprolactinemia.[45] Caso esteja presente, deve-se inicialmente descartar outras etiologias, como gravidez, uso de estrógenos ou outros fármacos, macroprolactinemia, hipotireoidismo primário ou insuficiência renal, antes de se pesquisar um tumor da região selar.[45,46] Elevação discreta do cortisol livre urinário é observada em cerca de 50% dos casos de SOP, reflexo de alteração na esteroidogênese adrenal.[47]

Morfologia policística dos ovários

Ovários policísticos podem ser encontrados em até 20% de mulheres saudáveis.[48] A combinação de ciclos irregulares e hiperandrogenismo é suficiente para o diagnóstico da SOP, não sendo obrigatória a realização da US.[1,7] Entretanto, a US é necessária para identificar todos os fenótipos, o que deve ser incentivado.[3]

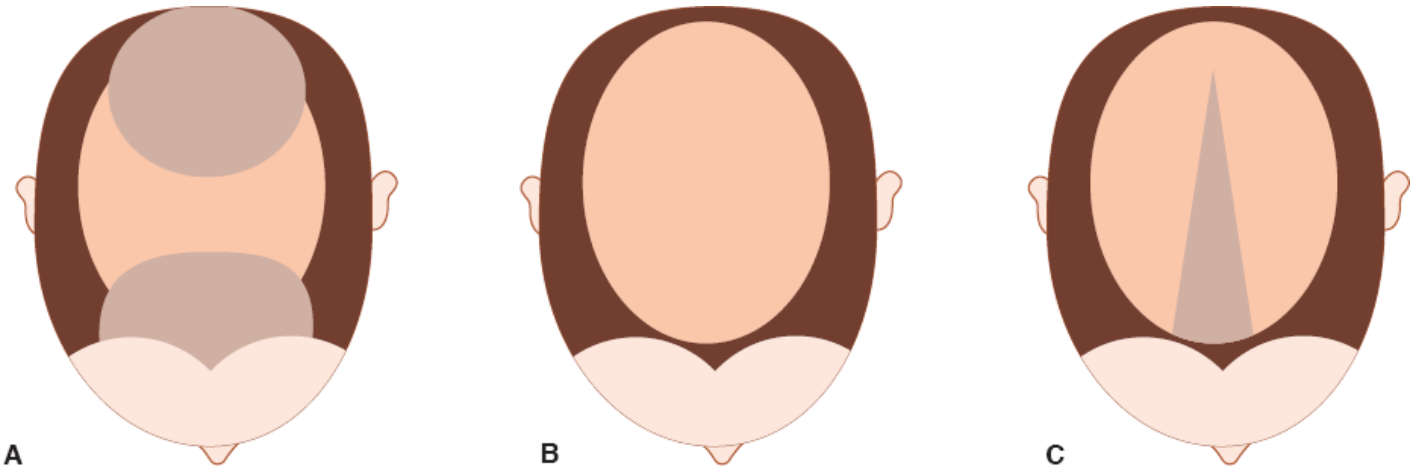


Figura 51.11 Perda capilar. **A.** Padrão de perda capilar no sexo masculino. **B** e **C.** Padrões de perda capilar no sexo feminino: padrão de Ludwig e padrão de Olsen com predomínio da área frontal. (Adaptada de Carmina et al., 2019.)[43]

Sempre que possível, deve-se dar preferência à utilização da via transvaginal.[12,48] Usando transdutores com frequência de pelo menos 8 MHz, 20 folículos ou mais e/ou aumento do volume ovariano ≥ 10 mℓ em pelo menos um dos ovários são necessários para o diagnóstico (Figura 51.12). Usando transdutores mais antigos ou quando a US for transabdominal, o diagnóstico da morfologia ovariana policística deve ser confirmado apenas pelo volume ≥ 10 mℓ de pelo menos um dos ovários, devido às dificuldades técnicas na contagem dos folículos. US não deve ser usada para o diagnóstico da SOP em pacientes com menos de 8 anos da menarca, devido à alta incidência de ovários multifoliculares nessa faixa etária.[6,48]

CONDIÇÕES E RISCOS ASSOCIADOS

Algumas condições podem estar associadas ou ser decorrentes da SOP, como obesidade e distúrbios metabólicos, hipertensão arterial sistêmica, esteatose hepática, apneia obstrutiva do sono, hiperplasia e carcinoma do endométrio, bem como complicações gestacionais.[49,50]

Obesidade e alterações metabólicas

A maioria das mulheres com SOP apresenta RI e hiperin-sulinemia, independentes da obesidade.[4,19] Esta última é uma característica comum da SOP, variando de 6 a 100%,[7] com uma frequência média estimada de 61%, como mostrado em recente metanálise.[49] A obesidade pode agravar os distúrbios metabólicos e reprodutivos associados à síndrome, incluindo RI, dislipidemia e SM.[7,50] Mulheres com SOP têm um aumento de duas vezes na ocorrência de SM (prevalência de 23 a 46%).[4,19] Uma metanálise mostrou que mulheres com SOP têm níveis mais elevados de triglicerídeos, LDL-colesterol e colesterol total, e menores níveis de HDL-colesterol em comparação com mulheres do grupo controle, independentemente do índice de massa corporal (IMC).[51] Além disso, em comparação com controles pareados para o peso, mulheres com SOP são mais insulinorresistentes e têm uma frequência significativamente maior de tolerância diminuída à glicose (30 a 40%) e de DM2 (até 10%).[27,51] A prevalência das alterações do metabolismo dos carboidratos é maior quando, na sua detecção, se emprega o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em vez da glicemia de jejum (GJ).[5,27] Essas alterações ocorrem mesmo em pacientes não obesas.[4]

Desta forma, deve-se avaliar o *status* glicêmico de todas as mulheres com diagnóstico de SOP, por meio da glicemia de jejum (GJ), da hemoglobina glicada e do TOTG. Este último pode ser solicitado mesmo diante de GJ < 100 mg/dℓ, especialmente naquelas mulheres com IMC > 25 kg/m^2, sinais clínicos de RI (como acantose nigricante), hipertensão, história familiar de DM2 ou prévio diabetes gestacional. Aquelas que estão planejando gestação ou que se submeterão a tratamento para fertilidade devem também realizar TOTG preconcepção.[6]

Além das citadas alterações metabólicas, mulheres com SOP têm também predisposição aumentada para hipertensão e disfunção endotelial, tornando-as, assim, uma população de risco para doenças cardiovasculares.[52] Além disso, a ocorrência de doença hepática gordurosa não alcoólica também está aumentada e a taxa de elevação dos níveis de aminotransferases varia de 15 a 58%.[52]

Apneia obstrutiva do sono é comum em mulheres com SOP. A RI parece ser um preditor mais importante da gravidade dessa complicação do que a obesidade.[53]

Convém também comentar que os diferentes fenótipos clínicos da SOP estão associados com diferentes riscos metabólicos (ver Quadro 51.3). Assim, RI e as demais alterações metabólicas são mais frequentes no fenótipo clássico.[7,54,55] Além disso, embora a RI tenha prevalência significativa nas pacientes com SOP e papel importante na fisiopatologia das condições e dos riscos associados, não é indicada a sua pesquisa pelos índices que avaliam a sensibilidade à insulina, nem com finalidade diagnóstica e muito menos com finalidade terapêutica.[4,27]

Câncer endometrial e outras neoplasias

As mulheres com SOP têm exposição crônica ao hiperestrogenismo isolado (*i. e.*, sem o efeito oposto protetor da progesterona, devido à anovulação crônica), resultando em hiperplasia endometrial, o que pode aumentar o risco de carcinoma endometrial em três vezes.[56] Outros fatores envolvidos nesse risco são hiperinsulinemia crônica, hiperandrogenemia e obesidade.[2,4]

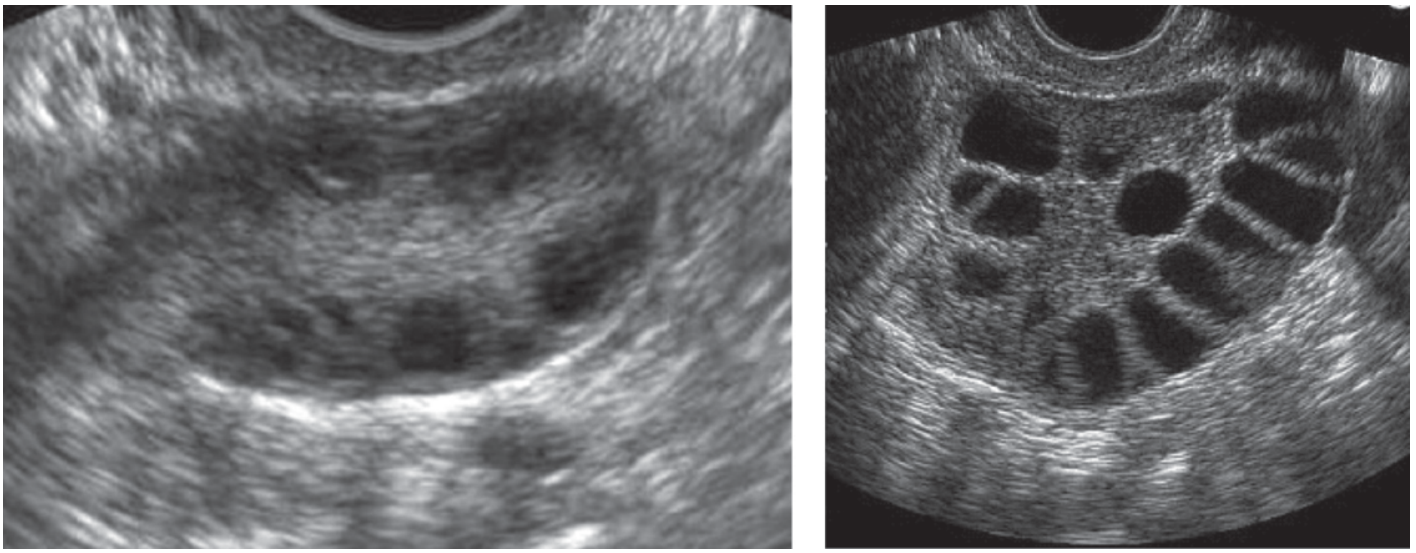


Figura 51.12 A constatação de ovários policísticos à ultrassonografia é um dos critérios para confirmar o diagnóstico de SOP. Contudo, esse achado não tem valor, se não houver disfunção menstrual ou excesso clínico ou laboratorial de andrógenos. SOP também não deve ser considerada em pacientes com idade ginecológica inferior a 8 anos.

Existem também evidências da associação da SOP com risco aumentado para câncer de ovário, mas, não, para câncer de mama.[1]

Complicações da gravidez

Mulheres com SOP têm risco aumentado para desenvolver diabetes gestacional (incidência de 30 a 50%), distúrbios gestacionais hipertensivos (5%), tais como pré-eclâmpsia e hipertensão induzida pela gestação, parto prematuro (risco 2 vezes maior) e nascimento de bebês pequenos para a idade gestacional (10 a 15%).[27,57]

Transtornos de humor e qualidade de vida

Portadoras da SOP têm frequentemente distúrbios relacionados à qualidade de vida.[6,58]Transtornos do humor, como ansiedade e depressão, são mais prevalentes nessa população e devem ser adequadamente abordados.[6,27] Obesidade, acne, hirsutismo, a consciência de portar uma doença crônica e a infertilidade são alguns dos fatores que podem exacerbar sintomas depressivos e ansiosos, assim como outros aspectos do bem-estar. Alterações na sexualidade e transtornos alimentares são também mais prevalentes nas pacientes com SOP.[6,49]

TRATAMENTO

Não há tratamento específico para a SOP. Dois componentes devem nortear a terapia: controle dos sintomas do hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, irregularidade e infertilidade) e prevenção das comorbidades a longo prazo (p. ex., obesidade, DM2, SM, câncer e bem-estar emocional), devendo ser tratadas as manifestações levando-se sempre em conta o desejo de gestar da paciente.[5,7,10,33] Os tratamentos para a SOP com metformina, letrozol, antiandrógenos e anticoncepcionais são *off label*, devido à falta de iniciativa da indústria de submetê-los à apreciação; entretanto, seu uso é predominantemente baseado em evidências.[6]

Modificações do estilo de vida

Modificações do estilo de vida (MEV) como alimentação saudável e atividade física regular são o primeiro passo para tratamento da SOP, devendo ser recomendadas a todas as mulheres portadoras dessa condição, mesmo nas pacientes não obesas, uma vez que pode haver melhora da sensibilidade insulínica, do perfil lipídico e da apneia do sono, independentemente da perda de peso.[2,6,27] Cessação do tabagismo e controle de fatores de risco como disglicemia, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica também devem ser incentivados. Não há intervenção dietética específica para a SOP. Perdas ponderais realistas de 5 a 10% podem melhorar a ciclicidade, aumentar a resposta à indução da ovulação e reduzir complicações obstétricas.[3,33,38]

A prática regular de atividade física deve sempre ser encorajada, uma vez que melhora a sensibilidade periférica à insulina e ajuda na perda ponderal. Os princípios norteadores da prática de atividade física são os mesmos da população geral.[6]

Fatores psicológicos como ansiedade e sintomas depressivos, distúrbios da imagem corporal e transtornos alimentares devem ser adequadamente abordados, devendo ser encaminhados para especialista, se necessário. A saúde emocional e, também, a sexual das pacientes deve ser abordada.[6]

Infertilidade

Três medicações orais podem ser utilizadas para induzir a ovulação em casos de infertilidade por anovulação crônica: letrozol, citrato de clomifeno (CC) e metformina (Quadro 51.5).[59,60]

Quadro 51.5 Indutores orais de ovulação na síndrome dos ovários policísticos.

Fármaco	Nome comercial	Mecanismo de ação	Dose
Letrozol	Femara®, Lefémi®, Letrozol®	Inibidor de aromatase	2,5 mg por 5 dias, iniciando-se entre o 3º e o 7º dia do ciclo menstrual (máximo de 6 ciclos; dose máxima por ciclo: 7,5 mg/dia)
Citrato de clomifeno	Clomid®, Serophene®, Indux®, Clomifeno®	SERM	50 mg por 5 dias, iniciando-se entre o 2º e o 5º dia do ciclo menstrual (máximo de 6 ciclos/dose; dose máxima por ciclo: 150 mg/dia)
Metformina	Glifage®, Glifage XR®, Metfomina®	Sensibilizador de insulina	750 a 2.550 mg/dia

SERM: modulador seletivo do receptor estrogênico. Adaptado de Amer et al., 2017;[59] Franik et al., 2018;[60] Sharpe et al., 2019;[61] Perales-Puchalt e Legro, 2013.[62]

A primeira linha de tratamento farmacológico é o *letrozol*, um inibidor de aromatase que bloqueia a conversão periférica de andrógenos em estrógenos, proporcionando menor *feedback* estrogênico sobre o hipotálamo. Isso gera aumento dos níveis de GnRH e, consequentemente, do FSH.[6,63] O letrozol tem se mostrado superior ao CC nas taxas de gravidez e de nascidos vivos, embora os dados sejam conflitantes em relação ao menor risco de gravidez múltipla. Recomenda-se iniciar com 2,5 mg por 5 dias, entre o 3º e o 7º dia do ciclo menstrual. Se necessário, a dose pode ser aumentada até 7,5 mg/dia (máximo de 6 ciclos) (ver Quadro 51.5).[6,59,60]

Nos casos de indisponibilidade do uso do letrozol, deve-se usar o *citrato de clomifeno*.[6]Trata-se de um modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM) que atua inibindo o *feedback* do estrogênio no hipotálamo, levando a aumento de FSH que estimula a maturação folicular e induz a ovulação.[63] Utiliza-se na dose de 50 mg por 5 dias, iniciando-se no 2º dia do ciclo ou no início do sangramento surgido após a suspensão do progestógeno. Esta dose pode ser aumentada, se necessário, até 150 mg/dia (máximo de 6 ciclos).[6,30,33] Cerca de 15% das pacientes tratadas com CC são consideradas resistentes ao fármaco. O uso prolongado de indutores da ovulação deve ser evitado, devido a baixas taxas de sucesso.[6]

A *metformina* não deve ser usada como primeira linha para indução de ovulação, já que sua eficácia é inferior ao CC e ao letrozol.[6,38] Entretanto, uma recente metanálise, com mais de 4.000 pacientes, evidenciou superioridade da medicação, na comparação com o placebo, em alcançar nascidos vivos.[61] Nas pacientes CC-resistentes, pode ser tentada a associação do CC com a metformina, em vez de manter o CC isoladamente, apesar de as evidências não serem fortes e inequívocas da utilidade dessa associação.[3,43,44] Metformina (1,5 a 2,5 g/dia) pode ser empregada como terapia adjuvante, para prevenir a síndrome de hiperestimulação ovariana em mulheres com SOP submetidas à fertilização *in vitro*.[27,62]

Gonadotrofinas exógenas são usadas preferencialmente em mulheres que não obtiveram êxito com os medicamentos de primeira linha, considerando-se custo, disponibilidade, necessidade de monitoramento por US e possibilidade de

hiperestimulação/gravidez múltipla, que é maior com essa terapia.[6,27,38,62] Nas mulheres CC-resistentes, o uso de gonadotrofinas associadas à metformina parece melhor do que a gonadotrofina de forma isolada para alcançar nascidos vivos. Não há superioridade entre as preparações de gonadotrofinas disponíveis.[62] É importante sempre lembrar do potencial de hiperestimulação e da necessidade de monitoramento ultrassonográfico do ciclo, devendo o mesmo ser abortado caso mais de dois folículos maduros estiverem presentes.[6]

O *drilling* ovariano-laparoscópico, método cirúrgico em que microperfurações elétricas ou térmicas são realizadas nos cistos ovarianos com o objetivo de reduzir o estroma produtor de androgênios, pode ser usado como segunda linha de tratamento em mulheres CC-resistentes. Devem, contudo, ser considerados custo, riscos intra e pós-operatórios, principalmente em pacientes com sobrepeso ou obesidade, além de maior risco de causar redução da reserva ovariana.[6,49,62]

Adicionalmente, a fertilização *in vitro* pode ser oferecida como terceira linha de tratamento para mulheres em que as terapias indutoras de ovulação falharam ou àquelas com problemas reprodutivos coexistentes, tais como danos em trompas, endometriose ou parceiros inférteis.[6,34,62] Devem ser considerados fatores como disponibilidade, custo, a possibilidade de síndrome de hiperestimulação ovariana e as opções para reduzir esse risco.[6] Por fim, nunca é demais lembrar que, antes de se indicar um tratamento medicamentoso, deve-se afastar a possibilidade de gestação.

Disfunção menstrual e prevenção do câncer de endométrio

Educação, MEV e ACO são o tratamento de primeira linha para a SOP, quando a fertilidade não é desejada. Eles regulam os ciclos menstruais, diminuem o risco de carcinoma endometrial e melhoram as manifestações clínicas de excesso de andrógenos.[27,64,65]

Devem ser usadas as mais baixas doses efetivas de etinilestradiol (20 a 30 µg), ou equivalente, respeitando-se os critérios de elegibilidade da Organização Mundial da Saúde.[6,65,66] Não há superioridade de um ACO sobre outro, mas considerações relacionadas a disponibilidade, custo e perfil metabólico devem ser feitas.[27,38]

Progestógenos de mais baixa atividade androgênica (acetato de ciproterona, drospirenona, clormadinona, dienogeste, gestodeno e desogestrel) são mais aconselhados (Quadros 51.6 e 51.7). Em contrapartida, deve-se pesar o risco de tromboembolismo venoso (TEV), já que ele é maior com esses compostos, quando comparados ao levonorgestrel (de 2ª geração).[34] O risco de TEV associado aos ACO é baixo (exceto nas tabagistas), mas ele aumenta com a idade e com o excesso de peso. Em mulheres > 39 anos de idade, esse risco é cerca de quatro vezes maior do que em mulheres mais jovens (100 *versus* 25 por 100.000 mulheres-anos). Estima-se também ser o risco 2 a 10 vezes superior em mulheres obesas.[34,64,66]

Quadro 51.6 Classificação dos progestógenos.

1ª geração	2ª geração	3ª geração	Antiandrogênicos
Noretindrona, etinodiol	Norgestrel, levonorgestrel	Norgestimato, gestodeno, desogestrel	Drospirenona, ciproterona

Adaptado de Martin et al., 2018.[34]

A combinação de etinilestradiol 35 µg + ciproterona 2 mg (Diane®, Diclin®) não deve ser usado como opção de primeira linha por implicar maior risco de efeitos adversos, inclusive TEV (ver Quadro 51.7).[34]

Em casos de impossibilidade do uso do ACO combinado, a administração cíclica de um progestógeno (progesterona natural micronizada [100 a 200 mg/dia] ou acetato de medroxiprogesterona [10 mg/dia, durante 10 a 14 dias, a cada 30 dias]) deve ser feita para proteção endometrial.[7,64,65]

Metformina pode ser usada como terapia de segunda linha para regularizar o ciclo menstrual em mulheres com contraindicação ou intolerância à reposição estroprogestogênica.[27] Pode também ser associada ao ACO em caso de sobrepeso ou disglicemia.[6,27] A melhora na RI parece ser fundamental na ovulação, como demonstrado no estudo SPIOMET, que evidenciou taxas de ovulação 2,5 vezes maiores, quando usadas espironolactona, pioglitazona e metformina, em comparação ao uso do ACO isolado em adolescentes com SOP.[67]

Hiperandrogenismo

A administração do ACO permanece o tratamento de escolha para a acne e, sobretudo, o hirsutismo.[20,21,68] O componente progestogênico dos ACO suprime a secreção de LH e diminui a produção ovariana de andrógenos. A fração estrogênica eleva os níveis de SHBG, resultando, assim, em redução da testosterona livre circulante e de sua biodisponibilidade.[49] O progestógeno pode também competir com a 5α-redutase e o receptor androgênico, o que resulta em diminuição da ação androgênica. ACO também reduzem ligeiramente a produção de andrógenos adrenais.[21]

Classicamente, recomenda-se evitar progestógenos com ação androgênica, como o levonorgestrel.[22] No entanto, demonstrou-se que a eficácia desse fármaco na melhora do hirsutismo não diferiu da obtida com compostos de terceira geração, como o desogestrel.[51]

Uma vez que o *turnover* do pelo é lento, são necessários pelo menos 6 meses para se avaliar adequadamente a eficácia dos ACO, bem como a de qualquer fármaco usado para o hirsutismo.[34,61] Não havendo resposta satisfatória, indica-se a adição de antiandrógenos, representados pelos bloqueadores do receptor androgênico (espironolactona, ciproterona e flutamida) e os inibidores da 5α-redutase (finasterida) (Quadro 51.8).[34,42,69]

Quadro 51.7 Características dos progestógenos quanto à androgenicidade e ao risco de tromboembolismo venoso (TEV).

Geração	Androgenicidade relativa	Risco relativo de TEV	Risco absoluto de TEV	Dose (mg)	EE (µg)
1ª	Média	2,6	7	Noretindrona (0,5 a 1)	20 e 35
2ª	Alta	2,4	6	Levonorgestrel (0,15)	20 e 30
2ª e 3ª	Baixa	2,5	6	Norgestimato (0,25)	35
3ª	Baixa	3,6	11	Gestodeno (0,075)	20 e 30
3ª	Baixa	4,3	14	Desogestrel (0,15)	20 e 30
4ª	Antiandrogênico	4,1	13	Drospirenona (3,0)	20 e 30
–	Antiandrogênico	4,3	14	Ciproterona (2,0)	35

EE: etinilestradiol.

Quadro 51.8 Esquemas terapêuticos e efeitos colaterais dos antiandrógenos utilizados no tratamento da síndrome dos ovários policísticos.

Antiandrógeno	Nome comercial	Esquemas terapêuticos	Efeitos colaterais
Acetato de ciproterona	–	2 mg/dia (associados a 35 µg/dia de etinilestradiol)*	Fadiga, mastalgia, aumento de apetite com concomitante aumento de peso, náuseas, cefaleia,

		50 a 100 mg/dia, durante 10 dias (iniciar no 1º dia do ACO)	depressão e transtornos do sono
Espironolactona	Aldactone®, Diaqua®, Espironolactona®	100 mg, 2 vezes/dia, contínuo 100 mg, 2 vezes/dia, cíclico (21 dias, em associação ao ACO)	Epigastralgia, fadiga, mastalgia e metrorragia
Flutamida	Eulexin®, Teflut®, Flutamida®	62,5 a 125 mg, 1 a 2 vezes/dia	Mastalgia, hepatite, insuficiência hepática fulminante
Finasterida	Finalop®, Propecia®, Finasterida®	1 a 5 µg/dia, contínuo 2,5 mg, em dias alternados	Mastalgia, depressão, diminuição de libido, distúrbios gastrintestinais, icterícia

*Esta combinação (Diane®, Diclin®) não deve ser usada como opção de primeira linha por implicar maior risco de efeitos adversos. ACO: agente contraceptivo oral.

Como podem causar feminização do feto masculino, os antiandrógenos devem sempre ser usados em pacientes submetidas a um seguro método contraceptivo.[34,69] A *espironolactona* é o mais utilizado, na dose usual de 100 mg, 2 vezes/dia (iniciar com 50 mg/dia). A *flutamida* deve ser evitada, em função de sua potencial hepatotoxicidade.[67,69] A combinação de ACO e antiandrógenos é mais efetiva do que o uso isolado desses fármacos.[42] Foi também demonstrado que a combinação de espironolactona com finasterida (1 mg/dia) foi superior à monoterapia com espironolactona.[69] O uso da *finasterida* pode eventualmente provocar exacerbação do quadro de acne, quando presente, pois a isoforma da 5-alfa-redutase existente na glândula sebácea é a do tipo 1, não inibida pela finasterida.[30] Tipicamente, metformina tem efeito discreto ou nulo na melhora do hirsutismo.[34,42,67] Em paralelo, deve ser recomendado o tratamento cosmético, que inclui desde técnicas de descoloração do pelo até procedimentos para sua remoção transitória (depilação) ou definitiva (eletrólise e eletrodepilação a *laser*).[42]O creme de eflornitina a 13,9% (Vaniqa®) pode ser útil no manejo do hirsutismo facial, em especial quando associado à laserterapia, e deve ser aplicado 2 vezes/dia.[70] Esse fármaco, não comercializado no Brasil, inibe a enzima que catalisa a síntese de poliamina folicular, responsável pelo crescimento do pelo (ver Capítulo 94, *Manejo do Hirsutismo*).[70]

Manejo do risco cardiometabólico

Toda paciente com SOP deve ter o risco cardiovascular avaliado. Além disso, a perda de peso deve ser perseguida e, nos casos em que a MEV for ineficaz, a terapia medicamentosa por ser tentada. Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RA), especificamente a liraglutida, têm se mostrado úteis no manejo do excesso ponderal em pacientes com SOP.[71] Nos casos de falha no tratamento clínico, deve-se considerar a cirurgia bariátrica em pacientes com IMC $\geq$ 40 kg/m^2 ou IMC $\geq$ 35 kg/m^2 associado a comorbidades.[41,72]

Em portadoras de SOP com pré-diabetes ou DM2, a primeira opção medicamentosa é metformina. Além de ser eficaz, ter baixo custo e ser geralmente bem tolerada, ela promove benefícios no perfil cardiometabólico, por melhorar a sensibilidade à insulina, diminuir a glicemia e os níveis de testosterona em 20 a 25%, bem como por reduzir um pouco o peso corporal.[7,42] A adição de um GLP-1RA ou inibidor do transportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2) deve ser considerada em casos de DM2 por seu potencial efeito benéfico na redução do peso corporal e do risco cardiovascular.[6,27,38,71]

O tratamento da dislipidemia e da hipertensão não difere do utilizado em pacientes sem a síndrome, não sendo recomendado o uso profilático de estatinas em mulheres com SOP.[6,27]

Prevenção de complicações gestacionais

Mulheres com SOP têm maior prevalência de complicações obstétricas, incluindo diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e hipertensão induzida pela gestação, quando comparadas a controles saudáveis.[49] Embora estudos observacionais demonstrassem benefícios do uso da metformina na prevenção de complicações obstétricas, seu uso rotineiro em gestantes com SOP não tem sido recomendado pela falta de evidência clara desses benefícios em estudos controlados.[73,74]

Os dados em relação à redução de abortamentos e partos pré-termo são inconclusivos.[75,76]Uma metanálise de estudos randomizados e controlados não demonstrou efeito da metformina na taxa de abortos (*odds ratio* [OR], 0,89; p = 0,9).[75] Entretanto, dados compilados de três trabalhos publicados no estudo PregMet2 evidenciou redução de partos pré-termo e abortamentos.[76] Quanto a outros desfechos, resultados de um grande estudo clínico randomizado e controlado não evidenciaram diferença na prevalência de pré-eclâmpsia, parto prematuro ou diabetes gestacional em mulheres com SOP tratadas com metformina durante a gravidez.[77] Em recente revisão sistemática e metanálise, após a exclusão de estudos observacionais como fonte de viés, a ocorrência de diabetes gestacional foi similar nas mulheres tratadas ou não tratadas com metformina antes da concepção, não justificando seu uso para prevenção do diabetes gestacional.[78]

Por fim, é importante salientar ainda que o uso da metformina na gestação é *off label* e, apesar de não haver evidências de teratogenicidade, seus efeitos ao longo da vida da prole ainda não são suficientemente conhecidos.[7,78] Ademais, existem evidências de que o uso da metformina durante a gravidez poderia comprometer o crescimento fetal intrauterino, resultando em risco aumentado de excesso de peso na infância.[79]

Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva e, na dependência do critério diagnóstico utilizado, afeta até 20% delas. Representa também a causa mais frequente de hirsutismo e infertilidade anovulatória. SOP é uma doença multifatorial, e a suscetibilidade individual provavelmente é determinada por múltiplos fatores de risco genéticos e ambientais. Caracteriza-se, sobretudo, por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e imagem de ovários com morfologia policística à ultrassonografia. A confirmação de dois desses achados já é suficiente para se estabelecer o diagnóstico de SOP. Obesidade é encontrada na maioria dos casos. Considerada durante muito tempo apenas como um distúrbio da esfera reprodutiva (em razão da alteração menstrual e consequente infertilidade) e estética (devido às manifestações hiperandrogênicas), a SOP representa também um importante fator de risco para obesidade, diabetes melito tipo 2, dislipidemia, hipertensão e, consequentemente, doença cardiovascular. Outras potenciais comorbidades da SOP são apneia obstrutiva do sono, câncer de endométrio e risco aumentado para complicações gestacionais. Por se tratar de uma síndrome, não é possível um tratamento específico para a SOP. Deve-se, pois, levar em consideração o desejo da paciente em relação à fertilidade por um lado, e o tratamento das características fundamentais da síndrome (hiperandrogenismo e distúrbios menstruais) por outro, uma vez que esses tratamentos são excludentes. Deve-se também objetivar o combate à obesidade e aos distúrbios metabólicos, bem como a prevenção da hiperplasia e do carcinoma endometriais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2:16057.
2. McCartney CR, Marshall JC. Clinical practice. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2016; 375:54-64.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004; 81:19-25.
4. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013; 6:1-13.
5. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocr Rev. 2016; 37:467.
6. Teede HJ, Misso ML, Costello MF et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2018; 110:364-79.
7. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:270-84.
8. Moghetti P, Tosi F, Bonin C et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E628-37.
9. Crespo RP, Bachega TASS, Mendonça BB, Gomes LG. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. Arch Endocrinol Metab. 2018; 6:352-61.

10. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:182-7.
11. Dabadghao P. Polycystic ovary syndrome in adolescentes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 [Epub ahead of print].
12. Witchel SF, Oberfield SE, Pena AS. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 3:1545-73.
13. Thackray VG. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2019; 30:54-65.
14. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril. 2001; 75:53-8.
15. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2100-4.
16. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E480-4.
17. Longo S, Bollani L, Decembrino L et al. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26:222-5.
18. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1502-11.
19. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY et al. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. Steroids. 2012; 77:332-7.
20. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloi JA et al. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:582-90.
21. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4047-5.
22. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev. 2012; 33:981-1030.
23. Diamanti-Kandarakis E, Papavasiliou AG: Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Trends Mol Med. 2006; 12:324-32.
24. Miller WL, Tee MK. The post-translational regulation of 17,20 lyase activity. Mol Cell Endocrinol. 2015; 408:99-106.
25. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2007; 8:331-42.
26. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:453-62.
27. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(12):4565-92.
28. Dumont A, Robin G, Dewailly D et al. Anti-müllerian hormone in the pathophysiology and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25:377-84.
29. Pellat l, Hanna L, Brincat M et al. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:240-5.
30. Marcondes JAM, Hayashida SAY et al. Síndromes hiperandrogênicas e hirsutismo. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF et al. (Eds.). Clínica médica. Barueri: Manole; 2009. pp. 289-300.
31. Rachoń D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012; 120:205-9.
32. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2005; 352:1223-36.
33. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2. Endocr Pract. 2015; 21:1415-26.
34. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: na Endocrine Society clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1233-57.
35. Pinheiro AS, Clapauch R. Importância da dosagem da 17OH-progesterona na síndrome dos ovários policísticos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001; 45:361-8.
36. Thurston L, Abbara A, Dhillo WS. Investigation and management of subfertility. J Clin Pathol. 2019; 72:579-87.
37. de Ávila MA, Borges LP, Paez MS et al. Acanthosis nigricans: metabolic interrelations inherent to the polycystic ovary syndrome. Rev Bras Ginecol Obstet. 2014; 36:410-5.
38. Fauser BCJM, Tarlatziz BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS consensus workshop group. Fertil Steril. 2012; 97:28-38.
39. Leiva R, Bouchard T, Boehringer H, Abulla S, Ecochard R. Random serum progesterone threshold to confirm ovulation. Steroids. 2015; 101:125-9.
40. Jordan J, Craig K, Clifon DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. Fertil Steril. 1994; 62(1):54-62.
41. Escobar-Morreale HF. Surgical management of metabolic dysfunction in PCOS. Steroids. 2012; 77:312-6.
42. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2012; 18:146-70.
43. Carmina F, Azziz R, Bergfeld W et al. Female patern hair loss and androgen excess: a report from the multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:2875-91.

44. Teede H et al. Anti-Mullerian hormone in PCOS: A review informing international guidelines. Trends Endocrinol Metab. 2019; 30:467-78.
45. Filho RB, Domingues L, Naves L et al. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. Gynecol Endocrinol. 2007; 23:267-72.
46. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. Neuroendocrinol. 2019; 109:7-19.
47. Vilar L, Freitas MC, Faria M et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1207-16.
48. Murphy MK, Hall JE, Adams JM et al. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3878-84.
49. Palomba S, Santagni S, Falbo A et al. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. Int J Womens Health. 2015; 7:745-63.
50. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2009; 15:477-88.
51. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2012; 18:618-37.
52. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. World J Gastroenterol. 2014; 20:8351-63.
53. Wild RA, Rizzo M, Clifton S et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011; 95:1073-9.
54. Aziz M, Sidelmann JJ, Faber J et al. Polycystic ovary syndrome: cardiovascular risk factors according to specific phenotypes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94:1082-9.
55. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2012; 27:1327-31.
56. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A et al. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2015; 21:575-92.
57. Kaczmarek C, Haller DM, Yaron M. Health-relatedquality of life in adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome: a sistematic review. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016; 29:551-7.
58. Moran LJ, March WA, Whitrow MJ et al. Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2015; 30:466-72.
59. Amer AS, Smith J, Mahran A et al. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2017; 32:1631-8.
60. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5:CD010287.
61. Sharpe A, Morley LC, Tang T et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 12:CD013505.
62. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Steroids. 2013; 78:767-72.
63. Spritzer PM, Motta AB, Sir-Petermann T et al. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. Minerva Endocrinol. 2015; 40:195-212.
64. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013; 6:1-13.
65. Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:794-802.
66. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition. World Health Organization 2015. ISBN 978 92 4 154915 8 (NLM classification: WP 630).
67. Ibanez L, del Río L, Díaz M et al. Normalizing ovulation rate by preferential reduction of hepato-visceral fat in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. J Adolesc Healh. 2017; 61:446-53.
68. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL et al. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. Contraception. 2003; 67:349-53.
69. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1153-60.
70. Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. Am J Clin Dermatol. 2011; 2:197-201.
71. Yi Han, Yingjie Li, Bing He. GLP-a receptor agonists versus metformin in PCOS; a systematic review and meta-analysis. RBMO 2019; 39(2):332-42.
72. Ying-Jie Li, Yan Han, Bing He. Effects of bariatric surgery on obese polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis. 2019; 15: P942-50.
73. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Res. 2014; 2014:381231.
74. Zheng J, Shan PF, Gu W. The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials. J Endocrinol Invest. 2013; 36:797-802.
75. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr et al. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2009; 92:1646-58.
76. Lovvik TS, Carlsen SM, Oyvind S et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:256-66.
77. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:E448-55.
78. Bidhendi Yarandi R, Behboudi-Gandevani S, Amiri M et al. Metformin therapy before conception versus throughout the pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systemic review, meta-analysis and meta-regression. Diabetol Metab

Syndr. 2019; 11:58.
79. Xu Q, Xie Q. Long-term effects of prenatal exposure to metformin on the health of children based of follow-up studies of randomized trials: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Osbstet. 2019; 299:1295-303.

52

Amenorreia | Avaliação Diagnóstica

Poli Mara Spritzer • Andrea Nácul • Elaine Sangalli Mallmann

INTRODUÇÃO

A menstruação é um fenômeno cíclico que requer a integridade do eixo gonadotrófico (sistema nervoso central, hipotálamo, hipófise e ovários). O fluxo menstrual implica a existência de endométrio responsivo e aparelho genital permeável. Em condições fisiológicas, não havendo fecundação e nidação, a menstruação ocorre em torno de 14 dias após a ovulação, em razão da queda dos níveis circulantes de esteroides sexuais. É possível também haver sangramento em casos de anovulação, a partir das flutuações dos níveis de estrogênios circulantes. Essas hemorragias de "privação" caracterizam-se por um padrão irregular e anárquico, às vezes seguido de amenorreia.

A amenorreia é a ausência ou interrupção da menstruação e pode ser manifestação de várias doenças, endócrinas ou não endócrinas, classificando-se como primária ou secundária. *Amenorreia primária* é a ausência de menarca após os 13 anos de idade, em meninas que não tenham iniciado a telarca, ou aos 15 anos, na presença de caracteres sexuais secundários. A *amenorreia secundária* é a interrupção das menstruações por 3 meses consecutivos em mulheres que já tenham menstruado previamente.[1-4]

ETIOLOGIA

As amenorreias podem ser decorrentes de: (1) alterações anatômicas do sistema reprodutivo, (2) insuficiência ovariana primária, (3) anovulação crônica com estrogênio presente ou (4) causas centrais (Quadro 52.1).[1-4]

Deve-se, inicialmente, identificar situações fisiológicas de amenorreia, tais como gravidez, lactação e menopausa. Outra situação é a *puberdade tardia constitucional* ou retardo puberal simples, que ocorre em menos de 1% das meninas normais e se acompanha, frequentemente, por casos semelhantes na família (Quadro 52.2). Inicialmente, a ausência de menstruação se associa a atraso da maturação óssea e baixa estatura; porém, após um período inicial de observação, é possível detectar um estirão puberal mais tardio, e um período de crescimento mais prolongado e sem comprometimento da estatura final.[5,6]

Alterações anatômicas do sistema reprodutivo

As alterações congênitas do sistema reprodutivo incluem tanto anormalidades do sistema mülleriano (útero, trompas e vagina) como na genitália externa. Em adolescentes com desenvolvimento puberal normal e amenorreia primária, alterações do sistema genital podem ser observadas no exame físico em 15% dos casos. As anormalidades mais comuns incluem *agenesia mülleriana*, *hímen imperfurado* e *septo vaginal transverso*.[7]

Na *agenesia mülleriana*, também chamada de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), útero e vagina estão parcial ou totalmente ausentes, na presença dos caracteres sexuais femininos normais, e os ovários apresentam função normal. O diagnóstico é em geral feito por ultrassonografia e ressonância magnética (RM).[7,9] Aproximadamente 30% das pacientes com MRKH podem também apresentar anormalidades do trato urinário e 10 a 12%, alterações ósseas.[7-9]

O *hímen imperfurado* é a anormalidade obstrutiva do trato genital feminino mais comum. A apresentação mais frequente é de abaulamento do hímen intacto associado a hematocolpos com o evento da menarca. O septo vaginal

transverso é menos comum que o hímen imperfurado e mais de 80% se localizam no terço médio ou superior da vagina. O diagnóstico é em geral feito por ultrassonografia ou RM.[10,11]

As alterações anatômicas adquiridas mais frequentes que levam à amenorreia secundária são as *sinequias intrauterinas* extensas (*síndrome de Asherman*) que ocorrem após episódios de doença inflamatória pélvica crônica ou traumatismo, como manipulação intrauterina ou radioterapia.[12] O diagnóstico é sugerido pela ausência de endométrio normal à ultrassonografia[13] e pode ser confirmado pela histeroscopia ou, na impossibilidade de realização desse exame, pela ausência de sangramento após administração de estrógeno e progestógeno por um ciclo.[1,6,12]

Quadro 52.1 Etiologia da amenorreia.

Alterações anatômicas do trato genital

- Fusão/aglutinação labial, hímen imperfurado
- Hipoplasia ou aplasia endometrial congênita
- Sinequia uterina (síndrome de Asherman)
- Agenesia cervical/vaginal
- Agenesia mülleriana (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)
- Septo transverso vaginal

Insuficiência ovariana primária (hipogonadismo hipergonadotrófico)

- Agenesia gonadal
- Disgenesia gonadal
  - Cariótipo anormal
    - Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)
    - Mosaicismo 45,X/46,XX
  - Cariótipo normal
    - Disgenesia gonadal pura
    - Mutações dos genes *WNT4*, *FOXL2* etc.
- Defeito enzimático
  - Deficiência da 17α-hidroxilase ou da 17,20-liase
  - Espontânea com cariótipo normal ou idiopática
  - Por lesão
    - Irradiação, quimioterapia
    - Ooforite, ovariectomia
  - Síndrome dos ovários resistentes (síndrome de Savage)
  - Galactosemia
  - Autoimune
  - Pré-mutação do X frágil

Anovulação crônica com estrogênio presente

- Origem ovariana
  - Síndrome dos ovários policísticos
  - Tumores ovarianos
- Origem adrenal
  - Síndrome de Cushing
  - Hiperplasia adrenal congênita, forma não clássica
  - Tumores virilizantes
- Insensibilidade aos androgênios (síndrome de feminização testicular)
- Distúrbios da tireoide

Causas centrais (hipogonadismo hipogonadotrófico)

- Origem hipotalâmica
  - Tumores
  - Infecções e doenças granulomatosas
  - Cirurgia ou radioterapia
  - Funcional
    - Doença crônica debilitante
    - Anorexia nervosa/bulimia
    - Estresse
    - Alterações acentuadas de peso, desnutrição
    - Exercício físico excessivo
  - Síndrome de Kallmann
  - Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático
- Origem hipofisária
    - Tumores
    - Cirurgia ou radioterapia
    - Infecções e doenças granulomatosas
    - Necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan)
    - Apoplexia hipofisária
    - Aneurisma arterial
    - Hipofisite linfocítica

Adaptado de Spritzer et al., 1995;[2] Spritzer e Mallmann, 2006.[4]

Insuficiência ovariana primária

A *insuficiência ovariana primária* (IOP) resulta da depleção de oócitos e consequente deficiência estrogênica, levando a atrofia endometrial e ausência de menstruações. Laboratorialmente, manifesta-se por hipogonadismo hipergonadotrófico, com hipoestrogenismo e elevação do hormônio foliculestimulante (FSH).[14]

Quadro 52.2 Causas de amenorreia primária.

Com retardo puberal

- Retardo ponderoestatural com pan-hipopituitarismo
  - Patologia tumoral, intra ou suprasselar
  - Não tumoral (p. ex., sequela de traumatismo)
- Hipogonadismo isolado
  - Hipogonadotrófico (p. ex., síndrome de Kallmann)
  - Hipergonadotrófico (p. ex., insuficiência ovariana por irradiação)
- Associada a disgenesia gonadal
- Retardo puberal simples

Amenorreia primária isolada

- Anomalia dos órgãos genitais (p. ex., ausência de útero: síndrome de Rokitansky)
- Anomalias do sistema genital: síndrome de feminização testicular

Amenorreia primária com hirsutismo ou virilização

- Síndrome dos ovários policísticos
- Hiperplasia adrenal, forma não clássica
- Síndrome de Cushing
- Tumores virilizantes de origem adrenal ou ovariana

Adaptado de Spritzer et al., 1995;[2] Spritzer e Mallmann, 2006.[4]

A IOP ocorre por alterações constitutivas, hereditárias ou adquiridas, ou seja, em situações de dano ao tecido ovariano, processo autoimune ou por disgenesia ou agenesia gonadal. Entretanto, IOP com cariótipo normal, previamente referida como falência ovariana precoce idiopática, é a mais frequentemente observada.[14] Caracteriza-se pela interrupção da função ovariana, de forma temporária ou definitiva, que se manifesta por amenorreia e sinais de hipoestrogenismo e se estabelece em mulheres com idade inferior aos 40 anos. Pode resultar de causas genéticas ou adquiridas (autoimune, iatrogênica, resistência ovariana e idiopática) e, em 95% dos casos, é esporádica.[15] Entre as causas genéticas, as anormalidades do cromossomo X são as mais frequentes, seguidas da pré-mutação do X frágil (FMR1) (ver Quadro 52.1).[16]Esta última é observada em cerca de 2 a 3% das IOP esporádicas e em até 15% dos casos familiares.[6,16]

■ *Causas genéticas*

Dois cromossomos X intactos são necessários para a manutenção dos oócitos durante a embriogênese, e a perda ou alteração nos cromossomos sexuais leva a uma perda folicular acelerada.[5-7] A *síndrome de Turner* ocorre em 1:2.000 a 1:5.000 meninas ao nascimento e é caracterizada pelo cariótipo 45,X ou mosaico 45,X/46,XX. As meninas nascem com baixo peso, linfedema e, na infância, apresentam baixa estatura, retardo puberal, implantação baixa do cabelo, pescoço alado, hipertelorismo mamário, cúbito valgo, quarto metacarpiano curto, palato em ogiva, malformações cardíacas e renais. O aumento dos níveis de gonadotrofinas inicia-se a partir dos 7 ou 8 anos de idade, e a amenorreia primária é quase uma regra. Entretanto, a síndrome pode se expressar de maneira incompleta, e 5% das pacientes evoluem com

amenorreia secundária, apesar de apresentarem ovários disgenéticos.[17] Pacientes com disgenesia gonadal e cariótipo 46,XX (*disgenesia gonadal pura*) não têm os estigmas da síndrome de Turner, porém apresentam estatura normal ou baixa, retardo no desenvolvimento puberal, gônadas em fita e genitália feminina normal. Nos casos de disgenesia gonadal com cariótipo 46,XY (*disgenesia gonadal mista*), pode haver genitália ambígua. Além disso, nesses casos, o cromossomo Y implica risco de 10 a 30% para futura malignidade gonádica e torna a gonadectomia obrigatória.[18] A *agenesia gonadal* caracteriza-se por falha no desenvolvimento dos ovários. O cariótipo é 46,XX, e a causa do distúrbio é desconhecida.[4]

Mutações no gene *FOXL2* são a causa da *síndrome blefarofimose/ptose/epicanto inverso*, que pode ou não se associar à IOP.[19] WNT4 é uma proteína que suprime a diferenciação sexual masculina. Mutações no seu gene provocam regressão dos ductos müllerianos, amenorreia primária e virilização em mulheres 46,XX.[20]

Outras causas mais raras para IOP de origem genética decorrem de deficiências enzimáticas na esteroidogênese adrenal e ovariana. Assim, *deficiência de 17α-hidroxilase* (*CYP17A1*) resulta em comprometimento da secreção de hormônios adrenais e gonadais. Hipertensão e hipocalemia – devido ao excesso dos mineralocorticoides corticosterona e deoxicorticosterona – são outras características marcantes da deficiência de CYP17A1.[21,22] A *galactosemia*, de ocorrência muito rara, decorre da deficiência de uma enzima do metabolismo da galactose que, então, acumula-se em vários órgãos, incluindo os ovários, e provoca efeito tóxico.[23] Têm sido também descritas mutações no receptor de hormônio luteinizante (LH) associadas a um quadro de amenorreia primária com desenvolvimento mamário normal.[24]Mutações e polimorfismos no gene do receptor de FSH já foram igualmente relatados e estão relacionados com insuficiência ovariana hipergonadotrófica, caracterizada por amenorreia primária ou secundária antes dos 20 anos de idade.[25,26]

■ *Causa autoimune*

A destruição ovariana autoimune é outra causa potencial de IOP. O diagnóstico é de difícil confirmação, a menos que ela ocorra no contexto de uma das síndromes poliglandulares autoimunes.[27] Estima-se que cerca de 20 a 30% das pacientes com IOP tenham uma doença autoimune concomitante. A associação mais forte é com distúrbios tireoidianos. Além disso, 10 a 20% das pacientes com doença de Addison autoimune apresentam IOP. Em contrapartida, 2 a 10% das mulheres com insuficiência ovariana idiopática desenvolvem insuficiência adrenal.[27]

A associação entre doenças sistêmicas e falência ovariana é bem estabelecida. Algumas doenças decorrentes de alterações imunológicas, tais como artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses, glomerulonefrite, distúrbios da tireoide (tireoidite de Hashimoto e doença de Graves), hepatite crônica ativa, miastenia *gravis* e asma, podem se associar à insuficiência ovariana.[2,4,27]

■ *Causas iatrogênicas*

Causas iatrogênicas de insuficiência ovariana abrangem radioterapia, quimioterapia, torção ou cirurgia.[2,6]

■ *Síndrome dos ovários resistentes*

Também denominada *síndrome de Savage*, a síndrome dos ovários resistentes (SOR) é uma causa rara de amenorreia hipergonadotrófica. Caracteriza-se por anovulação, na presença de gonadotrofinas elevadas e numerosos folículos ovarianos primordiais que não respondem a gonadotrofinas endógenas ou exógenas. Tem etiologia desconhecida, e o diagnóstico, em geral, é feito por exclusão.[1,6,14]

Anovulação crônica com estrogênio presente

Pacientes com amenorreia secundária e, eventualmente, com amenorreia primária podem apresentar níveis estrogênicos normais. Nessa situação, o estrogênio é secretado de forma acíclica pelos ovários, comprometendo o mecanismo de retrocontrole sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário. A *síndrome dos ovários policísticos* (SOP) é a causa mais comum e ocorre em 6 a 18% das mulheres em idade reprodutiva.[28,29] A estrogenemia acíclica é, em grande parte, decorrente da conversão periférica de androgênios em estrogênios. A amenorreia secundária é bem mais comum que a primária.[29,30] Em adolescentes, o diagnóstico de SOP deve ser cuidadosamente avaliado, pois os critérios diagnósticos podem se confundir com manifestações fisiológicas desse período.[30,31]

A anovulação crônica com estrogênio presente pode ocorrer na vigência de outras patologias, tais como obesidade, tumores adrenais ou ovarianos, doença tireoidiana, síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congênita, forma não clássica (HAC-NC), além de síndrome de feminização testicular.[1,6] A HAC-NC decorre, em 90% dos casos, de uma

deficiência da enzima 21-hidroxilase e, mais raramente, da 11β-hidroxilase (CYP11B1) ou 3β-hidroxiesteroide-desidrogenase (3β-HSD2), induzindo ao aumento dos níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hipersecreção de androgênios adrenais. Pode manifestar-se como adrenarca prematura, hirsutismo e alteração menstrual. Em mulheres adultas, também pode ser causa de hirsutismo e alteração menstrual, incluindo a amenorreia.[32,33] No caso de tumores virilizantes de origem adrenal ou ovariana, a amenorreia é de instalação abrupta, e o hirsutismo/virilização costuma evoluir rapidamente.[6,33] A síndrome de insensibilidade aos androgênios ou *feminização testicular* é uma condição recessiva ligada ao X, na qual indivíduos 46,XY desenvolvem fenótipo aparentemente feminino, porém com ausência de estruturas müllerianas e presença de testículo intra-abdominal.[34]

■ *Causas centrais (hipotalâmicas ou hipofisárias)*

A insuficiência ovariana hipotalâmica ou hipofisária caracteriza-se por níveis normais ou reduzidos de gonadotrofinas. Pode ser decorrente de doenças neoplásicas, inflamatórias/infiltrativas e infecciosas da região selar, bem como de deficiência isolada de gonadotrofinas, amenorreia "funcional" hipotalâmica e distúrbios endócrinos extraovarianos. Distúrbios genéticos raros podem também resultar em hipogonadismo central.[35-37]

Distúrbios adquiridos

A *amenorreia funcional hipotalâmica* (AFH), definida como anovulação crônica que não tem uma causa orgânica identificável, é frequente (15 a 35% dos casos de amenorreia), embora seja sempre um diagnóstico de exclusão.[36,38] Cursa com alterações no padrão de secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), as quais levam a graus variáveis de diminuição na pulsatilidade de gonadotrofinas, ocasionando desde ausência de pulsos ovulatórios de LH e anovulação até franco hipoestrogenismo.[4,36,38] Pode estar associada a situações de estresse físico ou psicogênico, bem como a alterações acentuadas de peso, atividade física excessiva (p. ex., ginastas, bailarinas), desnutrição ou doença crônica debilitante.[2,35,36] A leptina tem sido implicada no desenvolvimento da AFH. Alterações no balanço energético e nos níveis de leptina modificam a secreção hipotalâmica de GnRH e hipofisária das gonadotrofinas, resultando em anovulação.[38-40] Ocasionalmente, o fator precipitante da AFH pode não ser evidente.[6]

Encefalites, doenças granulomatosas, inflamatórias ou vasculares, tumores hipotalâmicos e hipofisários, cirurgia ou radioterapia de tumores da região selar podem levar a um quadro de amenorreia por reduzida secreção de gonadotrofinas de forma isolada ou associada a alterações em outros hormônios hipofisários (ver Quadro 52.1).[35,41,42]

Hiperprolactinemia é uma das causas mais comuns de amenorreia, respondendo por 15 a 30% dos casos.[43] A etiologia mais frequente é o uso de fármacos de ação central, como antipsicóticos, antidepressivos, procinéticos, anti-hipertensivos, estrogênio entre outros, seguida por tumores da região selar, em especial os prolactinomas.[43-45] Doenças sistêmicas, endócrinas (p. ex., hipotireoidismo primário, doença de Addison) e não endócrinas (cirrose, insuficiência renal), bem como lesões irritativas da parede torácica (p. ex., cirurgias, queimaduras, herpes-zóster), podem também cursar com hiperprolactinemia.[43,44] A hiperprolactinemia provoca hipogonadismo por inibir a secreção pulsátil de GnRH (via inibição da kisspeptina, um potente secretagogo do GnRH), o que causa supressão da atividade ovariana e, assim, anovulação e hipoestrogenismo.[36,44]

Os distúrbios hipotalâmico-hipofisários adquiridos geralmente desencadeiam amenorreia secundária. Entretanto, tumores da região selar (p. ex., prolactinomas, craniofaringioma) podem também ser causa de retardo puberal e amenorreia primária.[2,44]

Distúrbios genéticos

A amenorreia de causa central pode também ter origem genética. Mutações no gene do receptor do GnRH promovem deficiência de gonadotrofinas em cerca de 2 a 7% das mulheres com amenorreia hipotalâmica.[6,35,36] Ademais, mutações em mais de 30 genes estão envolvidas na surgimento de deficiência congênita de GnRH congênita, levando a quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), que pode vir acompanhado de anosmia ou hiposmia (*síndrome de Kallmann*) ou se apresentar sem distúrbios no olfato (*HH idiopático* ou *normósmico*). Ambas as situações têm prevalência estimada de 1:50.000 e se manifestam por hipodesenvolvimento puberal e amenorreia primária. O principal gene associado à síndrome de Kallmann é o *ANOS1* (previamente denominado *KAL1*), que codifica a proteína anosmina.[46-48]

Mutações no gene da subunidade beta do FSH (FSH-β) são raras e associadas à ausência dos caracteres sexuais secundários e amenorreia primária.[47] Também são raras mutações no gene da subunidade beta do LH (LH-β), que resultam em desenvolvimento puberal normal e amenorreia secundária.[47] Mutações no gene do profeta do PIT-1 (PROP-1), um

fator de transcrição hipofisária, levam a deficiências combinadas de hormônios hipofisários (hormônio tireoestimulante [TSH], prolactina, hormônio do crescimento [GH] e gonadotrofinas). Além de amenorreia primária, as pacientes apresentam crescimento deficiente, hipotireoidismo e retardo puberal.[49]

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Investigação inicial

■ *Amenorreia primária*

A história e o exame físico são essenciais para direcionar o diagnóstico e devem incluir a pesquisa de: curvas de peso e altura, antecedentes médico-cirúrgicos e eventuais tratamentos prévios, dor pélvica cíclica, galactorreia, hirsutismo ou virilização, cefaleia ou distúrbio de visão, história familiar de puberdade tardia, ambiente social e familiar, além do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Esses dados devem possibilitar que a paciente com amenorreia primária seja classificada em um dos seguintes grupos: (1) amenorreia associada a um quadro geral de retardo puberal, (2) amenorreia isolada, com caracteres sexuais secundários normais, ou (3) amenorreia associada a um quadro de hirsutismo ou virilização (ver Quadro 52.2).

O retardo do desenvolvimento puberal em pacientes com desenvolvimento ponderoestatural adequado reflete um quadro de hipogonadismo isolado. Nesses casos, a dosagem de gonadotrofinas permite diferenciar o hipogonadismo de causa central (hipogonadotrófico) do hipogonadismo de causa periférica (hipergonadotrófico). O atraso do desenvolvimento puberal também justifica o estudo do cariótipo dessas pacientes, a fim de afastar ou confirmar um quadro de disgenesia gonadal. Nos casos mais graves, em que ocorre a sobreposição de retardo ponderoestatural com sinais de pan-hipopituitarismo, é necessário um estudo de imagem da hipófise (de preferência, RM), para investigação de patologia tumoral da região selar. Também é importante questionar sobre antecedentes de traumatismos cranioencefálicos, radioterapia ou quimioterapia prévia, doenças sistêmicas, bem como verificar se há ou não anosmia ou hiposmia (*síndrome de Kallmann*). Quando o desenvolvimento puberal é compatível com peso, estatura e idade óssea da paciente, a hipótese é de um retardo puberal simples, que pode se confirmar com o seguimento da paciente.[1,2,6]

As amenorreias que se apresentam de forma isolada requerem avaliação cariotípica e anatômica do trato genital, por meio de ecografia pélvica e, em alguns casos, de laparoscopia. O grupo das amenorreias primárias associadas a hirsutismo ou outros sinais de virilização constitui uma situação bem específica, que será comentada mais adiante, em conjunto com as causas de amenorreia secundária.

Indivíduos 46,XY com resistência androgênica completa (*síndrome de Morris* ou *feminização testicular*) apresentam-se com genitália externa feminina, vagina em fundo cego e estruturas müllerianas (útero e trompas), geralmente ausentes (raramente há vestígios delas). Caracteristicamente, as mamas são bem desenvolvidas, enquanto os pelos pubianos e axilares são escassos ou ausentes (em um terço dos casos). A ausência de menstruação é, na maioria das vezes, o motivo da consulta médica inicial. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente com fenótipo feminino que se apresente com hérnia inguinal (sobretudo se bilateral), massa testículo-símile na região inguinal ou grandes lábios, ou amenorreia primária.[2,34]

Amenorreia primária em indivíduos 46,XX ou 46,XY que se apresentem com fenótipo feminino, hipodesenvolvimento puberal e hipertensão grave aponta para o diagnóstico de HAC por *deficiência de 17α-hidroxilase* (*CYP17A1*).[2,34]

■ *Amenorreia secundária*

Em toda mulher com amenorreia secundária e com caracteres sexuais secundários, *sempre* deve ser descartada a possibilidade de gravidez. Anamnese e exame físico minuciosos direcionarão o diagnóstico e a investigação complementar. No exame físico, deve-se atentar à ocorrência de hirsutismo e outros sinais de virilização, galactorreia e massa abdominal palpável. A história deve incluir idade da menarca, padrão dos ciclos menstruais prévios e história obstétrica anterior. Relatos de abortos, curetagens e cirurgia ginecológica devem levantar suspeita de sinequias uterinas (*síndrome de Asherman*). Deve-se também investigar sinais e sintomas de disfunção tireoidiana, bem como o uso de medicamentos que causem hiperprolactinemia ou amenorreia (p. ex., contraceptivos orais, ciproterona, agonistas do GnRH, quimioterápicos, talidomida etc.).[1,6,15]

Nas pacientes com sobrepeso ou obesidade associados a manifestações de hiperandrogenismo (acne, alopecia, hirsutismo), a primeira consideração diagnóstica deve ser a SOP (observada em 6 a 18% das mulheres em idade fértil).[28,29] Deve-considerar, ainda, a possibilidade de *síndrome de Cushing*, sobretudo se houver estrias purpúricas, miopatia proximal, pletora facial e equimoses que surjam aos mínimos traumatismos. Fácies de lua cheia, hipertensão e

aumento da gordura retrocervical são também comuns na SC, mas pouco específicos,[50] podendo ser encontrados em casos de obesidade simples ou até mesmo na SOP.[29,51] Outros casos que cursam com aumento de pressão arterial são tumores adrenais e a forma não clássica da *deficiência de 11β-hidroxilase* (*CYP11B1*).[29,50,51] Quando há queixas clínicas de hipoestrogenismo (fogachos, secura vaginal, dispareunia, irritabilidade), deve-se considerar a possibilidade de causas ovarianas ou hipofisário-hipotalâmicas, diferenciáveis pelos valores do FSH (elevados nas primeiras e normais ou baixos nas últimas). Deve-se ainda pesquisar se há galactorreia espontânea ou à expressão mamilar, bem como eventuais alterações do campo visual. Agalactia e amenorreia pós-parto devem levantar suspeita de necrose hipofisária pós-parto (*síndrome de Sheehan*), reforçada pela história de parto por via vaginal em que houve intenso sangramento uterino. Estresse emocional, grandes variações no peso corporal e excesso de atividade física são causas de amenorreia hipotalâmica; por isso, esses fatores devem ser inquiridos, principalmente nas adolescentes.[1,6,15]

Investigação complementar

■ *Avaliação hormonal*

Uma vez descartada gravidez, deve-se solicitar as dosagens de prolactina (PRL), TSH, T_4livre, FSH e estradiol (E_2). Níveis de FSH elevados (> 25 mUI/mℓ) com E_2 baixo ou sinais clínicos de hipoestrogenismo são indicativos de hipogonadismo hipergonadotrófico. Nessa situação, em casos de amenorreia primária, está indicada a realização do cariótipo na investigação de disgenesias gonadais, particularmente a síndrome de Turner, bem como a pesquisa de outras causas de insuficiência ovariana primária (IOP). Entre elas, lembrar a possibilidade de ooforite autoimune em mulheres com outros distúrbios endócrinos autoimunes (p. ex., tireoidite linfocítica crônica, doença de Graves, diabetes melito tipo 1 e doença de Addison), caracterizando as síndromes poliglandulares autoimunes. O diagnóstico diferencial com a insuficiência ovariana por depleção folicular pode ser feito pela dosagem da inibina B ou do hormônio antimülleriano, que estarão normais no caso da ooforite e indetectáveis nos demais casos de IOP.[52]

Ao contrário, se os valores de FSH não estiverem elevados, o enfoque seguinte deve estabelecer o grau de estrogenização. Pacientes com caracteres sexuais secundários hipodesenvolvidos evidenciam hipoestrogenismo clínico. A dosagem do E_2 plasmático é valiosa para estimar o grau de estrogenização. O teste de privação com progestógeno (descrito adiante) e a análise do esfregaço vaginal ou do muco cervical são também úteis para esse fim. Valores normais ou reduzidos de FSH em pacientes hipoestrogênicas indicam hipogonadismo hipogonadotrófico (causas centrais).[2,4,6]

Níveis de PRL > 100 ng/mℓ sugerem prolactinoma, e valores > 250 ng/mℓ indicam alta probabilidade para essa doença.[43] As demais causas de hiperprolactinemia (p. ex., hipotireoidismo, pseudoprolactinomas, fármacos) geralmente cursam com valores < 100 ng/mℓ.[44] Da mesma maneira, pacientes com microprolactinomas podem ocasionalmente apresentar níveis de PRL < 100 ng/mℓ.[44]

Na presença de hiperandrogenismo clínico ou suspeita de resistência androgênica completa, deve-se solicitar inicialmente a dosagem de testosterona (total e livre). Quando houver suspeita de síndrome de Cushing, realizar os testes de rastreamento indicados.

■ *Teste com acetato de medroxiprogesterona*

Administram-se 10 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona (MPA) por via oral, durante 5 a 10 dias. Uma resposta *positiva* (sangramento menstrual) corresponde a sistema genital íntegro e pérvio e, de maneira indireta, sugere que o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano é competente para a produção de estrogênio, com endométrio responsivo. Um resultado *negativo* (ausência de sangramento menstrual) indica valores de estradiol < 20 pg/mℓ.[2,4,6]

■ *Teste com a combinação de estrógeno e progestógeno*

Pode-se utilizar os estrogênios conjugados 1,25 mg/dia ou o valerato de estradiol 2 mg, durante 21 dias, associados nos últimos 10 dias a MPA ou didrogesterona (10 mg/dia), ou a combinação de 2 mg de valerato de estradiol e 0,25 mg de levonorgestrel (Cicloprimogyna®) durante 21 dias, com a finalidade de testar a resposta endometrial e a permeabilidade uterina. Esse teste é uma opção quando a dosagem de estradiol não está disponível ou quando há suspeita de lesões do sistema reprodutivo e exames de imagem não podem ser realizados a curto prazo. A resposta positiva corresponde a fluxo menstrual, e a resposta negativa, à ausência de fluxo menstrual. Nas amenorreias secundárias com teste negativo, as causas mais frequentes são sinequias uterinas (*síndrome de Asherman*).[4,6,12]

■ *Teste com citrato de clomifeno*

Consiste na administração de 100 mg/dia de clomifeno, por 5 dias, com dosagens de FSH e LH no primeiro e no quinto dia e progesterona em fase lútea ou ecografia transvaginal seriada. Podem ocorrer: (1) ovulação e fluxo menstrual; (2) apenas sangramento "de privação", sem ovulação; e (3) ausência de fluxo menstrual.[2] Esse teste possibilita avaliar o grau de comprometimento da função hipotalâmica relacionada com o eixo gonadotrófico. Seu uso restringe-se a confirmar suspeita de amenorreia hipotalâmica, na investigação de infertilidade, para escolha da melhor forma de tratamento.[38]

■ *Exames de imagem*

Para a avaliação de alterações no trato genital, serão solicitadas, de acordo com o caso, histerossalpingografia e/ou histeroscopia, ecografia pélvica e/ou abdominal, tomografia pélvica e/ou abdominal. A medida do útero e anexos obtida por ecografia pélvica será de especial importância para o acompanhamento do tratamento. A existência ou não de folículos ovarianos preservados, especialmente na disgenesia gonadal, tem importância prognóstica com relação ao potencial de fertilidade.[6,11,14] Na investigação de causas centrais para a amenorreia, com ou sem PRL elevada, está indicada RM da região hipotalâmico-hipofisária para se descartarem tumores ou outros distúrbios (p. ex., doenças inflamatórias ou infiltrativas). A campimetria visual poderá também ser útil se houver evidência de compressão quiasmática.[6,11,35]

Nas Figuras 52.1 e 52.2, estão resumidas as condutas na investigação complementar da amenorreia.

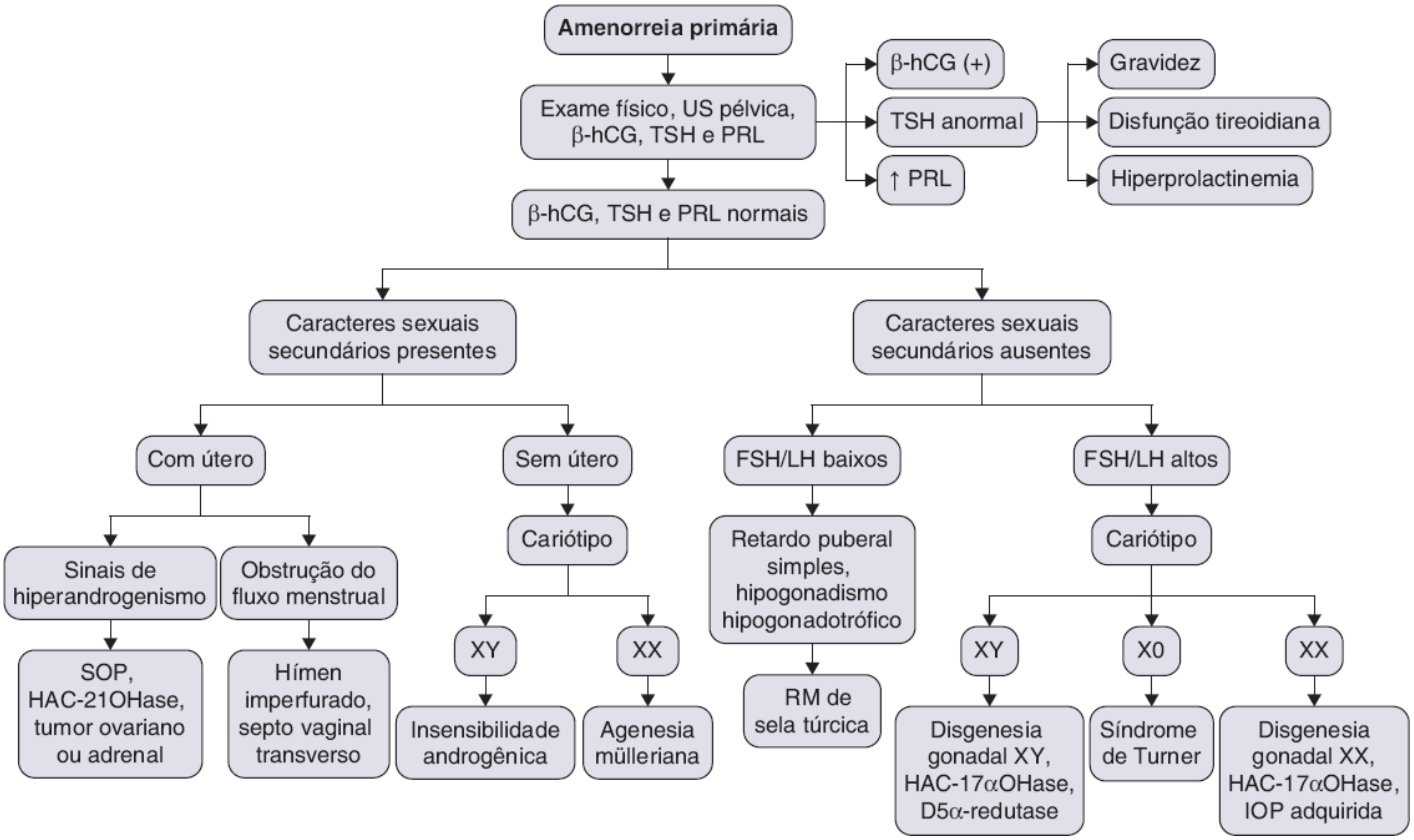


Figura 52.1 Investigação da amenorreia primária. TSH: hormônio tireoestimulante; PRL: prolactina; FSH: hormônio foliculestimulante; LH: hormônio luteinizante; SOP: síndrome dos ovários policísticos; HAC: hiperplasia adrenal congênita; IOP: insuficiência ovariana primária; HAC-21OHase: hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase; HAC-17αOHase: hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 17α-hidroxilase; D5α-redutase: deficiência de 5α-redutase; US: ultrassonografia; RM: ressonância magnética. (Adaptada de Spritzer et al., 1995;[2] Spritzer e Mallmann, 2006.)[4]

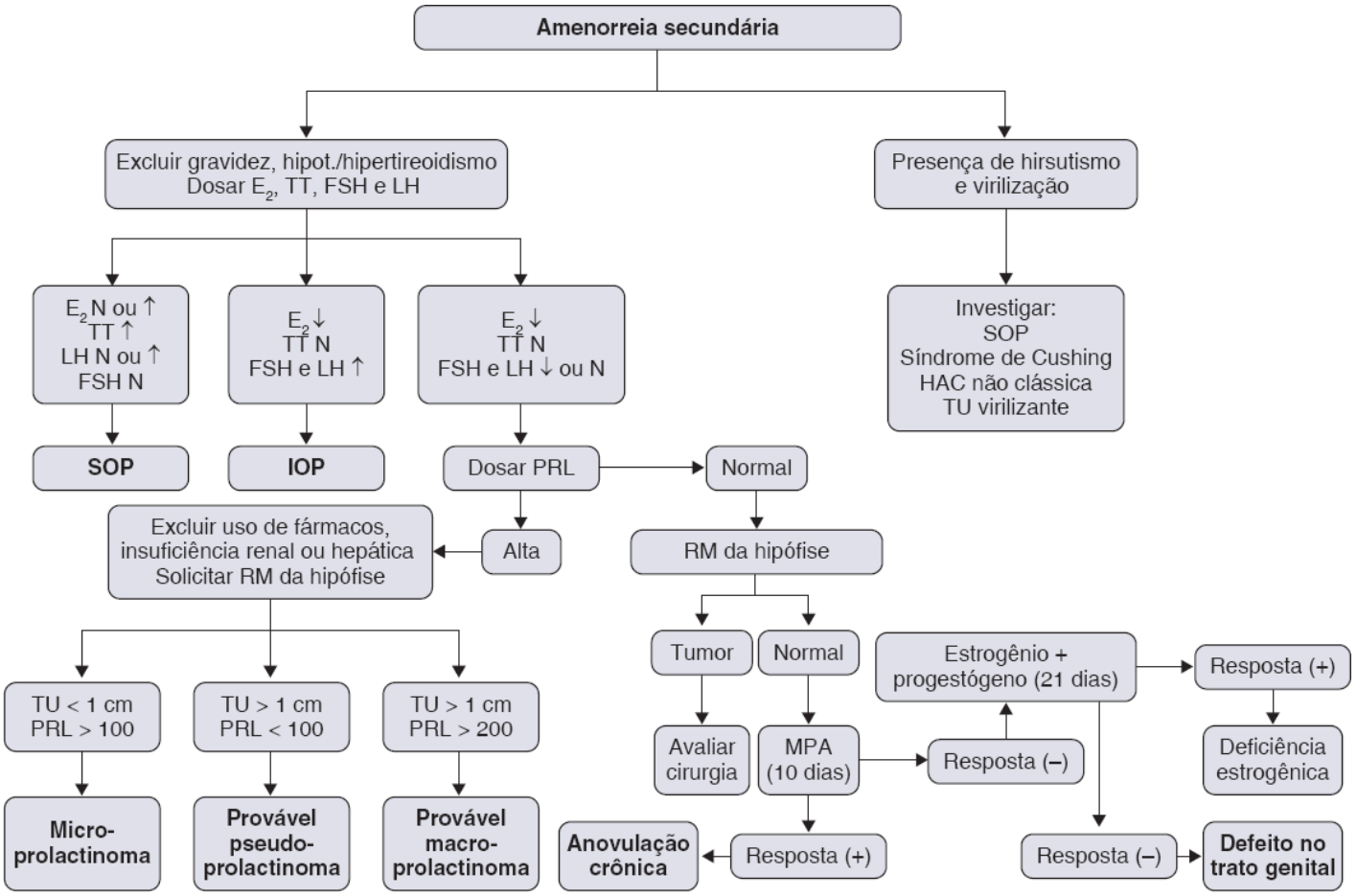


Figura 52.2 Investigação da amenorreia secundária. E_2: estradiol; TT: testosterona total; PRL: prolactina; MPA: acetato de medroxiprogesterona; TU: tumor; SOP: síndrome dos ovários policísticos; IOP: insuficiência ovariana primária; N: normal; ↑: aumentado; ↓: baixo; hipot.: hipotireoidismo; RM: ressonância magnética; HAC: hiperplasia adrenal congênita. (Adaptada de Spritzer et al., 1995;[2] Spritzer e Mallmann, 2006.)[4]

Resumo

A amenorreia tem várias etiologias e pode ser classificada como *primária* (ausência de menarca após 13 anos de idade, em meninas que não tenham iniciado a telarca, ou aos 15 anos, na presença de caracteres sexuais secundários) ou *secundária* (interrupção das menstruações por 3 meses consecutivos em mulheres que já menstruaram previamente). A principal causa da amenorreia secundária (AS) é a gestação, que deve sempre ser descartada. AS associada a níveis elevados de hormônio foliculestimulante (FSH) aponta para o diagnóstico de falência ovariana prematura, que apresenta várias etiologias (idiopática, genética, autoimune, infecciosa, medicamentosa e iatrogênica). AS associada a níveis normais de FSH pode decorrer de: (1) anovulação crônica com estrogênio presente (p. ex., síndrome dos ovários policísticos); (2) tumores virilizantes adrenais ou ovarianos; ou (3) causas centrais (p. ex., tumores da região selar e seu tratamento, doenças inflamatórias/infiltrativas hipotalâmico-hipofisárias, síndrome de Sheehan, doenças congênitas [p. ex., síndrome de Kallmann], apoplexia hipofisária, amenorreia funcional hipotalâmica; síndrome de Cushing etc.). Os principais fatores causais de amenorreia primária são alterações anatômicas do sistema reprodutivo (p. ex., agenesia mülleriana, hímen imperfurado, septo vaginal transverso) e disgenesias gonadais (p. ex., síndrome de Turner). Vale a pena ressaltar que quase todas as condições que causam AS podem também levar à amenorreia primária (AP). Embora a conduta terapêutica possa ser semelhante em muitos casos, o conhecimento da etiologia da amenorreia orienta quanto à evolução e ao prognóstico de cada caso, bem como quanto ao seguimento da paciente a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008; 90 (5 Suppl):S219-25.

2. Spritzer PM, Mallmann ES, Bodanezi J et al. Amenorréia: diagnóstico etiológico e princípios terapêuticos. Reprod Climat. 1995; 10:109-14.
3. Nácul A, Vilodre LC, Mallmann ES et al. Amenorréia. In: Silveiro SP, Satler F (Org.). Rotinas em endocrinologia. Porto Alegre: Artmed; 2015. pp. 274-82.
4. Spritzer PM, Mallmann ES. Abordagem diagnóstico-terapêutica da amenorréia. In: Vilar L (Ed.). Endocrinologia Clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2006. pp. 516-26.
5. Thomas MA, Rebar RW. Delayed puberty in girls and primary amenorrhea. Curr Ther Endocrinol Metab. 1997; 6:223-6.
6. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P et al. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1205:23-32.
7. Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. Am J Obstet Gynecol. 1981; 140:371-80.
8. Hall-Craggs MA, Williams CE, Pattison SH et al. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: diagnosis with MR imaging. Radiology. 2013; 269:787-92.
9. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A et al. Clinical aspect of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. Hum Reprod. 2006; 21:792-7.
10. Xie Z, Zhang X, Zhang N et al. Clinical features and surgical procedures of congenital vaginal atresia – A retrospective study of 67 patients. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2017; 217:167-72.
11. Mola, RL. Amenorrhea. In: Falcone T, Hurd WW (Ed.). Clinical reproductive medicine and surgery. Mosby Elsevier; 2007. pp. 233-51.
12. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. Fertil Steril. 2012; 97:160-4.
13. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. Int J Women's Health. 2019; 11:191-8.
14. Rafique S, Sterling EW, Nelson LM. A new approach to primary ovarian insufficiency. ObstetGynecol Clin North Am. 2012; 39:567-86.
15. Vilodre LC, Moretto M, Kohek MB et al. Premature ovarian failure: present aspects. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:920-9.
16. Machado-Ferreira MC, Costa-Lima MA, Boy RT et al. Premature ovarian failure and FRAXA premutation: Positive correlation in a Brazilian survey. Am J Med Genet. 2004; 126A:237-40.
17. Nabhan ZM, Eugster EA. Medical care of girls with Turner syndrome: where are we lacking? Endocr Pract. 2011; 31:1-16.
18. Krasna IH, Lee ML, Smilow R et al. Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. J Pediatr Surg. 1992; 27:1376-80.
19. Elzaiat M, Todeschini AL, Caburet S et al. The genetic make-up of ovarian development and function: the focus on the transcription factor FOXL2. Clin Genet. 2017; 91:173-82.
20. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F et al. A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. N Engl J Med. 2004; 351:792-8.
21. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ. Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:46-60.
22. Martin RM, Lin CJ, Costa EM et al. P450 c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5739-46.
23. Guerrero NV, Singh RH, Manatunga A et al. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. J Pediatr. 2000; 137:833-41.
24. Toledo SP, Brunner HG, Kraaij R et al. An innactivating mutation of the LH receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:3850-4.
25. Simoni M, Nieschlag E, Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction. Hum Reprod Update. 2002; 8:413-21.
26. Vilodre LC, Kohek MB, Spritzer PM. Screening of follicle-stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure in southern Brazil and associations with phenotype. J Endocrinol Invest. 2008; 31:552-7.
27. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. Hum Reprod Update. 2004; 10:163-75.
28. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010; 25:544-51.
29. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58:182-7.
30. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. FertilSteril. 2012; 97:28-38.e25.
31. Spritzer PM, Motta AB. Adolescence and polycystic ovary syndrome: current concepts on diagnosis and treatment. Int J Clin Pract. 2015; 69:1236-46.
32. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. Rev Endocr Metab Disord. 2009; 10:77-82.
33. Spritzer PM. Etiological diagnosis of hirsutism and implications for the treatment. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31:41-7.
34. Sultan C, Lumbroso S, Paris F et al. Disorders of androgen action. Semin-Reprod Med. 2002; 20:217-28.
35. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:235-61.
36. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea an update. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:812-24.
37. Caronia LM, Martin BA et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med. 2011; 364:215-25.
38. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1413-39.

39. Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D et al. Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. Hum Reprod. 2001; 16:1340-6.
40. Chou SH, Mantzoros C. Role of leptin in human reproductive disorders. J Endocrinol. 2014; 233:T49-T62.
41. Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis. Horm Res. 2007; 68 Suppl 5:145-50.
42. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F et al. Sheehan's syndrome: new insights into and old disease. Endocrine. 2016; 51:22-31.
43. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:273-88.
44. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein M. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58:9-22.
45. Molitch ME. Medication-inducedhyperprolactinemia. Mayo Clin Proc. 2005; 80:1050-7.
46. Sato N, Katsumata N, Kagami M et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1079-88.
47. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA et al. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. N Engl J Med. 2007; 357:897-904.
48. Ribeiro RS, Vieira TC, Abucham J. Reversible Kallmann syndrome: report of the first case with a KAL 1 mutation and literature review. Eur J Endocrinol. 2007; 156:285-90.
49. Rosenbloom AL, Almonte AS, Brown MR et al. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the prop1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:50-7.
50. Vilar L, Freitas MC, Faria M et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1207-16.
51. Spritzer PM, Motta AB, Sir-Petermann T et al. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. Minerva Endocrinol. 2015; 40:195-212.
52. Lew R. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019; 55:2-13.

53

Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa

Dolores Pardini

INTRODUÇÃO

Menopausa é a suspensão permanente dos ciclos menstruais secundária à falência da atividade folicular ovariana.[1] Nesta situação, considera-se uma mulher na menopausa após, pelo menos, 12 meses de amenorreia. Ela pode ser natural ou induzida por cirurgia, quimioterapia, radiação ou distúrbio autoimune.[2,3] A menopausa natural costuma ocorrer entre os 45 e 55 anos de idade, sendo a maioria dos casos em torno dos 50 anos de idade. Denomina-se *menopausa precoce* a falência dos ovários que ocorre antes dos 40 anos de idade (< 5% das mulheres) e *menopausa tardia* aquela que se manifesta após os 55 anos de idade (até 2% das mulheres).[2-4] Estima-se que, nos próximos 25 anos, mais de 1 bilhão de mulheres ao redor do mundo atingirão a idade de 50 anos e aproximadamente 2 milhões delas atingirão a menopausa anualmente.[2,4]

Em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que o termo "climatério" fosse substituído por "perimenopausa" e "transição menopausal". Em 2001, o Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) propôs uma nomenclatura para cada estágio da falência ovariana, incluindo critérios menstruais e hormonais qualitativos para essa definição.[5]Desde então, ela vem sendo considerada padrão-ouro para caracterizar a transição menopáusica e, em 2011, foi revisada (Figura 53.1).[6] Segundo a classificação do STRAW, o início da transição para menopausa é caracterizado pela irregularidade menstrual com ciclos superiores a 7 dias ou sangramentos frequentes ininterruptos. Durante esse período, predominam os ciclos anovulatórios e os níveis séricos de estradiol são flutuantes. Nessa fase, os sintomas ainda podem ser bastante leves. A perimenopausa pode durar de 1 a 3 anos.[6,7]

Convém salientar que essa classificação se aplica apenas para a menopausa fisiológica ou espontânea e não para a menopausa secundária. Também não se aplica para mulheres histerectomizadas, sob anticoncepção hormonal oral ou com progestógenos intrauterinos ou que tenham se submetido à ablação prévia do endométrio.[6,7] Para essas mulheres, os sintomas climatéricos decorrentes da diminuição da produção do estrógeno ovariano são indicativos de menopausa.[6-8]

Embora nem todas as mulheres experimentem sintomas exuberantes, o hipoestrogenismo resulta em alterações em todo o corpo, incluindo fogachos, perda de massa óssea, tendência a aumento de peso e da gordura abdominal, insônia e irritabilidade, entre outros.[2,4,6-10]

Recentemente, estudos no genoma têm encontrado novos genes que podem influenciar o envelhecimento ovariano e a menopausa.[11] Os mais relevantes são os BR serina/treonina quinase 1 (*BRSK1*), que codifica uma quinase relacionada à proteinoquinase ativada por AMP (AMPK), e o gene que codifica a proteína manutenção de minicromossomos 8 (*MCM8*), essencial para a replicação do genoma.[11]

A terapia hormonal na menopausa (THM) é reconhecidamente muito eficaz no alívio dos sintomas menopausais decorrentes do hipoestrogenismo. No entanto, sua prescrição (dose, tipo, via de administração e duração) deve sempre ser individualizada, considerando as contraindicações, os riscos e os benefícios.[6-10]

RISCOS E BENEFÍCIOS

Nas últimas duas décadas, um significativo número de posicionamentos, diretrizes e consensos têm sido publicados sobre os riscos/benefícios da THM pelas sociedades médicas,[7-9] inclusive no Brasil, por meio da Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC).[10] Neste contexto, a Endocrine Society publicou, em 2010, um posicionamento rigorosamente documentado e com todas as conclusões a respeito dos riscos e benefícios da THM, com classificações de acordo com o grau de evidência;[8] posteriormente atualizou seu posicionamento, utilizando os mesmos critérios.[9] As conclusões estão divididas naquelas que permaneceram inalteradas com o passar do tempo, com base em estudos experimentais de melhor consistência (*grau de evidência A*); naquelas que permaneceram inalteradas, porém com um nível menor de certeza, com base em estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (*grau de evidência B*); e naquelas fundamentadas em relatos de caso e estudos não controlados (*graus de evidência C e D*).[8,9] As recomendações relatadas a seguir expressam um resumo da literatura em relação aos princípios da THM, em uma visão simples e global, que servem como suporte comum para questões relacionadas aos vários aspectos do tratamento hormonal. O grau de evidência de cada conclusão confere a credibilidade ao tema em questão.

Menarca — Última menstruação (0)

Etapa	−5	−4	−3b	−3a	−2	−1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologia	Idade reprodutiva				Transição menopausal		Pós-menopausa			
	Inicial	Pico	Tardia		Inicial	Tardia	Inicial			Tardia
					Perimenopausa					
Duração	Variável				Variável	1 a 3 anos	2 anos (1 + 1)		3 a 6 anos	Até o fim da vida
Critérios principais										
Ciclo menstrual	Variável ou regular	Regular	Regular	Alterações leves no fluxo/duração	Duração variável, diferença persistente ≥ 7 dias na duração dos ciclos seguintes	Intervalo de amenorreia ≥ 60 dias				
Critérios complementares										
Endócrinos FSH AMH Inibina B			Baixo Baixo	Variável* Baixo Baixo	↑ Variável* Baixo Baixo	↑ > 25 UI/ℓ** Baixo Baixo	↑ Variável Baixo Baixo		Estabilizado Muito baixo Muito baixo	
Contagem de folículos antrais			Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Muito baixa		Muito baixa	
Características descritivas										
Sintomas						Sintomas vasomotores *Provável*	Sintomas vasomotores *Muito provável*			*Aumento* de sintomas de atrofia urogenital

Figura 53.1 Estágios da falência ovariana segundo o Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). FSH: hormônio foliculestimulante; AMH: hormônio antimülleriano. *Coleta de sangue nos primeiros 2 a 5 dias do ciclo. **Nível esperado aproximado de acordo com estudos baseados no atual padrão internacional. (Adaptada de Harlow et al., 2012.)[6]

Conclusões com grau de evidência A

■ *Sintomas vasomotores*

Persistem como a principal indicação para a THM, e, na ausência de contraindicações, é o tratamento mais efetivo para esses sintomas. Afetam 60 a 80% das mulheres na perimenopausa, podendo, em 20% delas, persistir por décadas.[8] Caracterizam-se por ondas de calor de início súbito e sudorese noturna e sua fisiopatologia não é ainda completamente compreendida, embora esteja associada à queda abrupta dos níveis estrogênicos e à redução das concentrações de endorfina no hipotálamo, com consequente distúrbio termorregulatório.[8]

Para as portadoras de fogachos e/ou sudorese noturna, uma revisão sistemática do Instituto Cochrane calculou uma redução de 75% na frequência e 87% na gravidade dos sintomas vasomotores nas usuárias de hormonoterapia.[9]

■ Síndrome geniturinária da menopausa

Em 2014, as expressões "atrofia vulvovaginal" e "vaginite atrófica", decorrentes do hipoestrogenismo, foram substituídas por síndrome geniturinária da menopausa (SGM).[12,13] A SGM, que acomete cerca de 50% das mulheres na pós-menopausa, inclui: bexiga hiperativa (BHA), incontinência urinária (IU), infecção recorrente do trato urinário (IRTU) e atrofia vaginal.[12,13]

As terapias para a vagina, com baixas doses de estrógenos (cremes, comprimidos, supositórios e anéis), restauram o epitélio, a flora, a umidade e as secreções vaginais, aumentam o número de células superficiais e normalizam o pH vaginal ácido, reduzindo a frequência de infecções urinárias recorrentes.[10,12,13] Elas estão recomendadas para o manejo de sintomas vulvovaginais (secura vaginal, prurido, vaginite recorrente e dispareunia) e urinárias (urgência urinária e IRTU), não aliviados com lubrificantes e hidratantes vaginais.[12-14] Quando o estrógeno em baixas doses é administrado somente na vagina, não é necessária a associação de progesterona para proteção endometrial nas mulheres com útero.[4,8]

Ainda não existem dados suficientes que confirmem a segurança da estrogenoterapia local em mulheres com antecedentes de câncer de mama (CM);[8,15] por esse motivo, o uso de hidratantes ou lubrificantes vaginais deve ser priorizado nesses casos.[1,8,15] Entretanto, em pacientes muito sintomáticas, a despeito da terapia não hormonal, pode-se considerar o uso de estrógenos vaginais em baixas doses após a discussão do caso com a paciente e seu oncologista.[15]

Receptores de andrógenos também estão presentes e distribuídos no vestíbulo e em outros compartimentos urogenitais, responsivos não só aos estrógenos, mas também aos andrógenos. Em alguns países, já foi aprovado o uso de supositórios intravaginais de deidroepiandrosterona para o tratamento da dispareunia.[1,14]

■ Osteoporose pós-menopausa

O estrógeno isolado ou associado à progesterona é eficaz na prevenção da perda óssea associada à menopausa e na redução da incidência de fratura vertebral e não vertebral, incluindo pacientes de baixo risco.[4,10] Embora a magnitude do declínio na renovação óssea esteja relacionada aos níveis de estrógeno, a reposição em baixas doses também tem influência positiva na massa óssea da maioria das mulheres. Com base nas evidências, a THM é a terapia de primeira linha para mulheres pós-menopausa que apresentem alto risco de fratura e estejam abaixo dos 60 anos de idade, manifestando sintomas menopausais ou não, com a mesma eficácia dos bisfosfonatos.[4,8] O efeito protetor da THM na densidade mineral óssea (DMO) diminui após suspensão do hormônio. Iniciar a THM com dose padrão não é recomendado para fins exclusivos de prevenção de fratura após os 60 anos de idade.[4,8,14]

■ Câncer de cólon

A reposição estroprogestativa reduz o risco de câncer de cólon. O modo de ação ainda permanece desconhecido, embora várias observações sugiram que o tecido colônico é hormonalmente influenciado.[1,4,8] O estrógeno decresce a concentração de ácidos biliares, os quais supostamente promovem alterações malignas no cólon. Acredita-se que os progestógenos atuem com efeito antiproliferativo no ciclo proteico das células colônicas.[1,2]

■ Tromboembolismo venoso

A THM aumenta o risco de fenômenos tromboembólicos, em duas vezes aproximadamente, o que é intensificado por obesidade, trombofilia, idade > 60 anos, cirurgia e imobilização.[4,8] A via de administração do estrógeno, a dosagem e o tipo de progestógeno associado ao estrógeno podem aumentar o risco dos eventos tromboembólicos, sendo ainda maior se o estrógeno for ministrado por via oral.[16]

■ Estímulo do endométrio

A administração de estrógeno isoladamente induz estímulo do endométrio, aumentando risco de hiperplasia e câncer endometrial. As mulheres com útero devem obrigatoriamente receber a associação com progestógeno. O regime contínuo da combinação estrógeno–progestógeno confere proteção endometrial.[1-4,8,17]

■ Câncer de mama

O grau de associação entre o CM e a THM permanece controverso.[8,18] Entretanto, os únicos dados considerados como grau de evidência A são o aumento da porcentagem de densidade mamária (PDM) pela administração de estrógeno isolado ou associado à progesterona e redução no risco de CM pelo uso de raloxifeno.[8] O *International Breast Cancer Intervention Study* (IBIS) mostrou uma redução de 13,7% na PDM com o uso do modulador seletivo do receptor de

estrogênio (SERM) tamoxifeno, comparado a 7,3% no grupo placebo durante 4 anos e meio de acompanhamento.[19] Nas mulheres que apresentaram uma redução de 10% ou mais da PDM, o risco de CM foi reduzido em 52% comparado ao grupo placebo ($p < 0,01$).[19]

A PDM é um forte fator de risco para a neoplasia de mama e é influenciada por alguns tipos de THM. A associação de estrógeno e progesterona aumenta a PDM em 3 a 5%, aumento significativamente maior do que o observado com placebo e estrógeno isoladamente.[19] Dados do Estudo das Enfermeiras (*Nurse's Study*)[18] e do WHI (*Women Health Initiative*)[20] sugerem que a administração exclusiva de estrógeno por longo período (15 e 7 anos, respectivamente) não aumentou o risco de CM em mulheres americanas (Figura 53.2). Em contrapartida, pelo WHI a THM combinada promoveu um aumento de 26% da incidência de CM após 5 anos de uso.[20] Uma outra observação é que o uso de estrógeno isolado por menos de 5 anos pode reduzir o risco de CM em pacientes que iniciaram a reposição muitos anos após a menopausa, fenômeno denominado *gap time*. Dados oriundos do estudo SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) mostraram que mulheres com idade entre 50 e 54 anos tinham chances de 13/1.000 de desenvolver CM após 5 anos de menopausa. Em contraste, esse risco foi de apenas 2,59/1.000 naquelas que iniciaram a estrogenoterapia antes de completarem 5 anos da menopausa.[21] Uma possível explicação para esse fato seria a apoptose induzida pelo estrógeno. As células mamárias cancerígenas em privação estrogênica por longo tempo em meio de cultura (mimetizando o *gap time*) se adaptariam e se tornariam sensíveis aos efeitos pró-aptóticos do estradiol. Em mulheres, esse efeito pró-aptótico paradoxal poderia encolher o tamanho de tumores ocultos preexistentes e reduzir a taxa de detecção clínica tardia dos cânceres.[21] Não existem dados suficientes para avaliar as possíveis diferenças na incidência do CM quando são empregados diferentes tipos e vias de administração de estrogênio, progesterona natural, progestógenos e androgênios.[4,8] No entanto, existem evidências de que pacientes que fazem uso diário de progestógeno têm risco significativamente maior do que aquelas em uso intermitente do hormônio.[22] Da mesma forma, no estudo *Breast Cancer: Epidemiological Study on Environment in Côte d'Or and Ille-et-Vilaine* (CECILE),[23] aumento do risco para câncer de mama apenas foi observado com o uso de progestógenos sintéticos, e a progesterona natural micronizada (PNM) aparentemente teve um efeito protetor (*odds ratio* ajustada de 0,79 com a PNM).[23]

Conclusões com grau de evidência B

■ *Distúrbios metabólicos*

A prevalência de obesidade é maior na mulher na pós-menopausa do que na pré-menopausa. Embora a menopausa *per se* não esteja associada a ganho de peso, ela acarreta um aumento da gordura corporal e da adiposidade visceral.[2] A gordura abdominal e o declínio do estrógeno estão relacionados com várias alterações metabólicas, como resistência à insulina, dislipidemia e propensão para desenvolver o diabetes melito (DM) tipo 2 (DM2). Uma alteração na secreção de adipocinas resulta em inflamação crônica e suas consequências metabólicas.[2,8,24] Alguns estudos clínicos e estudos observacionais relataram que a THM reduziria em 14 a 19% a prevalência de DM2, efeito que se perderia após a descontinuação da terapia. No entanto, não tem sido demonstrado qualquer efeito ou melhora da terapia no controle glicêmico de mulheres diabéticas.[6]

■ *Doença cardiovascular*

A menopausa pode ser considerada fator de risco para a doença arterial coronariana (DAC) em mulheres, devido a efeitos potenciais da senescência ovariana em função cardíaca, pressão arterial e alguns parâmetros metabólicos, como tolerância à glicose e perfil lipídico.[1,8] O hipoestrogenismo da menopausa ativa o sistema renina–angiotensina, estimula a produção de endotelina, um potente vasoconstritor, e favorece a diminuição do óxido nítrico, um potente mediador da vasodilatação. Todos esses fatores podem contribuir para o processo aterosclerótico.[24]

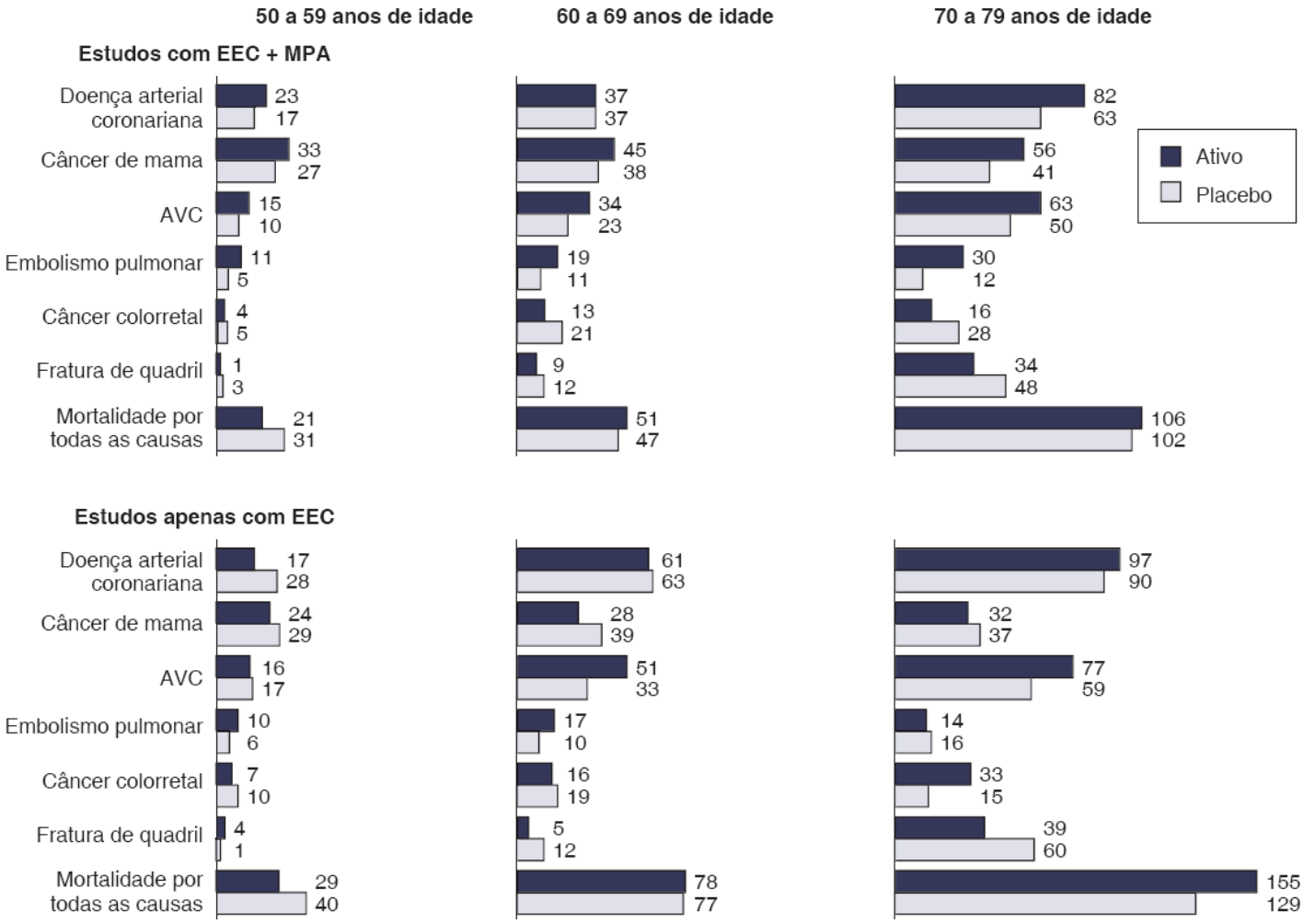


Figura 53.2 Dados dos estudos Women's Health Initiative: riscos absolutos (casos por 10.000 pessoas/ano) por grupo etário para desfechos nas fases de intervenção estrogênio–progestógeno ou somente estrogênio. EEC: estrógenos equinos conjugados; MPA: acetato de medroxiprogesterona; AVC: acidente vascular cerebral. (Adaptada de Manson et al., 2013.)[20]

O risco de acidente vascular cerebral (AVC) duplica durante a primeira década após a menopausa e, em última análise, excede o dos homens mais velhos. Esses eventos vasculares tendem, no entanto, a ter prognóstico mais grave em mulheres.[24,25] Menopausa precoce e insuficiência ovariana primária estão associadas a aumento do risco de DAC, AVC e mortalidade.[24,25]

No entanto, o estudo WHI ganhou notoriedade por demonstrar elevação do risco de DAC e AVC no grupo de mulheres em terapia combinada, quando comparado ao placebo.[20] Por outro lado, análises *post hoc* não evidenciaram aumento de risco naquelas mulheres que iniciaram a THM antes dos 60 anos de idade ou nos primeiros 10 anos após o início da menopausa, talvez por esse grupo de mulheres apresentar menos aterosclerose basal.[6,12] Todavia, mesmo nestes casos, o risco individual de doença cardiovascular deve ser considerado no momento de se indicar a THM, embora pontos de corte específicos de risco para se contraindicar a reposição não estejam ainda validados. Da mesma forma, não se tem evidência se o risco da THM seria maior em mulheres diabéticas. De todo modo, recomenda-se que, caso seja indicada a THM em pacientes com diabetes ou risco cardiovascular elevado, ela deverá ser feita com cautela e que seja dada preferência às preparações transdérmicas.[6]

O receio de ganhar peso com a reposição hormonal constitui uma das maiores causas de má adesão e abandono da THM. Entretanto, a maioria dos estudos mostra o contrário: as usuárias ganham menos peso e gordura corporal que as não usuárias.[4] O Instituto Cochrane, em revisão sistemática em 2002 e atualizada em 2010, envolvendo 90 estudos, concluiu que não existem evidências de que a THM com estrógeno isolado ou combinado com um progestógeno acarrete modificação no peso corporal, indicando que esses esquemas terapêuticos não induzem aumento de peso extra em comparação ao adquirido na menopausa.[26]

REPOSIÇÃO HORMONAL E MORTALIDADE

Embora seja consenso o aumento da ocorrência dos fenômenos tromboembólicos e da incidência do câncer de mama, nas usuárias da reposição estrogênica, conforme as considerações descritas, também é consensual que a estrogenoterapia iniciada na perimenopausa, no grupo-alvo de mulheres entre 50 e 59 anos de idade, associa-se a uma redução de 40% na mortalidade dessas mulheres.[8] Previamente aos estudos *Heart and Estrogen/Progestin Study* (HERS) e *Women Health Initiative* (WHI), estudos epidemiológicos haviam demonstrado redução na mortalidade em mulheres sob estrogenoterapia, quando comparadas com menopausadas sem THM.[4] Entretanto, a melhor evidência do efeito da THM na mortalidade é proveniente de metanálise que reuniu 19 estudos randomizados, controlados e duplos-cegos, envolvendo 16.000 mulheres com idade média de 55 anos. Nessa metanálise, observou-se uma redução da mortalidade em termos absolutos de 84% nas pacientes tratadas; isto é, 1 em cada 119 mulheres tratadas com THM em 5 anos não morreu, em comparação às não tratadas.[27]

REPOSIÇÃO DE ESTRÓGENO

Vias de administração e doses recomendadas

Tanto a via oral quanto a transdérmica promovem alívio dos sintomas e aumento de massa óssea; entretanto, a via oral pode aumentar o risco de tromboembolismo venoso, se comparada à via transdérmica ou percutânea.[1,24]

O estradiol e o progestógeno, quando administrados por via não oral, impedem o metabolismo de primeira passagem pelo fígado e, assim, têm menor potencial para estímulo das proteínas hepáticas (p. ex., o angiotensinogênio) e dos fatores de coagulação (p. ex., a antitrombina III), o que pode ser mais favorável em termos de risco cardiovascular e fenômenos tromboembólicos. O risco de tromboembolismo venoso mostrou-se menor, quando usado o estradiol por via transdérmica em comparação com o estradiol por via oral. Entretanto, não foi confirmado se essa redução no risco deveu-se ao impacto diferencial do estradiol nos fatores de coagulação sintetizados no fígado. Por outro lado, a administração por via oral acarreta maior impacto na redução dos níveis do LDL-colesterol (LDL-c), o que é uma vantagem para a mulher com hipercolesterolemia e triglicerídeos (TG) normais, haja vista que estes últimos podem elevar-se com a medicação.

A primeira passagem uterina da administração vaginal de progestógenos acarreta concentrações locais adequadas e boa proteção endometrial, com níveis sistêmicos do progestógeno muito baixos. O uso não oral do estradiol, combinado ao progestógeno intrauterino, pode melhorar a adesão e minimizar os riscos da THM. Entretanto, ainda são necessários estudos de boa qualidade para confirmar essa hipótese. Uso vaginal de estradiol é preferencial no tratamento isolado das queixas urogenitais (Quadro 53.1).[4,28,29]

Baixas doses de estradiol isoladamente ou de estradiol associado ao progestógeno são mais bem toleradas e podem apresentar uma relação custo/benefício melhor que a dose padrão. Entretanto, essas mesmas doses e, principalmente, as ultrabaixas ainda não têm o apoio de estudos controlados e prospectivos de boa qualidade (Quadro 53.2).[3,8,24]

Classificação dos estrógenos

Os estrógenos disponíveis para prescrição são classificados em: sintéticos e naturais.

Sintéticos. Os principais são etinilestradiol, mestranol, quinestrol e dietilestilbestrol. Devido ao fato de não serem oxidados pela desidrogenase que oxida o 17β-estradiol, seu efeito no fígado é acentuado, levando à produção de proteínas como a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e o angiotensinogênio, independentemente da via de administração. Por esse motivo, embora exerça efeito no osso, seu uso é restrito aos anticoncepcionais orais.[4,24]

Quadro 53.1 Vias de administração de estrógeno.

Via de administração	Vantagens	Desvantagens
Oral	Mais difundida Custo menor ↑ HDL-c; ↓ LDL-c	↑ Angiotensinogênio ↑ SHBG, TBG, CBG ↑ Triglicerídeos Relação E2/E1 < 1 ↑ Antitrombina III

Não oral	Relação E2/E1 > 1 ↔ Triglicerídeos Evita os efeitos decorrentes da primeira passagem pelo fígado	Custo maior Alergia cutânea local (2 a 24%) Impacto discreto no HDL-c e LDL-c

HDL-c: HDL-colesterol; LDL-c: LDL-colesterol; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; TBG: globulina ligadora da tiroxina; CBG: globulina ligadora do cortisol; E_2: estradiol; E_1: estrona; ↔: efeito neutro. Adaptado de Pardini, 2014;[4] Santen et al., 2010.[8]

Naturais. Atualmente, são recomendados produtos contendo valerianato de estradiol ou estradiol para uso sistêmico. O uso de estrógenos conjugados não é mais recomendado. O estriol não previne a perda de massa óssea e deve ser usado apenas na forma de creme vaginal.[3,4]

Tanto os estrógenos sintéticos como os naturais têm se mostrado úteis na preservação da massa óssea e na melhora da sintomatologia. Entretanto, para a THM, os naturais são mais indicados (Quadro 53.3 e 53.4).[3,4]

REPOSIÇÃO DE PROGESTÓGENO

No início do climatério, irregularidade menstrual observada em algumas mulheres pode ser atribuída à insuficiência lútea presente nesse período e pode ser tratada com a reposição da progesterona por cerca de 10 a 12 dias a cada mês. Entretanto, o tratamento com progestógenos para alívio dos sintomas menopausais, tais como fogachos e atrofia vaginal, ainda é controverso e pouco eficiente.[2-4]

A indicação primária da adição do progestógeno à estrogenoterapia refere-se à proteção endometrial contra hiperplasia e adenocarcinoma, associados à reposição isolada de estrógeno. Nas mulheres com útero ou histerectomia parcial, em que existe resíduo de cavidade endometrial, é obrigatória a associação dos progestógenos sintéticos – as progestinas – ao estrógeno. Esta associação não é recomendada, quando baixas doses de estrógeno são, isoladamente, administradas por via vaginal no tratamento da atrofia vaginal.[28,29] No WHI, observou-se redução de 35% no risco de câncer de endométrio, em relação ao placebo, com a terapia combinada (risco relativo [RR] de 0,65).[20]

Quadro 53.2 Doses de estrógeno usadas em terapia hormonal da menopausa nos EUA e em outros países.

Estradiol (mg) via oral	Estradiol (µg) via transdérmica	EUA	Outros países
2,0	100	Alta	Padrão
1,0	50	Padrão	Baixa
0,5	25	Baixa	Ultrabaixa
0,25	0,014	Ultrabaixa	Microdose

Quadro 53.3 Classificação e apresentação dos estrógenos usados na terapia hormonal da menopausa.

Estrógenos	Apresentação
I – Orais	
Valerianato de estradiol	Comprimidos 1 a 2 mg
Estradiol micronizado	Comprimidos 1 a 2 mg
II – Vaginais	
Estriol	1 mg/g

III – Implante	
Estradiol	25, 50 e 100 mg/*pellet*
IV – Transdérmicos e percutâneos	
Estradiol	25, 50 e 100 µg/adesivo
Estradiol gel	1 mg/dose

Quadro 53.4 Produtos comerciais para terapia hormonal da menopausa (estrógenos).

Produto comercial (fabricante)	Via de administração	Composição	Posologia habitual
Primogyna® (Schering)	Oral	Valerato de estradiol (drágeas 1 e 2 mg)	1 a 2 mg/dia
Estrofem® (Medley), Natifa®(Libbs) etc.	Oral	Estradiol (comprimidos 1 e 2 mg)	1 a 2 mg/dia
Ovestrion® (MSD)	Intravaginal	Estriol (creme vaginal)	Aplicar o conteúdo de 1 aplicador, 1 a 4 vezes/semana
Premarin® (MSD)	Intravaginal	Estrógenos conjugados (creme vaginal)	Aplicar o conteúdo de 1 aplicador, 1 a 4 vezes/semana
Sandrena® Gel (MSD)	Transdérmica	17β-estradiol (sachês 0,5 e 1,0 g)	Aplicar o conteúdo de 1 sachê na face interna das coxas, no abdome ou nas nádegas diariamente, sobre a pele limpa
Oestrogel® (Besins)	Transdérmica	17β-estradiol (gel em embalagem com 80 g; cada dose de gel [1,25 g] liberada pela válvula dosadora contém 0,75 mg do medicamento)	Aplicar 2 doses na face interna das coxas, nos braços, no abdome ou nas nádegas diariamente, sobre a pele limpa
Systen® 25/50/100 (Janssen-Cilag), Estradot® (Novartis)	Transdérmica	17β-estradiol (adesivos transdérmicos 25, 50 e 100 mg)	Substituir o adesivo a cada 3 dias ou 2 vezes/semana

Embora seja obrigatória a promoção de atividade secretória no endométrio previamente estrogenizado para que uma determinada substância possa ser caracterizada como progestógeno, as ações específicas em outros órgãos e tecidos diferem substancialmente entre os diferentes tipos de progestógenos empregados na THM, de acordo com sua estrutura. Eles podem ser derivados das moléculas de progesterona, testosterona ou espironolactona e, em função de suas diferentes origens, apresentam maior ou menor afinidade com os receptores de progesterona, testosterona, estradiol e aldosterona (Quadro 53.5).[28-30]

Várias moléculas novas de progestógenos têm sido sintetizadas nas últimas duas décadas, sendo consideradas de 4ª geração. Incluem-se neste grupo drospirenona, trimegestona, nesterona e acetato de nomegestrol. Somente as duas primeiras estão disponíveis para THM no mercado brasileiro. A segurança e os benefícios da escolha do progestógeno, à semelhança da escolha do estrógeno, baseiam-se na individualização. A drospirenona, por ser um esteroide essencialmente com atividade antimineralocorticoide, é mais indicada para pacientes com predisposição à retenção hídrica. Por seu efeito antiandrogênico, também pode ser uma boa escolha para mulheres hirsutas ou hiperandrogênicas, diferentemente daquelas cuja queixa principal é a redução da libido. Não existe consenso a respeito da melhor via de administração do progestógeno, bem como do tipo ou da dose ideal a ser utilizada para minimizar os efeitos colaterais sem comprometer a proteção endometrial (ver Quadros 53.5 e 53.6).[28-30]

Quadro 53.5 Afinidade dos diferentes progestógenos aos diferentes receptores esteroides.

Composto	Prog	Andro	Antiandro	Glico	Antimineral	Estro
Progesterona	+	–	+	–	+	–
NETA	++	+	–	–	–	±
LNG	+++	++	–	–	±	–
MPA	+++	+	–	+	–	–
TMG	++++	–	+	–	++	–
DGT	+++	–	–	–	–	–
NGA	+++	–	+	–	–	–

Prog: atividade progestacional; andro: atividade androgênica; antiandro: atividade antiandrogênica; glico: atividade glicocorticoide; antimineral: atividade antimineralocorticoide; estro: atividade estrogênica; NETA: acetato de noretindrona; LNG: levonorgestrel; MPA: acetato de medroxiprogesterona; TMG: trimegestona; DGT: didrogesterona; NGA: acetato de nomegestrol. Adaptado de Sitruk-Ware, 2004.[29]

Quando o progestógeno é adicionado à reposição estrogênica, os esquemas podem ser cíclicos ou contínuos (Quadro 53.7). No primeiro tipo de esquema combinado, enquanto o estrógeno é administrado de forma contínua, o progestógeno é utilizado 10 a 12 dias por mês, e, ao final de cada ciclo, ocorre o sangramento. Já no esquema contínuo, ambos são administrados sem interrupção e induzem a amenorreia. O desejo da paciente é o principal fator determinante na escolha do tipo de esquema.[6]

Estudos observacionais têm demonstrado que os riscos de tromboembolismo, CM, dislipidemia e alterações do humor são menos frequentes com a progesterona natural micronizada (PNM) do que com as progestinas.[12,31] Deve ser utilizada nas doses de 100 mg/dia nos esquemas contínuos e 200 mg/dia nos esquemas cíclicos. A PNM é contraindicada em mulheres com alergia a amendoim e deve ser administrada ao se deitar, uma vez que apresenta efeitos hipnóticos.

REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA

A reposição de andrógenos na pós-menopausa ainda permanece um tema bastante controverso, sem indicações bem estabelecidas.[8,32] Na maioria das vezes, a testosterona é prescrita como tratamento para queda da libido, aumento da massa muscular etc. Com o objetivo de resumir evidências atuais a respeito da reposição de testosterona, o Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia (DEFA) da Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEM) publicou um Consenso em 2019.[33] Posteriormente, diversas sociedades médicas internacionais uniram-se para publicar um Consenso Global sobre o mesmo tema.[34] Ambos os consensos concluem que a única evidência para administração de testosterona na mulher é a disfunção sexual com desejo hipoativo (DSDH).[33,34] Reconhecido por mais de 3 décadas, esse distúrbio é definido como deficiência ou ausência de desejo e/ou fantasias sexuais, gerando sofrimento na mulher.[35]O diagnóstico da DSDH não deve ser feito pela dosagem de testosterona sérica e, sim, por meio de uma extensa avaliação clínica e de outros fatores que podem contribuir para essa condição.[35,36] Observa-se um leve declínio dos níveis circulantes de testosterona durante os anos de vida reprodutiva da mulher, mas não existe uma alteração substancial após a menopausa.[3]

Quadro 53.6 Características específicas das novas moléculas de progestógenos.*

Progestógeno	Principal efeito
Dienogeste	Antiandrogênico
Drospirenona	Antimineralocorticoide
Nesterona	Altamente progestacional e antigonadotrófico
Acetato de nomegestrol	Altamente antigonadotrófico
Trimegestona	Altamente progestacional

*Nenhum tem ação androgênica ou estrogênica. Adaptado de Pardini, 2014;[4] Sitruk-Ware, 2004.[29]

Quadro 53.7 Produtos comerciais para terapia de reposição hormonal da menopausa (progestógenos; estrógenos + progestógenos).

Produto comercial (fabricante)	Via de administração	Composição	Posologia habitual
Provera® (Pfizer)	Oral	Acetato de medroxiprogesterona (comp. 2,5, 5 e 10 mg)	Tomar 1 comp./dia (5 mg), durante 12 dias (*esquema sequencial*)
Farlutal® (Pfizer)			Tomar 1 comp./dia (2,5 mg) (*esquema contínuo*)
Duphaston® (Abbott)	Oral	Didrogesterona (comp. 10 mg)	Tomar 1 comp./dia, de maneira contínua
Natifa® Pro (Libbs)	Oral	Estradiol 1 mg + acetato de noretisterona 0,5 mg	Tomar 1 comp./dia
Suprema®(Biolab/Sanus)	Oral	Estradiol 2 mg + acetato de noretisterona 1 mg	Tomar 1 comp./dia
Angeliqv (Bayer Health Care)	Oral	Estradiol (1 mg) + drospirenona (2 mg)	Tomar 1 comp./dia, durante 28 dias
Cliane® (Bayer)	Oral	Estradiol (1 mg) + acetato de noretisterona (2 mg)	Tomar 1 comp./dia, de maneira contínua
Femoston 1/10®(Abbott)	Oral	Estradiol (1 mg) + didrogesterona (10 mg)	Tomar 1 comp./dia, de maneira contínua
Femoston Conti®(Abbott)	Oral	Estradiol (1 mg) + didrogesterona (5 mg)	Tomar 1 comp./dia, de maneira contínua
Totelle® (Wyeth)	Oral	Estradiol (drágea, 1 mg) + trimegestona (drágea, 0,125 mg)	Tomar 1 drágea/dia, de maneira contínua
Totelle Ciclo®(Wyeth)	Oral		

		Estradiol (drágea, 1 mg) + trimegestona (drágea, 0,250 mg)	Tomar estradiol (1 mg/dia) do 1º ao 14º dia; depois, estradiol (1 mg/dia) + trimegestona (do 15º ao 28º dia)
Mirena® (Bayer)	Sistema intrauterino	Levonorgestrel	A liberação inicial de levonorgestrel é de 20 µg/24 h

comp.: comprimido.

Na pós-menopausa, ocorre um hiperandrogenismo relativo, mesmo com níveis absolutos baixos de androgênios.[37] A justificativa para isso é que, nesse período, a queda de estrógenos é de aproximadamente 16 vezes e a dos androgênios é de apenas 2 a 4 vezes. Já em mulheres submetidas à ooforectomia bilateral, os níveis de testosterona total e livre calculada caem significativamente. Outros grupos de mulheres de risco para insuficiência androgênica são aquelas com falência ovariana prematura, em tratamento com antiandrogênios, contraceptivos orais ou terapia hormonal por via oral (que reduzem o hormônio luteinizante [LH] e aumentam a SHBG, diminuindo os androgênios livres), assim como as mulheres com insuficiência adrenal primária ou secundária (nas mulheres, a principal fonte de androgênios são as adrenais).[37]

No mercado brasileiro, ainda não existe testosterona disponível para reposição feminina em nenhuma apresentação, exceto nas formas de gel ou de cremes manipulados. Em geral, a testosterona injetável não é recomendada, devido à natureza farmacológica dessa via acarretar variações importantes nos níveis circulantes desse hormônio.[33] Em baixas doses (1,25 a 2,5 mg), a metiltestosterona tem se mostrado eficiente no alívio dos sintomas menopausais, na massa óssea, na função sexual e em variáveis de qualidade de vida. Entretanto, ela é contraindicada por sua hepatotoxicidade. Undecanoato de testosterona por via oral está disponível na Europa, nos EUA e no Canadá, tendo absorção preferencialmente linfática.[33,34]Os implantes de testosterona são inseridos a cada 4 a 6 meses de intervalo.

O monitoramento da testosterona sérica é fundamental para a segurança da paciente que inicia a THM e seus níveis fisiológicos (70 a 90 ng/d ℓ) jamais devem ser ultrapassados.[35-37] Os adesivos de testosterona ainda não são comercializados para mulheres, mas os estudos que usaram de 150 a 300 mg mostraram resultados satisfatórios.[38] A deidroepiandrosterona (DHEA) micronizada converte-se em testosterona e, embora tenha sido usada em vários estudos na dose de 50 mg/dia por via oral, pode diminuir os níveis de HDL-c e ser hepatotóxica.[39]

HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS

Terapêutica hormonal bioidêntica (THB) refere-se àquela realizada com hormônios produzidos pelos ovários. Todavia, o termo tem sido erroneamente usado para as preparações formuladas em farmácias de manipulação. Não existem respaldos científicos que mostrem maior segurança ou eficácia dos hormônios bioidênticos.[24] Muito pelo contrário, dados dos EUA mostram uma frequente variação, para mais ou para menos, no conteúdo de cápsulas e cremes de estrógenos e progestógenos, em relação à dose prescrita, em produtos de THB não aprovados pela Food and Drug Administration (FDA).[40] Existem, inclusive, relatos de pacientes em uso de THB que desenvolveram hiperplasia ou câncer de endométrio.[41,42] Estima-se que produtos de farmácias de manipulação apresentem probabilidade aproximadamente 10 vezes maior de estarem significativamente diferentes da dose prescrita.[40] Portanto, seu uso não deve ser estimulado.

INÍCIO E TÉRMINO DA THM

Com a finalidade de maximizar a segurança da reposição hormonal, ela deve ser iniciada nas mulheres sintomáticas antes dos 60 anos de idade e/ou com menos de 10 anos de menopausa que não apresentem contraindicações.[8] Acredita-se que a THM melhore e até reverta a disfunção endotelial e a progressão da aterosclerose, quando iniciada precocemente. Entretanto, a THM de início tardio pode tornar lesões ateroscleróticas estabelecidas (mais comuns em mulheres idosas) mais suscetíveis a anormalidades inflamatórias e hemostáticas.[8,10]

As Figuras 53.3 e 53.4 mostram algoritmos que servem como orientação para o início da THM, propostos pela Endocrine Society e pela North American Menopause Society, respectivamente.[2,9]

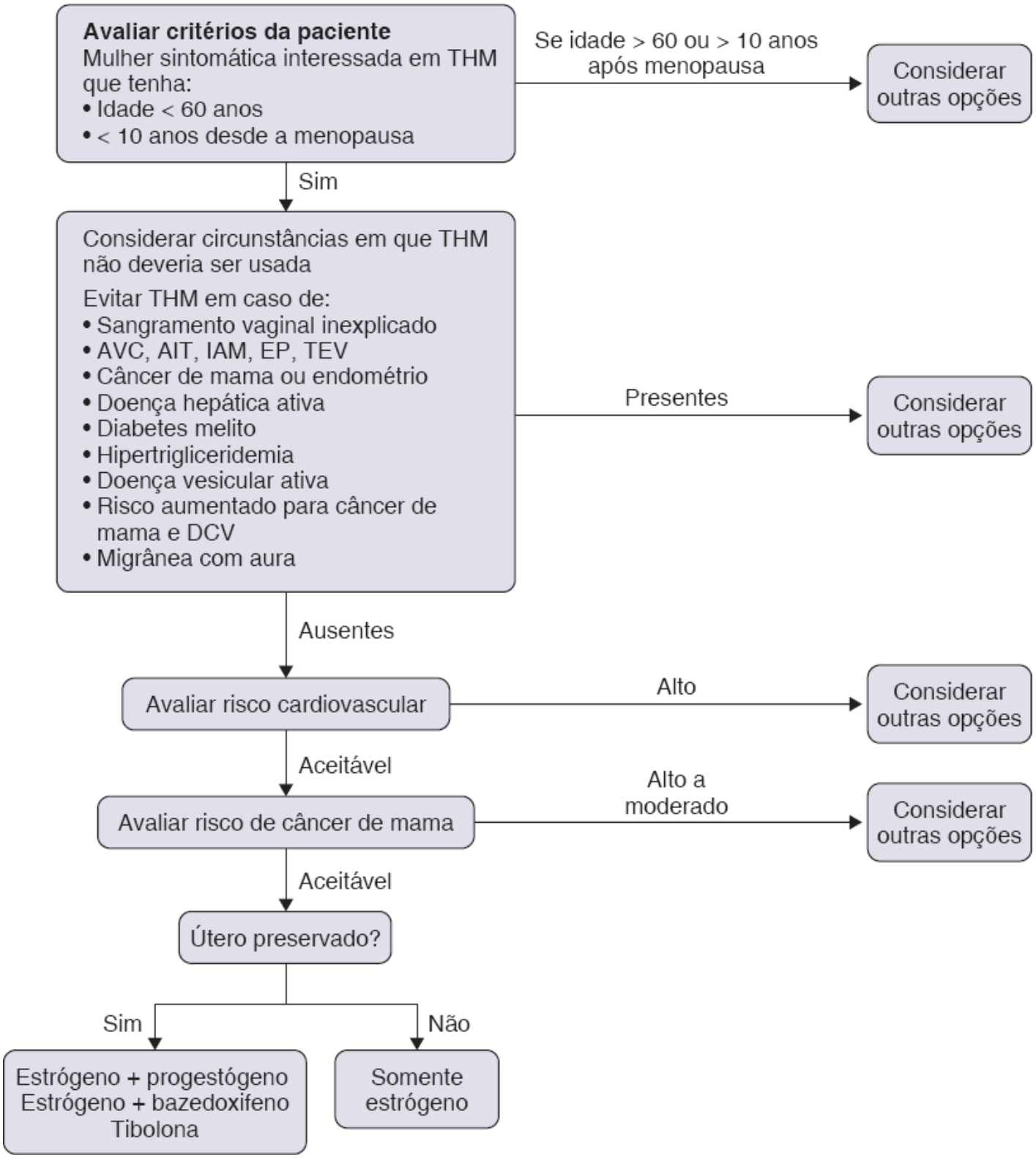


Figura 53.3 Abordagem da paciente com sintomas vasomotores que pretenda usar terapia hormonal da menopausa (THM). Algoritmo proposto pela Endocrine Society. AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; IAM: infarto agudo do miocárdio; EP; embolia pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; DCV: doença cardiovascular. (Adaptada de Stuenkel et al., 2015.)[9]

O tempo ideal de descontinuação da THM ainda permanece contraditório. Cerca de 42% das mulheres na faixa etária de 60 a 65 anos de idade e 20% das mulheres entre 70 e 74 anos de idade ainda referem fogachos, sintoma que acarreta transtornos no sono e decréscimo da qualidade de vida.[8] Estudo sueco recente relatou que 16% de 184 mulheres com idade > 85 anos apresentavam fogachos e cerca de 22% delas ainda usavam algum tipo de reposição hormonal.[43] Na Finlândia e no Canadá, a prevalência de THM em mulheres acima de 75 anos é de 4%.[8] Embora os sintomas vasomotores permaneçam no início e no decorrer da THM por tempo indeterminado, algumas mulheres portadoras de osteoporose ainda preferem manter o estrógeno como tratamento em vez de outras opções.[44] Os fogachos retornam em aproximadamente

50% das mulheres que interrompem a reposição estrogênica, e a proteção contra osteoporose se perde rapidamente com essa interrupção.[24]

A Sociedade Americana de Geriatria posiciona-se contra THM em mulheres acima dos 65 anos de idade. Entretanto, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia e a Sociedade Americana de Menopausa sugerem que a decisão de suspender a THM deve ser absolutamente individualizada, mensurando-se os riscos e benefícios e sempre sob supervisão médica.[24] Além disso, uma vez decidindo-se pela descontinuação, esta deve ser gradual, em um período de 6 meses a 1 ano, visando prevenir o recrudescimento dos sintomas.[12]

Durante o uso da THM, as mulheres devem ser acompanhadas, pelo menos, uma vez ao ano, atentando-se para a melhora dos sintomas climatéricos e para a avaliação ultrassonográfica do endométrio e o correto *screening* para CM.[6]

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS À ESTROGENOTERAPIA SISTÊMICA

Considerando-se as diversas vias, doses e esquemas terapêuticos, as contraindicações absolutas que ainda persistem são: insuficiência hepática aguda ou grave; tromboembolismo agudo; tromboembolismo pulmonar prévio ou trombose idiopática; porfiria cutânea tardia; sangramento vaginal não diagnosticado; deficiência das proteínas C, S ou antitrombina; história prévia de infarto agudo do miocárdio e/ou AVC; CM ou de endométrio atual ou pregresso.[3-6]

Em algumas situações específicas, embora a THM não seja contraindicada de forma absoluta, sugere-se agir com precaução nessa indicação, evitando-se a reposição estrogênica, se possível. Entre estas situações, destacam-se: DM, endometriose prévia, meningioma benigno, hipertrigliceridemia (TG > 400 mg/dℓ), migrânea com aura e colelitíase. Nestas últimas três condições, não se deve utilizar a via oral, mas outras vias de administração podem ser consideradas.[6,12]

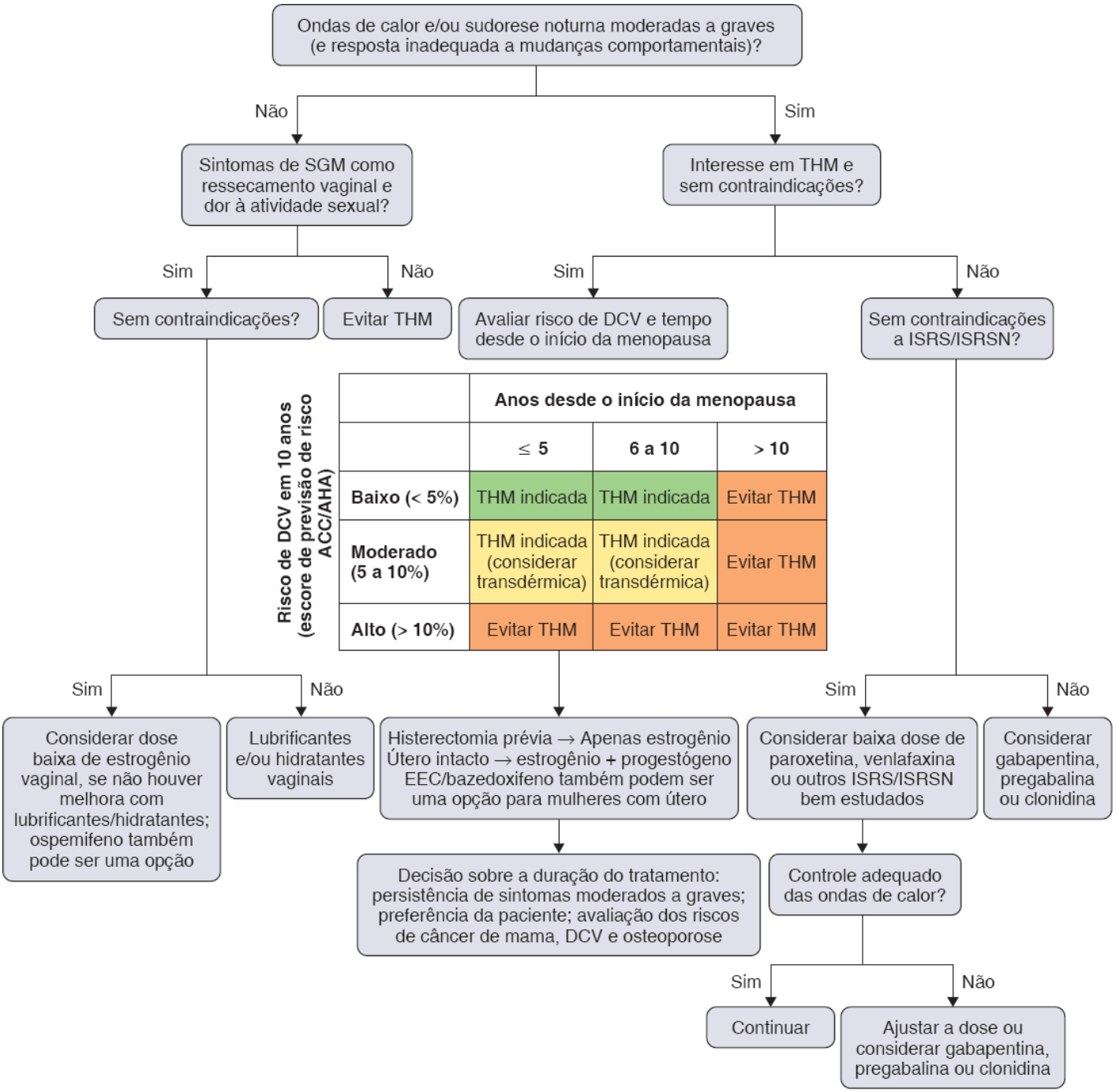


Figura 53.4 Abordagem da paciente com sintomas vasomotores que pretenda iniciar a terapia hormonal da menopausa (THM). Algoritmo proposto pela North American Menopause Society. SGM: síndrome geniturinária da menopausa; DCV: doença cardiovascular; EEC: estrógenos equinos conjugados; ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; ISRSN: inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina. (Adaptada de Stuenkel et al., 2015.)[9]

OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Tibolona

A tibolona está aprovada no tratamento dos sintomas da síndrome climatérica em países europeus e no Brasil, mas não no Canadá e nos EUA. Este fármaco é metabolizado em compostos com atividade estrogênica (3α e 3β) que, por sua vez, são convertidos no isômero Δ4, o qual tem afinidade com os receptores de progesterona e androgênio.[45] A tibolona também diminui os níveis circulantes de SHBG, o que aumenta a testosterona livre e contribui para a androgenicidade do fármaco. Na dose de 1,25 ou 2,5 mg/dia, ela alivia os sintomas vasomotores, melhora a atrofia urogenital, previne a perda de massa óssea e promove aumento da densidade óssea. Devido a seu perfil androgênico, tibolona pode melhorar a libido, elevar os níveis séricos do LDL-c e reduzir o HDL-c. Prescreve-se a tibolona de forma contínua, induzindo atrofia endometrial, com consequente amenorreia.[45,46]

Em alguns estudos, seu uso foi relacionado a maior risco para CM.[10] Por isso, tibolona é contraindicada para mulheres com história dessa neoplasia.[10] No estudo LIFT,[47] o uso de tibolona (1,25 mg/dia) em mulheres idosas (60 a 85

anos) com osteoporose resultou em significativa redução no risco para fraturas vertebrais e não vertebrais, CM invasivo e câncer de cólon.[47] No entanto, em comparação ao placebo, o grupo da tibolona apresentou aumento no risco para AVC (RR de 2,19), o que motivou a interrupção do estudo.[47] Outros inconvenientes da tibolona são aumento de peso e dislipidemia.[45]

Complexo seletivo do receptor estrogênico

O complexo seletivo do receptor estrogênico (TSEC; do inglês, *tissue selective estrogen complex*), aprovado na Europa e nos EUA, consiste em uma apresentação por via oral que associa os estrógenos equinos conjugados (EEC) com o SERM bazedoxifeno (BZA).[48] O componente do SERM visa minimizar os efeitos adversos do estrógeno na mama e no endométrio, enquanto manteria seus benefícios nos sintomas menopausais. O BZA foi escolhido como SERM em função de sua segurança na mama e no endométrio, bem como porque, em estudos pré-clínicos, mostrou ter efeitos favoráveis em massa óssea, atividade vasomotora e metabolismo lipídico.[48]

A associação EEC 0,45 mg/BZA 20 mg (Duavive®), na dose de 1 comprimido diário, foi aprovada na União Europeia para tratamento de mulheres sintomáticas na pós-menopausa com útero, nas quais os esquemas contendo progestógenos não sejam bem tolerados. Esta associação também foi aprovada nos EUA (Duavee®) para tratamento de sintomas vasomotores moderados e prevenção da osteoporose pós-menopausa.[48]

A segurança e a eficácia do TSEC foram apoiadas por um estudo randomizado e controlado por placebo, denominado SMART (*Selective Estrogens, Menopause and Response to Therapy*). Esse estudo demonstrou diminuição significativa dos fogachos em relação ao placebo ($p < 0,001$). Reduziu a atrofia vaginal comparado à situação basal, mas sem significância quando comparado ao grupo placebo.[49] A adição do BZA ao EEC reduz o risco de hiperplasia endometrial verificada durante a estrogenoterapia isolada. Embora o EEC e o BZA, individualmente, estejam associados ao aumento de fenômenos tromboembólicos, a associação não acarretou risco adicional. Em resumo, a associação EEC/BZA pode ser uma alternativa para mulheres não histerectomizadas na pós-menopausa intolerantes às formulações contendo progestógenos.[48,49]

Ospemifeno

O ospemifeno é um SERM que na dose de 60 mg/dia, por via oral, provoca modificações benéficas no epitélio vaginal, de forma que a dispareunia grave associada à atrofia vaginal é sua principal indicação e pode ser uma opção para aquelas mulheres que preferem medicação por via oral.[12] Seu uso, no entanto, pode estar associado à piora dos sintomas vasomotores (seu principal efeito colateral) e é contraindicado para mulheres com CM ou outro tipo de câncer estrógeno-dependente, por falta de estudos de segurança neste grupo.[6,12] Deve também ser evitado nas pacientes com risco elevado de fenômenos tromboembólicos, uma vez que ele aumenta esse risco.[12]

Opções terapêuticas não hormonais para os sintomas vasomotores

Para mulheres muito sintomáticas e com contraindicação absoluta ou recusa à reposição estrogênica, várias alternativas terapêuticas têm sido propostas, conforme mostrado no Quadro 53.8. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN), como a venlafaxina, estão entre os fármacos mais prescritos. Os gabapentinoides (p. ex., gabapentina e pregabalina) podem também ser úteis. Limita-se o uso da clonidina em virtude de seus efeitos colaterais.[1,9,50]

Quadro 53.8 Tratamento não hormonal dos fogachos causados pela menopausa.

- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
  - Paroxetina
  - Citalopram
  - Escitalopram
- Inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina
  - Venlafaxina
  - Desvenlafaxina

- Duloxetina
- Gabapentinoides
  - Gabapentina
  - Pregabalina
- Fitoestrogênios
- Anti-hipertensivos
  - Clonidina
- Acupuntura
- Hipnose

Adaptado de Stuenkel et al., 2015.[9]

Estudos controlados com placebo ou *head-to-head* mostraram resultados semelhantes na redução dos fogachos com estradiol na dose de 0,5 mg/dia e venlafaxina 75 mg/dia.[50]

A paroxetina, na dose de 7,5 mg/dia, é o único tratamento não hormonal aprovado pela FDA. Entretanto, convém salientar, que é um medicamento que inibe o citocromo CYP2D6, o que acarreta diminuição na conversão do tamoxifeno em seu metabólito ativo (endoxifeno), podendo aumentar a recorrência do CM. É, pois, contraindicada para mulheres com CM em uso de tamoxifeno. Nesta situação, a melhor opção para alívio dos sintomas vasomotores é a venlafaxina, por ter interferência mínima com o CYP2D6.[50,51]

A American Cancer Society (ACS) e a American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendam a prescrição de ISRS e ISRSN para alívio de sintomas vasomotores em sobreviventes de CM.[51] Entre ISRS e ISRSN, paroxetina, citalopram e escitalopram possuem os melhores perfis de segurança.[52] Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados são náuseas, astenia, tontura, xerostomia, constipação intestinal e disfunção sexual.[52] ISRSN podem aumentar a pressão sanguínea; portanto, essa variável deve ser monitorada em todos os pacientes.[52] A maioria dos estudos têm focado na venlafaxina. Em um desses estudos, as pacientes foram randomizadas para placebo e venlafaxina em doses de 37,5, 75 e 150 mg/dia. Após 4 semanas de tratamento, a redução na gravidade dos sintomas nos 4 grupos foi, respectivamente, 27%, 37%, 61% e 61%.[53]

Os estudos são inconsistentes ou controversos sobre alívio dos fogachos por meio de ioga, hipnose, acupuntura e perda de peso. O mesmo se aplica às isoflavonas e existe preocupação em relação a seu efeito estrogênico na mama.[1,8-10,50]

Outras opções sugeridas de tratamento, as quais, em estudos controlados, não se mostraram superiores ao placebo no controle dos sintomas vasomotores incluem: fluoxetina, sertralina, vitamina E, ácidos ômega-3, fitoestrógenos, ginseng, maca peruana *dong quai*, *black cohosh*, óleo de prímula, *red clover* etc.[1,8-10,50]

PERSPECTIVAS FUTURAS

Um dos maiores obstáculos no tratamento dos sintomas menopausais corresponde à falta de conhecimento sobre alguns aspectos importantes deste período. Não se conhece ainda, por exemplo, o mecanismo fisiopatológico completo responsável pelos sintomas vasomotores. Da mesma forma, muitas questões relacionadas à THM ainda carecem de dados estatísticos consistentes para guiar seu uso. Evidências, por exemplo, sobre os riscos e benefícios a longo prazo das preparações de THM, além daquelas usadas no WHI, ainda são necessárias para orientar melhor a prática clínica. Da mesma forma, ainda não está claro se a via transdérmica é superior à via oral, especialmente no que diz respeito ao risco de fenômenos tromboembólicos.

Também se espera que novas terapias não hormonais estejam disponíveis no futuro. Entre elas, já existem algumas medicações e procedimentos em estudo para o tratamento dos sintomas vasomotores, como: oxibutinina (uma substância anticolinérgica), antagonistas do receptor da neuroquinina 3, estetrol (E4, um estrógeno natural) e o bloqueio do gânglio estrelado (espinha cervical anterior entre C6-T2).[12] Para os sintomas geniturinários, o uso de laserterapia intravaginal está sendo estudado.[12]

Resumo

A terapia hormonal na menopausa (THM) continua sendo a mais efetiva terapêutica para os sintomas menopausais. Sua segurança depende de boa indicação, monitoramento e individualização. Os benefícios podem exceder os riscos, quando iniciada antes dos 60 anos de idade e com menos de 10 anos de menopausa. Mulheres acima dos 60 anos de idade, em geral, não devem iniciar a THM. Os consensos atuais são unânimes ao relatar que os benefícios da THM são máximos quando ela é iniciada na perimenopausa. Seu grupo-alvo são, pois, mulheres entre 50 e 59 anos de idade. A reposição deve ser individualizada e basear-se em dados clínicos, sempre se levando em conta as preferências da paciente. Todas as mulheres candidatas à THM devem ser amplamente avaliadas quanto aos riscos de doença cardiovascular, tromboembolismo e câncer de mama (CM). O risco de CM é maior com a terapia estroprogestogênica do que com a estrogenoterapia isolada. De acordo com estudos observacionais, ele é também maior com progestógenos sintéticos (inclusive, tibolona) do que com a progesterona natural. A escolha da via, da dose e da composição da THM dependerá sempre das considerações sobre risco/benefício. A THM é a abordagem mais eficaz no alívio dos sintomas vasomotores. Alternativas não hormonais incluem o uso de alguns antidepressivos (p. ex., fluoxetina, paroxetina, escitalopram e venlafaxina) e gabapentina, entre outras. Baixas doses de estrógeno vaginal podem ser terapia efetiva para a síndrome geniturinária da menopausa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinkerton JV. Hormone therapy for menopausal women. N Engl J Med. 2020; 382:446-55.
2. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2017; 24:728-53.
3. Zain A, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. Fertil Steril. 2014; 101:905-15.
4. Pardini DP. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58:172-81.
5. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric. 2001; 4:267-72.
6. Harlow S, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1159-68.
7. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond: position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. Maturitas. 2005; 51:15-20.
8. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(Suppl 1):S1-66.
9. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3975-4011.
10. Pompei L et al. Consenso Brasileiro de Terapia Hormonal na Menopausa. São Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica; 2018.
11. He C, Kraft P, Chen C et al. Genome-wide association studies identify *loci* associated with age at menarche and age at natural menopause. Nat Genet. 2009; 41:724-8.
12. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. Menopause. 2014; 21:1063-8.
13. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2013; 20:888-902.
14. Palacios S, Nappi RE, Shapiro M et al. Menopause. 2019; 26:919-28.
15. Marsden J; British Menopause Society. British Menopause Society consensus statement: The risks and benefits of HRT before and after a breast cancer diagnosis. Post Reprod Health. 2019; 25:33-7.
16. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2019; 364:k4810.
17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice R et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288:321-33.
18. Rice MS, Heather Eliassen A, Hankinson SE et al. Breast cancer research in the Nurses' Health Studies: exposures across the life course. Am J Public Health. 2016; 106:1592-8.
19. Cuzick J, Warwick J, Piney E et al. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2004; 96:621-8.
20. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013; 310:1353-68.
21. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362:419-27.

22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019; 394:1159-68.
23. Stute P. Is breast cancer risk the same for all progestogens? Arch Gynecol Obstet. 2014; 290:207-9.
24. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M et al. Menopause. Nat Rev Dis Primer. 2015; 1:15004. Disponível em: www.nature.com/nrdp.
25. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ et al. Prevention of diseases after menopause. Climacteric. 2014; 17:540-56.
26. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen ando progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2):CD0017018.
27. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3):CD004143.
28. Salperter SR, Cheng J, Thabane L et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. Am J Med. 2009; 122:1016-22.
29. Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. Drugs Aging. 2004; 21:865-83.
30. Spark MJ, Willis J. Systematic review of progesterone use by midlife and menopausal women. Maturitas. 2012; 72:192-202.
31. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R et al. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005; 96:95-108.
32. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. Med Clin North Am. 2015; 99:521-34.
33. Weiss RV, Hohl A, Athayde A et al. Testosterone therapy for women with low sexual desire: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:190-8.
34. Davis SR, Baber R, Panay N et al. Global Consensus Position Statement on the use of testosterone therapy for women. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:4660-6.
35. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH et al. Hypoactive sexual desire disorder: International Society for the study of women's sexual health (ISSWSH) expert consensus panel review. Mayo Clin Proc. 2017; 92:114-28.
36. Kingsberg S, Faubion S. Clinical management of hypoactive sexual desire disorder. Menopause. 2018; 26:217-9.
37. Bell JR, Davison SL, Papalia MA et al. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk prolile in women across the adult life span. Menopause. 2007; 14:630-8.
38. Pluchino N, Carmignani A, Cubeddu A et al. Androgen therapy in women: for whom and when. Arch Gynecol Obstet. 2013; 288:731-7. Erratum in: Arch Gynecol Obstet. 2013; 288:1427.
39. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1642-53.
40. Stanczyk FZ, Niu C, Azen C et al. Determination of estradiol and progesterone content in capsules and creams from compounding pharmacies. Menopause. 2019; 26:966-71.
41. Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with "bioidentical" hormone replacement therapy. Med J Aust. 2007; 187:244-5.
42. Dezman VL, Gersak MZ, Gersak K. Two case of atypical endometrial hyperplasia associated with "bioidentical" hormone replacement therapy: IGCS-0084 Uterine Cancer, including Sarcoma. Int J Gynecol Cancer. 2015; 25(Suppl 1):71.
43. Järvstråt L, Spetz Holm AC, Lindh-Åstrand L et al. Use of hormone therapy in Swedish women aged 80 years or older. Menopause. 2015; 22:275-8.
44. Hall E, Frey BN, Soares CN. Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms. Drugs. 2011; 71:287-304.
45. Formoso G et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2:CD008536.
46. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. Maturitas. 1998; 30:295-305.
47. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med. 2008; 359:697-708.
48. Pickar JH, Boucher M, Morgenstern D. Tissue selective estrogen complex (TSEC): a review. Menopause. 2018; 25:1033-104.
49. Archer DF, Freeman EW, Komm BS et al. Symptoms in the selective estrogens, menopause, and response to therapy trials. J Womens Health (Larchmt). 2016; 25:1102-11.
50. Biglia N, Bounous VE, Francesco De Seta F et al. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. Ecancermedicalscience. 2019; 13:909.
51. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. J Clin Oncol. 2016; 34:611-35.
52. Handley AP, Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. J Am Assoc Nurse Pract. 2015; 27:54-61.
53. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2000; 356:2059-63.

54

Contracepção Feminina

Ruth Clapauch • Ciciliana Maíla Zilio Rech • Larissa Garcia Gomes

INTRODUÇÃO

O controle e o planejamento reprodutivo por meio da contracepção significaram um grande passo para a liberdade feminina, já que possibilitaram a escolha de ter ou não ter filhos e o momento mais adequado para tal. Essa liberdade promoveu maior participação das mulheres no mercado de trabalho e mudança profunda na organização da nossa sociedade. Com o planejamento, também foram possíveis a redução no número de gestações e o maior espaçamento entre elas, reduzindo as morbimortalidades materna e neonatal.[1]

Desde os primórdios, a humanidade busca formas de evitar gestações não planejadas. Dos métodos com eficácia comprovada, os preservativos foram, no século XVIII, os primeiros dispositivos não hormonais a serem desenvolvidos. O contraceptivo hormonal oral foi sintetizado em laboratório apenas em 1950, sendo liberado para a população dez anos depois. Nos últimos 60 anos, o desenvolvimento das técnicas contraceptivas avançou significativamente para aumentar sua efetividade, tolerabilidade e segurança. Redução de dose do estrógeno e progestógeno, criação de progestógenos com menor impacto metabólico, desenvolvimento de progestógenos isolados, uso de estrógeno natural na pílula combinada, transição do dispositivo intrauterino (DIU) inerte para o de cobre ou com levonorgestrel (LNG), introdução do preservativo feminino e utilização de outras vias (implante, vaginal, adesivo) foram alguns destes avanços. Mesmo com o surgimento de métodos cada vez mais eficazes e com menos efeitos adversos e apesar da popularização e do constante trabalho educacional, ainda existem muitas mulheres que não conseguem evitar uma gravidez não planejada.[2]

Neste capítulo, objetiva-se fazer uma revisão em contracepção hormonal feminina, para que os profissionais de saúde estejam aptos para orientar suas pacientes com informações precisas e adequadas, e de acordo com as evidências mais atuais.

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

Existe uma grande variedade de métodos contraceptivos, tanto hormonais quanto não hormonais, transitórios e definitivos, e sua escolha deve levar em consideração segurança, eficácia, disponibilidade e tolerabilidade. Desta forma, ao se prescrever um método contraceptivo, devem-se revisar toda a história clínica, doenças concomitantes e o risco de gravidez dessa mulher. A proteção simultânea que os métodos de barreira proporcionam contra contaminação pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e por outras infecções sexualmente transmissíveis (IST) também deve ser levada em consideração.[2]

Os contraceptivos são classificados em não hormonais e hormonais.

Contraceptivos hormonais

Os contraceptivos hormonais podem ser classificados conforme sua composição (Quadro 54.1) e sua via de administração (Quadro 54.2). A composição refere-se ao progestógeno isolado ou associado ao estrógeno (combinado). Já a via de

administração compreende o meio de utilização do fármaco por via oral ou não oral (transdérmica, vaginal, intramuscular, intrauterina e subdérmica).[3]

Quadro 54.1 Caracterização dos contraceptivos hormonais quanto à sua composição.

Estrógeno associado ao progestógeno	Progestógeno isolado
• Oral	• Oral
• Injetável mensal	• Injetável trimestral (MPA)
• Anel vaginal	• SIU-LNG
• Adesivo	• Implante liberador de ENG

MPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; ENG: etonogestrel. Adaptado de Vieira, 2016.[3]

Quadro 54.2 Classificação dos contraceptivos hormonais quanto à via de administração.

Métodos orais	Métodos não orais
• Oral combinado	• Injetável trimestral (MPA)
• Oral de progestógeno isolado	• Injetável mensal
	• Anel vaginal SIU-LNG
	• Implante liberador de ENG

MPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; ENG: etonogestrel. Adaptado de Vieira, 2016.[3]

Os contraceptivos hormonais consistem em preparações geralmente sintéticas de estrógenos e/ou progestógenos, disponíveis em diversas formas de liberação, como pílulas hormonais orais, combinadas ou de progestógeno isolado, injeções de liberação prolongada, dispositivos intrauterinos e intravaginais, adesivos e implantes (ver Quadro 54.1).[2-4]

■ *Contraceptivos orais combinados*

Trata-se do método mais utilizado no mundo todo e consiste na administração de um estrógeno e um progestógeno. Os contraceptivos orais combinados (COC) podem também ser classificados em gerações, na dependência da dose do estrogênio, de sua composição e da época de sua introdução no mercado norte-americano (Quadro 54.3).[3] Os COC podem ainda ser categorizados como monofásicos (mesma dose de estrógeno e progestógeno em todos os comprimidos da cartela), bifásicos (2 doses diferentes de estrógeno e progestógeno), trifásicos (3 doses diferentes) e quadrifásicos (4 doses diferentes).[3] A separação em fases tem como principal objetivo o controle do ciclo em mulheres que sangram durante o uso de COC monofásicos, os quais são os mais prescritos na prática clínica diária.[3]

O etinilestradiol (EE) é o estrógeno mais comumente utilizado nos COC e tem meia-vida mais prolongada e maior potência do que o do estradiol, principalmente na indução de proteínas hepáticas sensíveis ao estrógeno. Inicialmente, ele foi empregado em doses elevadas (≥ 50 µg/dia), mas atualmente seu uso é recomendado em menores doses, variando entre 30 e 15 µg/dia (Quadro 54.4).[3,4] Novas formulações de COC com estrógenos naturais, valerato de estradiol e 17β-estradiol, foram mais recentemente comercializadas. Essas formulações exercem menor indução de proteínas hepáticas,[5] mas ainda não há estudos que confirmem menores riscos de fenômenos tromboembólicos e de complicações cardiovasculares com as mesmas.[3]

Com relação aos progestógenos, aqueles derivados do anel 19-nortestosterona, principalmente os mais antigos, classificados em 1ª e 2ª gerações, estão mais associados a efeitos androgênicos indesejáveis como acne, oleosidade facial e diminuição do HDL-colesterol. Os progestógenos derivados da estrutura da progesterona e da espironolactona apresentam menor ação androgênica (Figura 54.1).[6]

■ *Contraceptivos de progestógenos isolados*

Estes contraceptivos apresentam apenas o progestógeno na sua formulação, que deve ser usado de forma contínua, sem pausa, no mesmo horário. Também denominados pílulas de progestógenos (PP) ou minipílulas, estão particularmente indicados no período pós-parto e durante a amamentação.[7-9] São também uma boa opção para mulheres com contraindicação para o uso dos estrógenos.[10]

Quadro 54.3 Classificação dos contraceptivos orais combinados (COC) de acordo com a geração.

Geração	Composição
Primeira	COC com dose de EE ≥ 50 µg associado a um dos progestógenos: noretindrona, noretisterona, linestrenol ou noretinodrel
Segunda	COC com dose de EE < 50 µg associado a um dos progestógenos: levonorgestrel ou norgestrel
Terceira	COC com dose de EE < 50 µg associado a um dos progestógenos: gestodeno, desogestrel ou norgestimato
Sem classificação	COC com dose de EE < 50 µg associado a um dos progestógenos: drospirenona,* clormadinona* e ciproterona. Os COC com estrógeno natural enquadram-se no grupo “sem classificação”

*Alguns autores classificam os COC contendo esses progestógenos como de quarta geração. Adaptado de Vieira, 2016.[3]

Quadro 54.4 Exemplos de contraceptivos orais combinados monofásicos comercializados no Brasil.

Nome comercial	Estrógeno	Dose	Progestógeno	Fabricante
Mirelle®	EE	15 µg	Gestodeno	Bayer
Adoless®	EE	15 µg	Gestodeno	Farmoquímica
Mínima®	EE	15 µg	Gestodeno	Medley
Yaz®	EE	20 µg	Drospirenona	Bayer
Allestra®	EE	20 µg	Gestodeno	Aché
Diminut®	EE	20 µg	Gestodeno	Libbs
Femiane®	EE	20 µg	Gestodeno	Bayer
Harmonet®	EE	20 µg	Gestodeno	Wyeth/Pfizer
Mercilon®	EE	20 µg	Desogestrel	MS&D
Femina®	EE	20 µg	Desogestrel	Aché
Belara®	EE	30 µg	Clormadinona	Grünenthal
Yasmin®	EE	30 µg	Drospirenona	Bayer
Minulet®	EE	30 µg	Gestodeno	Wyeth/Pfizer
Tâmisa®	EE	20 µg	Gestodeno	Eurofarma
Tâmisa 15®	EE	15 µg	Gestodeno	Eurofarma

Ciclo 21®	EE	30 µg	Levonorgestrel	União Química
Microdiol	EE	30 µg	Desogestrel	MS&D
Qlaira®	VE	2 mg	Dienogeste	Bayer
Stezza®	E	2,5 mg	Nomegestrol	MSD

EE: etinilestradiol; VE: valerato de estradiol; E: estradiol.

No Brasil há formulações contendo noretisterona, desogestrel ou linestrenol, cujas doses não inibem a ovulação em todas as mulheres, tendo efeitos contraceptivos predominantemente por mecanismos locais (Quadro 54.5). Somente a minipílula de desogestrel tem eficácia similar à dos COC, sendo, portanto, a mais indicada.[3,8]

O principal benefício das PP é a ausência de efeitos prejudiciais ao sistema de coagulação e, portanto, inexistência de relação com eventos tromboembólicos observados com as formulações que também contêm estrógenos.[8,9] As mulheres que recebem a prescrição de PP devem ser orientadas sobre a mudança do padrão de sangramento e de que amenorreia ocorre em 40 a 60% das usuárias (normalmente após 6 meses de uso do método). A irregularidade menstrual é justamente o principal inconveniente das PP, ocasionando descontinuação do tratamento com índices superiores aos observados nos COC.[3,8,9] Como a progesterona não interfere na lactação, diferentemente do estrogênio, a PP é o contraceptivo oral ideal para mulheres que estão amamentando.[10]

■ *Contraceptivos hormonais injetáveis*

Contraceptivos hormonais estão também disponíveis na forma de injeções mensais, que consistem na combinação do estrógeno e progestógeno, e injeções para o uso trimestral, compostas apenas de progestógeno (geralmente, o acetato de medroxiprogesterona) (Quadro 54.6).[2,11,12]

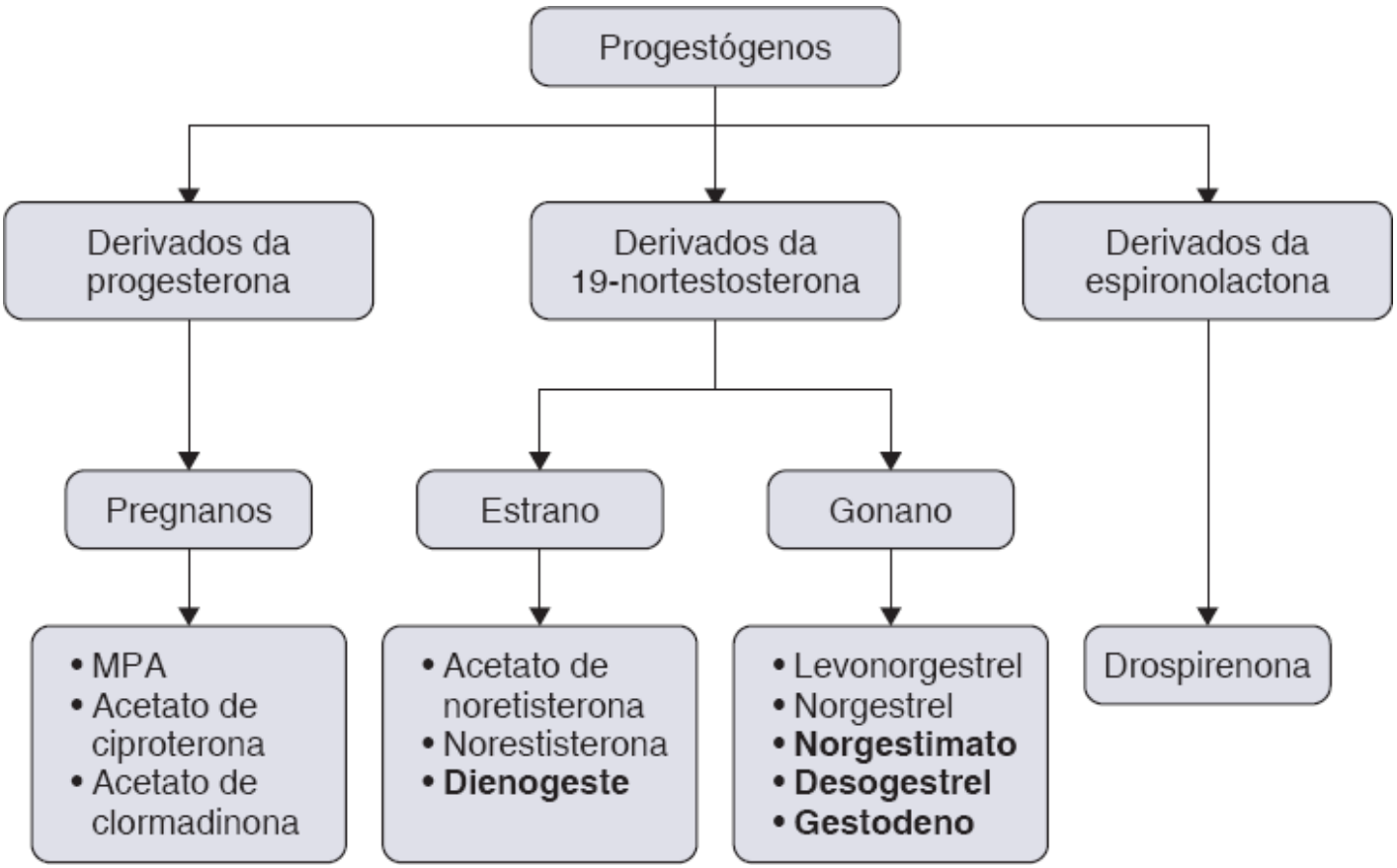


Figura 54.1 Classificação dos progestógenos de acordo com sua estrutura química. Progestógenos estranos e gonanos *em negrito* são os mais recentes, classificados como de 3ª e 4ª gerações, enquanto os demais são os mais antigos, categorizados como 2ª geração. MPA: acetato de medroxiprogesterona.

Quadro 54.5 Exemplos de contraceptivos orais de progestógenos isolados comercializados no Brasil.

Nome comercial	Progestógeno	Dose (mg)	Fabricante
Norestin®	Noretisterona	0,35	Biolab
Cerazette®	Desogestrel	0,75	MSD
Nactali®	Desogestrel	0,75	Libbs
Kelly®	Desogestrel	0,75	Sigma-Pharma
Exluton®	Linestrenol	0,5	Organon do Brasil

■ *Sistema intrauterino de levonorgestrel*

Consiste em dispositivo de polietileno, em formato de T, com um reservatório hormonal ao redor da haste, que libera LNG continuamente na cavidade uterina. No sistema que contém 52 mg de LNG (Mirena®), a contracepção é garantida por 5 anos. Como qualquer método de progestógeno, a mulher deve ser orientada sobre a mudança do padrão de sangramento e de que amenorreia pode ocorrer em 20 a 60% das usuárias (geralmente após 6 meses de uso). Trata-se de método seguro para ser introduzido no pós-parto.[3,11,13]

■ *Anel contraceptivo intravaginal*

Este anel consiste na combinação de EE e etonogestrel (ENG); é flexível e transparente e deve ser inserido na vagina e mantido por 3 semanas e seguido por 1 semana de pausa.[2,11]

■ *Adesivo (patch) transdérmico*

No mercado brasileiro, dispõe-se apenas da combinação de EE e norelgestromina. Os adesivos devem ser colocados em pele limpa e seca, em regiões de pouco atrito, como abdome, dorso ou nádegas, trocados semanalmente completando 3 semanas, seguidos por 1 semana de pausa, sem adesivo. Não colocar na região das mamas, porque aumenta o risco de mastodinia.[11-13]

■ *Implante de etonogestrel subcutâneo*

O implante de ENG é um dos métodos mais eficientes de contracepção. Sua inserção e remoção são procedimentos minimamente invasivos e sua duração costuma ser de 3 anos. Representa método seguro para ser implementado no pós-parto.[11-13]

Métodos não hormonais

■ *Dispositivo intrauterino de cobre*

Consiste em dispositivo de polietileno, em formato de T, contendo cobre. A efetividade contraceptiva ocorre pela liberação contínua do cobre na cavidade uterina, interferindo, assim, com a fecundação e a implantação do óvulo fecundado na parede uterina (nidação).

■ *Ligadura tubária*

Trata-se de método de contracepção definitivo.

■ *Outros métodos*

Preservativo feminino e diafragma são dispositivos de látex que devem ser colocados na vagina e funcionam como métodos de barreira. Os espermicidas são agentes químicos produzidos em diversas apresentações – gel, creme, espuma – que matam os espermatozoides. Esses métodos dependem da colocação correta dos dispositivos antes da atividade sexual e devem permanecer por 6 a 8 horas após o fim da relação sexual.[11-13]

Quadro 54.6 Exemplos de contraceptivos injetáveis para aplicação intramuscular (IM) mensal comercializados no Brasil.

Nome comercial	Estrógeno	mg/mℓ	Progestógeno	mg/mℓ	Fabricante
Genérico	Valerato de estradiol	5 mg	Enantato de noretisterona	50 mg	Eurofarma
Mesigyna®	Valerato de estradiol	5 mg	Enantato de noretisterona	50 mg	Bayer
Genérico	Enantato de estradiol	10 mg	Algestona acetofenida	150 mg	Germed
Depomês®	Cipionato de estradiol	5 mg	Acetato de medroxiprogesterona*	25 mg	Biolab

*Contraceptivos para aplicação trimestral IM, à base de acetato de medroxiprogesterona: Depo Provera® (Wyeth); Demedrox® (União Química) etc.

MECANISMOS DE AÇÃO

Na contracepção hormonal, o maior responsável é o progestógeno, cujo principal mecanismo é a inibição da secreção de gonadotrofinas, e para que tal ocorra, sua administração deve ser iniciada até o quinto dia do ciclo. Além da inibição da secreção diária, observa-se supressão do pico do hormônio luteinizante (LH) que desencadearia a ovulação. Efeitos contraceptivos adicionais dos progestógenos incluem:

- Mudanças nas características do muco cervical, tornando-o mais espesso e dificultando a penetração dos espermatozoides
- Inibição da secreção e da peristalse das trompas, que auxiliam a captação e o transporte de óvulos e espermatozoides
- Promoção de um endométrio decidualizado, pouco proliferado e menos receptivo à nidação. Por isso, escapes menstruais frequentemente acontecem com o uso de contraceptivos de progestógenos isolados.[3,11-13]

A adição de estrógenos aos progestógenos gerou os CH combinados, sendo que os orais podem ser monofásicos (em que todos os comprimidos têm a mesma composição) ou multifásicos (com combinações de estrógenos e progestógenos diferentes ao longo da cartela). A associação do estrógeno ao progestógeno proporcionou maior estabilidade ao endométrio e, portanto, melhor controle do ciclo, evitando os sangramentos de escape. Como mecanismo contraceptivo adicional, os estrógenos também inibem a secreção do hormônio foliculestimulante (FSH) e aumentam o número de receptores a progestógenos.[3,11-13]

Por praticidade e menos sangramentos indesejados, os COC tornaram-se a opção mais amplamente utilizada e primeira escolha para contraceptivo hormonal, exceto em situações especiais (ver o tópico “Critérios de elegibilidade”).[3,7,12]

A contracepção hormonal de emergência abrange pílulas só de progestógenos ou combinadas, em doses maiores que as habituais, até 5 dias depois de uma relação desprotegida. Funcionam mediante o bloqueio do pico de LH que desencadeia a ovulação, por isso sua eficácia é maior, quando aplicada dias antes da ovulação, e nula quando administrada no dia ou após a ovulação.[3,11-13]

O DIU de cobre é um contraceptivo não hormonal que altera os fluidos na cavidade uterina, a motilidade e a integridade do esperma, inviabilizando a fertilização e a nidação.[12] Já o sistema intrauterino (SIU) apresenta ação local, incluindo alguma ação hormonal, por liberar 20 µg de LNG ao dia no endométrio, fazendo com que este se torne atrófico, interferindo no muco cervical e inibindo a ovulação em 20% das mulheres, embora este não seja o seu principal mecanismo de ação. Inicialmente o SIU pode ocasionar escapes menstruais, que vão se reduzindo ao longo de seus 5 anos de uso, e causar amenorreia.[12,14]

Métodos como diafragma e preservativos com ou sem espermicidas funcionam como barreiras à fertilização. Embora tenham menor eficácia, previnem IST. Laqueadura tubária é um método cirúrgico definitivo de contracepção.[12]

EFICÁCIA

Os CH atuais são muito eficazes, sem diferença entre a PP comparada aos COC. É importante que a mulher saiba que nenhum método é infalível, mas que o uso correto de qualquer um deles minimiza as chances de falhas. Em cada contraceptivo, há a taxa de falha inerente ao método (uso perfeito ou teórico) e a taxa de falha associada ao uso típico do método. Quanto mais o método depender da usuária, maior a diferença entre a taxa de falha menor esperada, obtida mediante estudos clínicos supervisionados, comparada às taxas da vida real, ou de uso típico (Quadro 54.7).[3,11-13]

Quadro 54.7 Taxas de falhas de diferentes métodos contraceptivos durante o primeiro ano de uso e percentual de continuidade ao final do primeiro ano.

Método	Taxa de falha do método (%) em 100 mulheres em 1 ano		Taxa de continuidade do método após 1 ano (%)
	Em uso típico	Menor taxa esperada	
Nenhum	85	85	n/d
Espermicida	29	18	42
Coito interrompido	27	4	43
Abstinência periódica	29	1 a 9	51
Diafragma	16	6	57
Preservativos			
• Feminino	21	5	49
• Masculino	15	2	53
Hormonais orais			
• Pílula combinada	8	0,3	68
• Pílula só de progestógeno	8	0,3	68
Hormonais não orais			
• Adesivo/anel	8	0,3	68
• Injetável trimestral	3	0,2	56
• SIU-LNG	0,1	0,2	81
• Implante de liberador de ENG	0,05	0,05	84
DIU de cobre	0,8	0,6	78
Laqueadura tubária	0,5	0,5	100

n/d: não disponível; DIU: dispositivo intrauterino; ENG: etonogestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. Adaptado de Vieira, 2016.[3]

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos relacionados aos CH têm diminuído desde a redução das doses dos hormônios, em particular da dose do EE para menos do que 50 µg/dia. Os principais efeitos adversos são cefaleia, náuseas, tontura, alterações de humor, mastalgia, diminuição da libido e alterações menstruais (Quadro 54.8).[3,11-13] Nos casos de sangramentos excessivos e

efeitos não tolerados, aumento da dose dos estrógenos, modificação do tipo de progestógenos e uso de formas não orais são possibilidades para adequação do uso.[11-13]

Grandes estudos populacionais demonstraram que o EE está associado ao aumento de risco de tromboembolismo venoso e de doenças cardio e cerebrovasculares em todas as suas apresentações – a saber, COC, injetável combinado mensal, adesivos e anel intravaginal, embora esse aumento de risco seja pequeno (ver tópico "Contraceptivos hormonais e risco de trombose").[15,16] O aparecimento de enxaqueca com aura ou seu agravamento na vigência do uso do COC são complicações que obrigam à interrupção do contraceptivo hormonal, pois podem significar um sintoma premonitório de doença cerebrovascular.[3,13]

Os progestógenos orais, os presentes no SIU-LNG e os implantes não estão associados ao aumento de risco de tromboembolismo e de doença cardiovascular.[17] Os efeitos indesejados mais comuns desses métodos são os escapes prolongados e não previsíveis nos primeiros meses de uso. Os progestógenos injetáveis parecem estar associados ao aumento de risco tromboembolismo venoso, diferente das outras apresentações.[12,18] O DIU de cobre também pode apresentar sangramento prolongado nos primeiros meses e, mais raramente, doença inflamatória pélvica e perfuração uterina.[3,12]

Quadro 54.8 Efeitos adversos relacionados com estrógenos e progestógenos.

Efeitos estrogênicos
• Náuseas, vômitos, mastalgia, cefaleia, irritabilidade, edema
Efeitos decorrentes dos progestógenos
• Aumento de apetite, acne e oleosidade da pele, sangramento uterino irregular, edema, aumento de peso

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A prescrição de qualquer contraceptivo atualmente é guiada pelos critérios médicos de elegibilidade elaborados periodicamente pela Organização Mundial da Saúde (OMS).[18] Estes critérios representam um consenso das indicações e contraindicações nas mais variadas situações clínicas e podem ser acessadas facilmente por meio de aplicativos de celular, como o *Medical eligibility criteria for contraceptive use*, da OMS. O Quadro 54.9 apresenta as categorias de risco e as implicações terapêuticas propostas pela OMS. No Quadro 54.10, constam algumas das situações clínicas mais comuns para prescrição de contraceptivos.

Dessa forma, observa-se, por exemplo, que uma mulher diabética sem lesão de órgão-alvo e com tempo de doença inferior a 20 anos pode utilizar qualquer método contraceptivo hormonal. Em contrapartida, nos casos de maior risco de diabetes ou lesão de órgão-alvo, os contraceptivos combinados são contraindicados, em função do aumento do risco cardiovascular promovido pelo EE. De fato, o EE favorece o aumento do risco de tromboembolismo venoso e arterial, e de HAS, por estimular a síntese de fatores pró-coagulantes e a síntese hepática de angiotensinogênio, respectivamente.[18] Em contracepção, a mudança da via de administração do estrógeno não representa menor impacto metabólico, ao contrário do que ocorre com a terapia hormonal na menopausa (THM). O EE utilizado em contracepção induz alterações hepáticas semelhantes, independentemente da via administrada, em vista de sua elevada potência biológica, em comparação ao estradiol utilizado na THM.[11,12,19]

BENEFÍCIOS EXTRACONTRACEPTIVOS DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

A maioria das mulheres utiliza CH durante a menacme, e muitas iniciarão este uso não pelo efeito anticoncepcional, mas por seus benefícios extracontraceptivos (Quadro 54.11).[20] É importante que estes benefícios sejam conhecidos, pois isto contribui para a adesão das usuárias.

Quadro 54.9 Critérios da Organização Mundial da Saúde para elegibilidade de métodos contraceptivos.

Categoria	Classificação	Interpretação
1	Não existe restrição para o uso do método	Prescreva em quaisquer circunstâncias

2	As vantagens do método geralmente se sobrepõem aos riscos	Prescreva de modo geral
3	Os riscos do método sobrepõem-se às vantagens	Não prescreva, a menos que métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis
4	Risco inaceitável, caso o método seja utilizado	Não prescreva

Adaptado de WHO, 2015.[18]

Quadro 54.10 Situações clínicas frequentes e uso de contraceptivos hormonais.

Situação clínica	Progestógeno isolado		Contraceptivo combinado	
	Oral; implante; SIU-LNG	Injetável	Oral; vaginal; transdérmico	Injetável
HAS				
HAS controlada	2	1	3	3
Níveis elevados de PA (mmHg)				
• PAS > 140 a 159 ou PAD = 90 a 99	1	2	3	3
• PAS ≥ 160 ou PAD ≥ 100	2	3	4	4
Doença vascular	**2**	**3**	**4**	**4**
Obesidade	**1**	**1**	**2**	**2**
Tabagismo				
Idade < 35 anos	1	1	2	2
Idade ≥ 35 anos				
• < 15 cigarros/dia	1	1	3	3
• ≥ 15 cigarros/dia	1	1	4	3
Diabetes melito				
Sem lesão de órgão-alvo e < 20 anos de doença	2	2	2	2
Com lesão de órgão-alvo ou ≥ 20 anos de doença	2	3	3/4*	3/4*
Dislipidemia				
Sem fator de risco para DCV	2	2	2	2
Com fator de risco para DCV	2	3	3/4*	3/4*

Doença cardíaca isquêmica (atual ou prévia) ou AVC	**2**	**3**	**4**	**4**
Cefaleias**				
Enxaqueca sem aura • < 35 anos de idade	2	1	2	2
• ≥ 35 anos de idade	2	1	3	3
Enxaqueca com aura (qualquer idade)	4	4	4	4
Outras cefaleias	1	1	1	1
Mutações pró-trombóticas (fator V de Leiden, protrombina, deficiência de proteínas S, C e antitrombina)	2	2	4	4

*Na dependência da gravidade de cada caso. **Classificação para mulheres sem nenhum fator de risco para acidente vascular cerebral (AVC). O aumento de risco de AVC aumenta com idade, hipertensão ou tabagismo. Obs.: os números de 1 a 4 referem-se às categorias de risco citadas no Quadro 54.9. SIU- LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DCV: doença cardiovascular. Adaptado de Vieira, 2016;[3] WHO, 2015.[18]

Quadro 54.11 Doenças cujo tratamento, prevenção e redução de risco são promovidos pelo uso dos contraceptivos hormonais.

- Redução de risco de câncer de endométrio (50%; ressalta-se que quanto maior o uso, maior a redução de risco, com permanência de efeito por até 20 anos), ovário (20% para cada 5 anos de uso) e colorretal (18%, sendo maior, se o uso for recente)
- Melhora da densidade mineral óssea, embora atualmente não seja considerado clinicamente relevante
- Regulação dos ciclos menstruais com os métodos combinados
- Redução da dismenorreia
- Reduções do volume menstrual e do sangramento causado por leiomiomas e, em consequência, da anemia
- Indução de amenorreia, que é preferida por muitas mulheres
- Prevenção da enxaqueca relacionada à menstruação com o uso contínuo do contraceptivo
- Redução da dor pélvica secundária a endometriose
- Redução dos sinais do hiperandrogenismo, como a acne e o hirsutismo
- Redução dos sintomas da síndrome pré-menstrual e do transtorno disfórico pré-menstrual, principalmente com esquemas estendidos ou contínuos
- Redução de gestação ectópica

Adaptado de Vieira, 2016.[3]

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Adolescência

Isoladamente a idade não é motivo de contraindicação de qualquer método contraceptivo. Ao contrário, em virtude das condições de saúde próprias da idade, adolescentes têm maior número de opções contraceptivas. Preservativos e coito interrompido, seguidos das pílulas combinadas são as opções mais utilizadas por eles. Entretanto, os métodos que dependem do uso correto nessa faixa etária apresentam maior número de falhas e menor continuidade, quando comparados em mulheres adultas. Desta forma, métodos reversíveis de ação prolongada (LARC) como o DIU e o implante são considerados as opções de melhor custo-benefício, porém deve-se lembrar das dificuldades no acesso e na aceitabilidade pela adolescente, além de que métodos intrauterinos apresentam maior propensão à expulsão em nulíparas. Os LARC são apropriados para adolescentes obesas, nulíparas, primíparas, diabéticas, hipertensas, com mutações trombogênicas, com infecção pelo HIV, doença hepática, doença cardiovascular, anemia falciforme ou imunossuprimidas.[18,21]

Como são os métodos mais comumente aceitos, COC e preservativos devem ser aconselhados pelo profissional de saúde. Vias não orais, como a de depósito, a transdérmica e a vaginal, que evitam a primeira passagem hepática e interferência da absorção gastrintestinal, também são boas opções, já que permitem níveis séricos mais constantes e dosagens menores, além de dispensarem a tomada diária de pílula. Métodos hormonais antes da menarca não são recomendados, em vista de interferência no eixo gonadal. Também é importante lembrar que não existem evidências que deem suporte à relação causal entre ganho de peso e CH em qualquer faixa etária, já que esta é uma preocupação frequente.[21-23]

O conhecimento dos benefícios extracontraceptivos contribui para a adesão ao método (redução da tensão pré-menstrual e da dismenorreia, regularização de ciclos, controle da endometriose e dos sinais do hiperandrogenismo). A redução da acne ocorre com o uso de todos os contraceptivos orais, incluindo os de baixa dosagem, ainda que contenham progestógenos derivados da 19-nortestosterona. No entanto, quando há acne grave ou hirsutismo, progestógenos com ação antiandrogênica (p. ex., ciproterona, drospirenona, clormadinona) são preferidos.[11-13] O acetato de medroxiprogesterona de depósito (MPA) trimestral injetável pode causar redução de densidade mineral óssea ao longo do tempo de uso em adolescentes (menor que 1 desvio padrão), além de prejudicar o ganho de massa óssea naquelas que ainda não atingiram o seu pico.[24] Desta forma, o uso continuado depende de avaliação individual de riscos e benefícios. O uso concomitante de preservativos deve sempre ser incentivado, independentemente do método contraceptivo escolhido, visando à proteção contra as IST. Lembretes digitais para evitar esquecimentos de pílulas e aplicativos que auxiliam no controle do ciclo menstrual são boas ferramentas para aumento de efetividade dos métodos que dependem da paciente.[21,22]

Perimenopausa

Na transição menopáusica, a fecundidade é menor, porém a taxa de abortos chega a 54,5% aos 42 anos e a 74,7% em mulheres com 45 anos em diante.[25] Observa-se inicialmente insuficiência de corpo lúteo, seguida de ciclos anovulatórios cada vez mais frequentes, até a última menstruação, caracterizada por amenorreia de 1 ano. Como o primeiro hormônio a se reduzir é a progesterona, os CH à base de progestógenos, orais ou não, podem executar um papel duplo: garantir anovulação e contrabalançar a exposição estrogênica proliferativa no endométrio. O SIU-LNG, por sua longa duração, pode ser inserido na pré-menopausa e mantido após a menopausa como parte de terapia de reposição hormonal, fazendo o papel de um progestógeno com ação local somente.[11-13]

Embora a idade por si só não seja contraindicação ao uso de CH combinados, muitas mulheres poderão ter morbidades que os tornem menos elegíveis (ver tópico “Critérios de elegibilidade”). Além disso, por promoverem ciclos regulares, podem mascarar a transição menopáusica.[11,12]

Síndrome dos ovários policísticos

O tratamento de primeira escolha para as manifestações hiperandrogênicas da síndrome dos ovários policísticos (SOP), como hirsutismo e acne, é o COC de baixa dose, preferencialmente com progestágenos de ação antiandrogênica (drospirenona, ciproterona, dienogeste).[26] Os COC melhoram o hiperandrogenismo por promoverem a inibição da produção ovariana de andrógenos e o aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) com diminuição dos andrógenos livres, além de inibirem os receptores de andrógenos.[25] Esses medicamentos também tratam a irregularidade menstrual e promovem proteção contra hiperplasia endometrial/câncer de endométrio.[26,27]

Entretanto, vale ressaltar que as pacientes com SOP apresentam risco aumentado para vários fatores de risco cardiovascular, como resistência insulínica, obesidade, intolerância à glicose, diabetes, perfil lipídico desfavorável, hipertensão arterial sistêmica e apneia obstrutiva do sono. Portanto, as pacientes devem ser avaliadas quanto às comorbidades, e o risco e benefício devem ser avaliados individualmente, quando o profissional for indicar métodos contraceptivos para essas pacientes.[3,11,13]

Nos casos que o uso dos estrógenos for contraindicado para mulheres com SOP que precisem de contracepção para associar ao tratamento com antiandrógenos, os métodos que usam progestógenos isolados, tanto oral, SIU-LNG, implante de ENG, assim como o DIU de cobre, são opções seguras.[27]

Obesidade

A maioria das mulheres obesas tem ciclos regulares, ovula e não tem hiperandrogenismo, embora a associação com a SOP seja mais prevalente do que naquelas com peso normal. Independentemente do diagnóstico de SOP, obesidade e sobrepeso aumentam o risco de irregularidade menstrual e estão associados a maior incidência de eventos adversos na gravidez, como diabetes gestacional, hipertensão e parto prematuro.[28] Por isso, contraceptivos são frequentemente empregados nessa população. No entanto, os estudos de desenvolvimento desses medicamentos excluíram mulheres que estivessem acima de 130% de seu peso ideal, levando a uma lacuna no conhecimento sobre eficácia e segurança de contraceptivos na obesidade,[29] especialmente nas categorias com maiores índice de massa corporal. Há relatos isolados sobre alterações farmacocinéticas que potencialmente podem provocar menor eficácia dos contraceptivos orais de baixa dose, do adesivo hormonal combinado e da contracepção de emergência em mulheres obesas, embora ainda faltem estudos randomizados com maior grau de evidência na literatura.

Após o uso de contraceptivos combinados de baixa dose (20 mg EE/100 mg LNG), mulheres obesas apresentaram meia-vida maior e mais tempo para atingir o estado de equilíbrio do LNG, comparadas às de peso normal (média de 13 *versus* 5 dias respectivamente),[28] o que pode comprometer o efeito de inibição do pico ovulatório. Da mesma forma, menores níveis séricos do progestógeno norelgestromina presente no adesivo combinado foram observados em obesas, comparados aos de mulheres de peso normal, bem como de LNG presente no SIU, embora esse não seja o seu mecanismo contraceptivo principal. Na contracepção de emergência, a concentração sérica máxima de LNG foi 50% menor nas mulheres obesas comparadas às de peso normal, e quando se dobrou a dose única de 1,5 para 3 mg nas obesas, os parâmetros farmacocinéticos normalizaram-se.[3,11-13]

Estudos maiores que englobaram pacientes usando diferentes tipos de CH não mostraram eficácia reduzida em obesas. Não está claro se o tipo de progestógeno ou o número de dias de pausa influencia na eficácia desses contraceptivos em mulheres obesas. Por outro lado, as mulheres obesas têm maior risco de tromboembolismo venoso, e maior dose estrogênica e o tipo de progestógeno podem fazer diferença (ver tópico “Contraceptivos hormonais e risco de trombose”).[11-13,29]

Nenhum método atualmente é proscrito na obesidade isolada, mas maiores estudos sobre eficácia são necessários nessa população. DIU, SIU-LNG e implantes de progestógenos parecem manter o mesmo efeito, independentemente do peso corporal.[29,30]

Cirurgia bariátrica

Atualmente 83% das mulheres submetidas à cirurgia bariátrica estão em idade fértil. Após a perda rápida inicial de peso, a fertilidade aumenta, mas os riscos materno-fetais persistem altos por algum tempo. Como recomendação de segurança, essas mulheres são aconselhadas a evitar gestações por 12 a 24 meses após o procedimento.[31] Contudo, as mudanças no trato gastrintestinal afetam a absorção do EE dos contraceptivos orais e também de progestógenos usados como contraceptivos isolados, sendo descrita maior taxa de falha dos contraceptivos orais; por isso as associações médicas e a OMS têm recomendado, logo após o procedimento, vias não orais de contracepção como implantes, DIU e, especialmente, o SIU-LNG.[32]

Diabetes melito

Os riscos associados ao descontrole glicêmico na gravidez são bem conhecidos, englobando abortos, anomalias congênitas, hipoglicemia e maior mortalidade perinatal. Portanto, contracepção é fundamental em diabéticas para evitar gravidez não intencional e na preparação metabólica quando ela é planejada.[13,33]

Em relação aos CH, nas diabéticas há menos de 20 anos sem complicações vasculares, os combinados podem ser usados, preferencialmente, os de menor dose estrogênica (20 µg de EE),[33] já que estudos demonstraram que os com menos que 35 µg de EE não afetaram as concentrações de glicose ou insulina.[34] Revisões da Cochrane também não evidenciaram efeito dos CH combinados no metabolismo de carboidratos ou lipídios, tanto em diabéticas (embora haja poucos estudos) quanto em não diabéticas.[35-37] Quando a duração do diabetes é > 20 anos ou havendo complicações micro ou macrovasculares, a OMS recomenda o uso de progestógenos isolados, DIU ou SIU-LNG, que se mostraram seguros.[18]

Endometriose

Na endometriose, a contracepção pode ser realizada com progestógenos isolados ou com métodos hormonais combinados. Os progestógenos administrados de forma contínua bloqueiam a ovulação e reduzem a dor pélvica.[38] O mecanismo de ação dos contraceptivos combinados é similar ao dos progestógenos. Nenhuma combinação ou via de administração mostrou-se superior no tratamento clínico da endometriose e ainda não há consenso se a administração deve ser contínua ou cíclica, embora o regime contínuo seja preferido principalmente por menores taxas de dismenorreia. Por outro lado, não parece haver diferenças significativas nas taxas de dor pélvica crônica e de dispareunia entre os dois esquemas.[39,40]

Contraceptivos hormonais e risco de trombose

Estudos populacionais e metanálises demonstraram aumento do risco de infarto agudo do miocárdio, AVC e tromboembolismo venoso em pacientes em uso de COC.[41] Este risco é maior em contraceptivos com dose de EE maior que 50 µg/dia. Os estrógenos aumentam as concentrações de fibrinogênio, protrombina, D-dímero, plasminogênio e outros fatores pró-coagulantes, e diminuem fatores anticoagulantes produzidos pelo fígado. Este efeito é modulado pela androgenicidade da progesterona, ou seja, quanto maior a ação androgênica da progesterona, a exemplo do levonorgestrel, menor o efeito pró-coagulante da formulação. Os estudos populacionais demonstraram que os COC com LNG como progestógeno apresentam menor risco de trombose do que aqueles que contêm desogestrel, gestodeno e drospirenona.[15,16]O maior risco de tromboembolismo venoso ocorre principalmente no primeiro ano de uso, e parece não haver diferença de risco entre as doses de EE de 30 e 20 µg/dia. Os estrógenos naturais valerato de estradiol e 17β-estradiol apresentam menor efeito na indução de proteínas hepáticas pró-coagulantes do que o EE.[3,4] No entanto, faltam estudos populacionais para confirmar a segurança clínica dessas preparações. Os contraceptivos com progestógenos isolados, por via oral, SIU-LNG e implante, não conferem aumento de risco de trombose e são opções interessantes para mulheres com risco para eventos trombóticos e com necessidade de contracepção.[11,12]

A história prévia e familiar de primeiro grau de trombose, especialmente associada a estrógenos, como no uso de COC, ou gravidez, deve ser obtida sempre antes da prescrição de COC. Entretanto, a investigação de trombofilia em casos de história familiar negativa não deve ser recomendada de rotina. COC não devem ser prescritos a mulheres com história familiar de primeiro grau de trombose com idade < 50 anos, tampouco àquelas com trombofilia confirmada.[13]

Contracepção de emergência

Após relação sexual desprotegida, para evitar uma gestação não planejada, a contracepção de emergência pode ser realizada pela administração de pílula combinada ou PP com alto conteúdo hormonal. Os contraceptivos de emergência reduzem em 57 a 93% o risco de gravidez, após uma relação desprotegida.[42,43]

A pílula combinada é usada como o esquema de Yuzpe: 100 µg de EE + 500 µg de LNG a cada 12 h, por 24 h, com eficácia até 72 h após a relação sexual desprotegida. Alternativamente, existe a pílula contendo apenas LNG, a ser tomada até 120 h após a relação sexual: 0,75 mg a cada 12 h, por 24 h, ou, de preferência, 1,5 mg em dose única, com eficácia até 120 h após a relação sexual. A pílula de emergência contendo apenas progestógeno é mais eficaz e apresenta menos efeitos adversos que a pílula combinada.[43]

▸ Resumo

Contracepção é um direito. Atualmente a mulher tem muitas opções eficazes para programar sua prole, que devem ser apresentadas pelo profissional de saúde e amplamente discutidas, visando identificar o melhor método, que naturalmente poderá ser modificado ao longo do tempo. A contracepção hormonal é uma dessas escolhas, mas pode ter efeitos extracontraceptivos que representem riscos, bem definidos pelos critérios de elegibilidade da Organização Mundial da Saúde. Da mesma forma, os hormônios podem ter benefícios que vão além da contracepção em determinadas situações. Mais uma vez, a individualização é a chave do bem-estar da paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teulings NEWD, Masconi KL, Ozanne SE et al. Effect of interpregnancy weight change on perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19:386.
2. Colquitt CW, Martin TS. Contraceptive Methods. J Pharm Pract. 2017; 30:130-5.
3. Vieira CS. Contracepção hormonal. In: Clapauch R. Endocrinologia feminina e andrologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.

4. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27:13-24.
5. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-Only contraception in lactation. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3):CD003988.
6. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. Rev Endocr Metab Disord. 2002; 3:211-24.
7. Sondheimer SJ. Oral contraceptives: mechanism of action, dosing, safety, and efficacy. Cutis. 2008; 81(1 Suppl):19-22.
8. Freeman S, Shulman LP. Considerations for the use of progestin-only contraceptives. J Am Acad Nurse Pract. 2010; 22:81-91.
9. Yancey JR, Raleigh M. Progestin-only contraceptives: effects on weight. Am Fam Physician. 2014; 89:715-6.
10. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3):CD003988.
11. Colquitt CW, Martin TSJ. Contraceptive Methods. Pharm Pract. 2017; 30:130-5.
12. Horvath S, Schreiber CA, Sonalkar S. Contraception. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
13. Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A et al. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019; 48:441-54.
14. Lähteenmäki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. Steroids. 2000; 65:693-7.
15. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ. 2011; 343:d6423.
16. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med. 2012; 366:2257-66.
17. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018; 25:1042-52.
18. World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use 2015. 5. ed. Disponível em: www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/.
19. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:2074-9.
20. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet Gynecol. 2010; 115:206-18.
21. Greydanus DE, Patel DR, Rimsza ME. Contraception in the adolescent: an update. Pediatrics. 2001; 107:562-73.
22. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216:364.e1-12.
23. Hoopes AJ, Simmons KB, Godfrey EM et al. 2016 Updates to US Medical eligibility criteria for contraceptive use and selected practice recommendations for contraceptive use: highlights for adolescent patients. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017; 30:149-55.
24. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA et al. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. Contraception. 2012; 86:606-21.
25. van Heertum K, Liu J. Contraception and conception in mid-life: a review of the current literature. Womens Midlife Health. 2017; 3:3.
26. Teede HJ, Misso ML, Costello MF et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018; 33:1602-18.
27. Azziz R, Carmina E, Chen Z et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2:16057.
28. Silvestris E, Pergola G, Rosania R et al. Obesity as disruptor of the female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018; 16:22.
29. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. Fertil Steril. 2016; 106:1282-8.
30. Edelman AB, Cherala G, Munar MY et al. Prolonged monitoring of ethinyl estradiol and levonorgestrel levels confirms an altered pharmacokinetic profile in obese oral contraceptives users. Contraception. 2013; 87:220-6.
31. Maggard MA, Yermilov I, Li Z et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. JAMA. 2008; 300:2286-96.
32. Schlatter J. Oral contraceptives after bariatric surgery. Obes Facts. 2017; 10:118-26.
33. Robinson A, Nwolise C, Shawe J. Contraception for women with diabetes: challenges and solutions. Open Access J Contracept. 2016; 7:11-8.
34. Kalra B, Kalra S. Contraception in women with diabetes. J Pak Med Assoc. 2017; 67:482-3.
35. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27:67-76.
36. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 2019(11).
37. Visser J, Snel M, van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (3):CD003990.
38. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014; 101:927-35.
39. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214:203-11.
40. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2015; 292:37-43.
41. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (8):CD011054.
42. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. Contraception. 2011; 84:486-92.

43. Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. Contraception. 2012; 82:404-9.

55

Abordagem Clínica do Paciente Transgênero

Ana Carolina Thé • Fernanda Lima de Vasconcellos • Erik Trovão Diniz

INTRODUÇÃO

A identidade de gênero pode ser entendida como o gênero com o qual uma pessoa se identifica, podendo ou não concordar com aquele que lhe foi atribuído ao nascimento. Quando há concordância, a pessoa é denominada cisgênero; quando há incongruência, diz-se que é transgênero ou transexual.[1]

Uma pessoa designada como homem ao nascimento, mas que se identifica e deseja ser socialmente aceita como pertencente ao gênero feminino, é chamada de mulher transgênero (*male-to-female*). Da mesma forma, um indivíduo designado como mulher ao nascer deve ser chamado de homem transgênero, caso sua identidade de gênero seja masculina (*female-to-male*). A diferenciação entre homem e mulher se baseia, portanto, no gênero com o qual aquela pessoa se identifica e não no gênero de nascimento, na genitália externa ou no tipo de gônada.[2]

Para classificar um indivíduo como transgênero, não é necessário que haja intervenções médicas, clínicas e/ou cirúrgicas, uma vez que nem todos os indivíduos trans necessitam ou desejam esse tipo de abordagem. Assim, a condição de transexualidade é unicamente definida pela identidade de gênero.[1,2]

O conceito de identidade de gênero difere do conceito de orientação sexual, uma vez que esta última diz respeito ao gênero para o qual se dirige a atração afetivo-sexual de um indivíduo, podendo ser heterossexual (quando se dirige ao gênero oposto), homossexual (quando se dirige ao mesmo gênero) e bissexual (quando se dirige a qualquer gênero). Há ainda a condição de assexualidade, quando não há atração sexual por pessoa de qualquer gênero.[1,2]

A maioria dos estudos epidemiológicos mostra uma clara tendência de aumento na proporção de pessoas que se identificam como transexuais ao longo dos últimos anos, especialmente nas faixas etárias mais jovens. As maiores visibilidade e aceitação desses indivíduos na sociedade parecem ter contribuído para que mais pessoas se autodenominem como transexuais, explicando, assim, o aumento de prevalência.[3,4]

A quarta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-IV) contemplava o termo "transtorno de identidade de gênero". No entanto, a transexualidade não é considerada um transtorno ou doença mental, de modo que, na quinta e mais recente edição do manual, essa classificação foi extinta. O termo *transexualismo*, que carrega em si uma conotação patológica, também deve, da mesma forma, ser evitado.[5,6]

Uma parcela dos indivíduos transgêneros, no entanto, pode experimentar diferentes graus de sofrimento psíquico decorrentes da sua condição de transexualidade e da falta de aceitabilidade familiar e social. Essa condição clínica, prevista no DSM-5, é denominada disforia de gênero (Quadro 55.1).[5,6]

Nem todos os indivíduos transexuais apresentarão disforia de gênero. No entanto, dentre aqueles que a apresentam, não é incomum haver ideação ou tentativa anterior de suicídio. Na população trans adulta, a prevalência de ideação suicida varia de 37 a 83%, enquanto a tentativa de suicídio atinge taxas de 9,8 a 44% em diferentes estudos.[7] Esses números são bem maiores quando comparados aos dados da população geral e até mesmo da população LGBTQIA+ de uma forma geral.[7]

Quadro 55.1 Critérios diagnósticos para disforia de gênero em adolescentes e adultos (DSM-5).

A. Forte incongruência entre o gênero de identidade e o gênero atribuído ao nascimento, com duração mínima de 6 meses, manifestada por pelo menos 2 dos seguintes critérios:

- Uma forte incongruência entre o gênero de identidade e as características sexuais primárias e/ou secundárias
- Um forte desejo de se livrar de suas características sexuais primárias e/ou secundárias devido a marcante incongruência destas com o gênero de identidade (em adolescentes, um desejo de prevenir o desenvolvimento de características sexuais secundárias)
- Um forte desejo de ter as características sexuais primárias e/ou secundárias que correspondem ao gênero de identidade
- Um forte desejo de pertencer ao outro gênero (ou a algum gênero alternativo, diferente do gênero atribuído ao nascimento)
- Um forte desejo de ser tratado como pertencente a outro gênero (ou a algum gênero alternativo, diferente do gênero atribuído ao nascimento)
- Uma forte convicção de que possui sentimentos e reações típicas do outro gênero (ou de algum gênero alternativo, diferente do gênero atribuído ao nascimento).

B. A condição está associada a sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, escolar ou em outras áreas importantes.

Define-se como afirmação de gênero o conjunto de procedimentos terapêuticos multidisciplinares realizados com objetivo de adequar o corpo (anatômica e funcionalmente) dos indivíduos transexuais ao gênero de sua identidade, envolvendo tanto a reposição hormonal cruzada quanto procedimentos cirúrgicos.[8]

No Brasil, as regras que norteiam o atendimento médico e o acompanhamento de indivíduos com incongruência de gênero foram publicadas pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) em 2020. Dentre as recomendações, está a necessidade de obtenção do consentimento livre e esclarecido, informando a possibilidade de esterilidade associada aos procedimentos de afirmação de gênero.[8] A resolução define ainda que a idade mínima para início da reposição hormonal cruzada é de 16 anos, com a autorização do responsável legal, podendo-se antes dessa idade realizar o bloqueio puberal com análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), a partir do estágio puberal Tanner 2, mas somente de forma experimental e em protocolos de pesquisa. Já para a realização de qualquer procedimento cirúrgico para afirmação de gênero, a idade mínima é de 18 anos, também sendo outros pré-requisitos: acompanhamento com equipe multiprofissional por pelo menos 12 meses antes da cirurgia e já estar utilizando reposição hormonal cruzada.[8]

Vários estudos ressaltam a importância da reposição hormonal cruzada na população transgênero, com melhora das funções social e sexual e também da saúde mental. Há comprovada redução dos níveis de depressão e de ansiedade, bem como redução da disforia de gênero e da ideação suicida.[9,10]

AVALIAÇÃO INICIAL

Na consulta inicial do paciente transgênero, é necessário realizar anamnese e exame físico completos, estabelecendo-se a saúde física e psicossocial atual e questionando o indivíduo sobre alguns aspectos específicos, tais como: uso prévio e/ou atual de hormônios sem acompanhamento médico, expectativas das mudanças físicas que ocorrerão com a terapia hormonal (TH) e o desejo de preservar a fertilidade. Ao homem trans, deve-se questionar sobre o desejo de gestar e, à mulher trans, sobre o desejo de manter ou bloquear as ereções.

Também deve-se questionar se alguma das cirurgias envolvidas no processo de transição (Quadro 55.2) já foi realizada e se é desejo do paciente realizar alguma.

O hábito de fumar também deve ser pesquisado e o tabagismo desencorajado, devido ao maior risco de policitemia em homens trans que fazem uso concomitante de testosterona e de fenômenos tromboembólicos em mulheres trans em uso de

estrógeno. Ressalta-se a alta taxa de tabagismo entre homens e mulheres trans, mais elevada do que na população cisgênero.[11]

Da mesma forma, hábitos de vida saudáveis devem ser estimulados, buscando controlar qualquer fator de risco cardiovascular. Controle do peso, manutenção da pressão arterial normal, prevenção do diabetes melito e controle do perfil lipídico devem ser metas perseguidas nessa população.

Quadro 55.2 Cirurgias que podem ser realizadas em homens e mulheres transgêneros, a depender do desejo do indivíduo e da disponibilidade da técnica.

Homens trans	Mulheres trans
Mastectomia bilateral, reconstrução mamária	Neovaginoplastia
Histerectomia/ooforectomia bilateral	Prótese mamária
Metoidioplastia	Glotoplastia/tireoplastia
Neofaloplastia	Feminilização facial

Entre os exames iniciais a serem solicitados, destacam-se: glicemia de jejum, perfil lipídico, transaminases, hemograma, testosterona total e estradiol. Nos homens trans, gravidez atual deve ser descartada. Nas mulheres trans, a Endocrine Society orienta a dosagem de prolactina (PRL) basal antes do início da reposição de estrógeno.[2]

A avaliação psiquiátrica antes do início da reposição hormonal cruzada não é obrigatória, embora seja aconselhada a avaliação concomitante com o psicólogo, em busca de transtornos depressivos e/ou de ansiedade que mereçam tratamento e acompanhamento específicos. Neste último caso, o indivíduo deverá ser encaminhado ao psiquiatra.

REPOSIÇÃO HORMONAL CRUZADA NO HOMEM TRANS

Tendo como objetivo reduzir os níveis de hormônios esteroides femininos e levar ao desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários masculinos, deve-se iniciar a reposição de testosterona, seguindo os princípios da reposição em homens cisgênero hipogonádicos.[2,12]

Desta forma, qualquer uma das preparações de testosterona disponíveis e aprovadas para uso clínico pode ser utilizada (Quadro 55.3).[2] Tanto as apresentações parenterais quanto as transdérmicas atingirão os objetivos esperados, embora as últimas costumem demorar mais para chegar aos efeitos desejados pelo indivíduo, o que limita mais o seu uso no homem trans.

Antes do início, no entanto, o clínico deve estar atento para a presença de contraindicações ao uso da testosterona, as quais estão listadas no Quadro 55.4.

Nos meses que se seguem ao início da reposição, características virilizantes começarão a se desenvolver, tais como: aumento de pelos terminais em áreas andrógeno-dependentes, clitoromegalia (aumento médio do clitóris de 3,83 cm após 2 anos),[13] redistribuição da gordura subcutânea, aumento de massa muscular e aumento da tonalidade da voz.[2,14-16] Este último efeito é irreversível,[7] e tal informação deve ser dada ao indivíduo antes do início da reposição.

Quadro 55.3 Preparações de testosterona disponíveis no Brasil utilizadas na reposição hormonal cruzada do homem transgênero no serviço de referência do HC-UFPE.

Preparação de testosterona	Dose	Momento da dosagem sérica da testosterona
Cipionato de testosterona	50 mg SC semanalmente ou 100 a 200 mg IM de 15/15 ou 21/21 dias	Metade do intervalo entre as aplicações
Undecanoato de testosterona	1.000 mg IM a cada 3 meses	Logo antes da próxima aplicação

Testosterona transdérmica	50 a 100 mg/dia	Após 1 semana de início (no mínimo, 2 h após a aplicação)

HC-UFPE: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco; SC: via subcutânea; IM: via intramuscular.

Quadro 55.4 Contraindicações ao início de reposição de testosterona em homens transgêneros.

- Gestação
- Lactação
- Câncer estrógeno-dependente
- ICC grave descompensada
- SAOS grave e não tratada
- Hematócrito > 48%

ICC: insuficiência cardíaca descompensada; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Os pacientes também devem ser alertados sobre o aumento da libido e a possibilidade de alopecia androgênica.[14,17-19] O Quadro 55.5 mostra os efeitos esperados com o uso de testosterona e o tempo médio estimado para seu início e para seu efeito máximo.[2]

A cessação da menstruação costuma ocorrer nos primeiros 6 meses do início da reposição hormonal cruzada.[2,12] No entanto, em alguns indivíduos, o sangramento vaginal pode persistir, mesmo com o uso da testosterona, especialmente nos casos em que se opta pelas apresentações transdérmicas.[20]

Como a presença de menstruação costuma provocar graus variáveis de desconforto em homens trans,[21,22] alternativas devem ser buscadas para se atingir a amenorreia. Nestes casos, pode-se lançar mão de agentes progestógenos, como o uso diário de medroxiprogesterona (5 a 10 mg).[1,2,12] Análogos do GnRH também podem ser utilizados para este fim,[2] porém, devido ao alto custo, devem ficar reservados para aquelas situações em que o uso de progestógenos for contraindicado.

Vale ressaltar que a dose e a preparação de testosterona utilizadas devem levar em conta o desejo e as expectativas do paciente, assim como o surgimento dos efeitos colaterais, aspectos estes que irão guiar a titulação da dose e/ou a mudança da apresentação durante o seguimento.

Da mesma forma, deve-se vigiar os níveis séricos de testosterona total, que devem permanecer na faixa média de normalidade para o gênero masculino, evitando-se, assim, doses suprafisiológicas.[2] O Quadro 55.3 mostrou o momento recomendado para a dosagem da testosterona de acordo com a preparação de testosterona utilizada.[2]

Durante o seguimento, também devem ser dosados a glicemia de jejum, o perfil lipídico e o hematócrito (a cada 3 meses no primeiro ano e 1 a 2 vezes ao ano a partir do segundo).[2] A dosagem de estradiol pode ser descartada após se atingir a amenorreia. A Endocrine Society não recomenda o seguimento com transaminases, desde que as dosagens de testosterona sérica se mantenham dentro da faixa fisiológica,[2] uma vez que estudos prospectivos em homens transgêneros em uso de testosterona não têm evidenciado aumento expressivo das enzimas hepáticas.[14,23,24]

Efeitos colaterais indesejados

Em decorrência do efeito estimulatório da testosterona sobre a eritropoese, o aumento do hematócrito constitui um dos efeitos colaterais mais comuns da reposição hormonal cruzada em homens trans.[25] No entanto, policitemia clinicamente significativa tem se mostrado rara e elevações leves do hematócrito não parecem estar associadas ao aumento do risco de tromboembolismo.[26,27]

Quadro 55.5 Efeitos masculinizantes no homem transgênero.

Efeito	Início	Máximo
Oleosidade cutânea, acne	1 a 6 meses	1 a 2 anos

Crescimento de pelos	6 a 12 meses	4 a 5 anos
Aumento da massa muscular	6 a 12 meses	2 a 5 anos
Redistribuição da gordura	1 a 6 meses	2 a 5 anos
Cessação das menstruações	1 a 6 meses	–
Aumento do clitóris	1 a 6 meses	1 a 2 anos
Mudança da voz	6 a 12 meses	1 a 2 anos

Adaptado de Hembree et al., 2017.[2]

A eritrocitose costuma ser mais pronunciada nos primeiros 3 meses de reposição, tendendo à estabilização após o primeiro ano.[12,27] O undecanoato de testosterona parenteral tem demonstrado menor elevação do hematócrito do que as preparações transdérmicas e, especialmente, os demais ésteres de testosterona, visto que propicia níveis séricos de testosterona mais estáveis.[26]

Deve-se, portanto, vigiar de perto os níveis do hematócrito, evitando-se que seus valores passem de 54%. Ao passar de 50%, aconselha-se ajustar a dosagem da testosterona utilizada, assim como investigar fatores concomitantes que possam estar contribuindo para a policitemia, como o tabagismo e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), que pode ser precipitada ou agravada pela testosterona.[25,27]

Se o hematócrito ultrapassar 54%, a testosterona deve ser suspensa, podendo ser reiniciada em dose menor após 3 meses, se o hematócrito reduzir para abaixo de 50%.

Acne costuma ocorrer em face e dorso, atingindo um ápice com 6 meses de reposição.[14] No entanto, raramente é grave e costuma se resolver espontaneamente a longo prazo.[12,28,29] Caso o homem trans mantenha relações sexuais com penetração peniana, ressecamento vaginal pode vir a ser uma queixa, mas a utilização de lubrificantes pode resolver o problema.[12]

Risco cardiovascular

Até o momento, nenhum estudo mostrou aumento do risco cardiovascular em homens trans em uso de testosterona. Sobre a pressão arterial, embora alguns estudos tenham sugerido aumento do risco de hipertensão, os dados ainda são conflitantes.[30-33] Já sobre o perfil lipídico, a maioria das evidências apontam para uma redução dos níveis de HDL-colesterol; contudo, o impacto dessas alterações no risco cardiovascular ainda não está bem determinado.[31,34-36]

Há também evidências sugerindo aumento dos níveis dos triglicerídeos e do LDL-colesterol, embora os dados sejam conflitantes.[14,25,37] No tocante à resistência à insulina, a maior parte dos estudos não tem evidenciado alteração.[14,31,38]

Na verdade, os estudos mostram segurança cardiovascular a curto e a médio prazo com a reposição cruzada em homens transgêneros.[39-42] No entanto, as evidências ainda são fracas e faltam estudos a longo prazo.[25,43]

Neoplasia maligna

Até o momento, nenhum estudo estabeleceu relação entre o uso de testosterona e o desenvolvimento de qualquer tipo de câncer em homens trans.[41,44] Entretanto, não há ainda um estudo multicêntrico de duração suficiente para estabelecer o risco de câncer associado à reposição hormonal cruzada nessa população.[12]

De qualquer modo, o rastreio de câncer de mama e de colo de útero deve seguir o preconizado pelo Ministério da Saúde para mulheres cisgênero. Mesmo nos homens trans submetidos à mastectomia bilateral, recomenda-se exame físico anual da região periareolar.[2]

Naqueles que desenvolvem câncer de mama durante o seguimento, recomenda-se a suspensão da reposição de testosterona, considerando a conversão desta em estradiol pela ação da aromatase. Não se sabe se o uso de tamoxifeno ou inibidores da aromatase em homens trans com câncer de mama diminuiria o risco de recidiva, caso a testosterona venha a ser mantida.

Infertilidade

Embora a reposição hormonal cruzada com testosterona sabidamente iniba a ovulação e a fertilidade, não há evidências que corroborem sua utilidade como método contraceptivo, de modo que os homens trans devem ser alertados sobre a possibilidade de gestar mesmo em uso regular da testosterona.

Desta forma, deve-se alertar o paciente para a necessidade de fazer uso de algum método contraceptivo e sobre os riscos em caso de gravidez não programada em vigência da reposição de testosterona. Estudo avaliando homens transgêneros que engravidaram relatou que um terço dos mesmos teve gestações não planejadas, o que reforça a necessidade de se abordar o tema durante a consulta.[45]

Naqueles que desejam gestar, deve-se programar a suspensão prévia da reposição para que a gravidez seja liberada de forma segura. Também é importante esclarecer ao paciente acerca da falta de evidências na literatura sobre o efeito da testosterona na fertilidade a longo prazo.[46]

Alguns relatos indicam que dentro de 6 meses após a suspensão da testosterona, a fertilidade pode ser restaurada.[46] No entanto, alguns estudos têm demonstrado aceleração da atresia folicular em homens trans usando testosterona e redução da fertilidade.[47]

Desta forma, uma opção para aqueles indivíduos que gostariam de garantir a preservação da fertilidade, mas não querem atrasar o início da reposição, seria a criopreservação dos oócitos.[25,46] Esta técnica, no entanto, tem alto custo e nem sempre está disponível.

Saúde óssea

Ainda há poucos estudos na literatura avaliando a saúde óssea de indivíduos transgêneros. Metanálises que incluíram estudos com homens trans em reposição hormonal cruzada não encontraram mudanças significativas na densidade mineral óssea (DMO) após o início do tratamento.[48,49] Um dos estudos incluídos, no entanto, havia demonstrado aumento da DMO em colo do fêmur após 2 anos.[50]

Faltam, no entanto, dados a longo prazo, e poucos e pequenos estudos têm avaliado a ocorrência de fraturas.[51] Porém, sabe-se que a manutenção de níveis adequados de esteroide sexual circulante é fundamental para a manutenção da saúde óssea, estando em maior risco de desenvolver perda óssea aqueles indivíduos que se submetem à gonadectomia bilateral e abandonam a reposição hormonal ou a utilizam de forma irregular.[2,51,52]

Inclusive, alguns estudos têm associado níveis normais de hormônio luteinizante (LH) (indicando testosterona sérica na faixa da normalidade) com menor chance de desenvolver perda de massa óssea.[53]

De acordo com a diretriz da Endocrine Society, a densitometria óssea estaria, então, indicada nos homens trans que fazem uso irregular de testosterona (especialmente após a gonadectomia) ou naqueles com fatores de risco conhecidos para osteoporose.[2] Níveis altos de LH também poderiam ser considerados para o rastreio.

REPOSIÇÃO HORMONAL CRUZADA NA MULHER TRANS

Os objetivos da TH para a mulher transgênero são reduzir os níveis endógenos de testosterona, atenuando as características masculinas, e repor estrógeno, de acordo como os princípios da TH em mulheres hipogonádicas.[2,54]

Após avaliação clínica detalhada, com confirmação da persistência da incongruência de gênero, discussão sobre benefícios e riscos da TH e sobre fertilidade, pode-se iniciar o esquema hormonal. Em geral, o uso de estrógeno isoladamente não é capaz de suprimir a testosterona endógena em níveis compatíveis com os valores de referência para mulheres, sendo necessária a adição de medicamentos antiandrogênicos, tais como ciproterona, espironolactona ou até análogos de GnRH.

Podem ser usados estrógenos conjugados, 17β-estradiol ou valerato de estradiol, por via oral, ou o 17β-estradiol gel ou adesivo, por via transdérmica. Não há estudos que estabeleçam a superioridade de um regime ou via de administração sobre outro. Entretanto, sabe-se que a via oral pode levar a mais eventos adversos e o etinilestradiol é comprovadamente associado a um maior risco de eventos tromboembólicos,[55] e não é dosável nos ensaios laboratoriais. Portanto, seu uso é contraindicado na TH transfeminina. Para mulheres acima dos 40 anos de idade e/ou com risco cardiovascular elevado, a via transdérmica é preferível.

A associação com bloqueadores androgênicos vai depender das características individuais, como o grau de pilificação masculina e o desejo de manter ou não as ereções. Estão indicados quando persistem as ereções espontâneas ou o crescimento de pelos terminais, a despeito da otimização da terapia estrogênica. Nas mulheres trans que desejam manter a ereção peniana, a dose do antiandrogênico deve ser a menor possível.

As doses e a via de administração são variáveis. As preparações utilizadas no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) são detalhadas no Quadro 55.6.

A escolha deve se basear em custo, disponibilidade, conveniência para a mulher e julgamento clínico do médico. As doses devem ser individualizadas, considerando-se o desejo da paciente e a presença de condições clínicas que contraindiquem doses mais elevadas de estrógeno, como histórico de doenças tromboembólica e aterosclerótica. Para mulheres acima de 40 anos de idade, em especial na presença de fatores de risco cardiovasculares, é recomendável o uso da via transdérmica em doses menores.

Não há evidências que apoiem o uso de progestógenos em mulheres trans (exceto a ciproterona), de modo que qualquer preparação que os contenha deva ser evitada. Entretanto, devido ao baixo custo, muitas mulheres trans ainda utilizam apresentações parenterais intramusculares, como o enantato de estradiol com a algestona (Perlutan®) ou o valerato de estradiol com enantato de noretisterona (Mesigyna®), contraceptivos de aplicação mensal e disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) em muitos municípios. Algumas mulheres trans relatam maior satisfação em relação ao tamanho das mamas com o uso de progestógenos. Contudo, esse efeito é questionável, e estudos avaliando o papel dos progestógenos nas mamas em esquemas de TH cruzada têm baixa qualidade de evidência.[2] Até o momento, não há evidências que comprovem ou não esse efeito.

A associação da reposição de estrógeno com o antiandrogênico não se faz mais necessária após a orquiectomia, realizada durante a cirurgia de redesignação sexual. Também é possível reduzir a dose do estrógeno, a partir de então utilizado apenas como reposição hormonal e não mais para bloqueio da testosterona endógena.

Quadro 55.6 Preparações de terapia hormonal transfeminina utilizadas no serviço de referência do HC-UFPE.

	Fármaco	Dose
Estrógenos orais	17β-estradiol	2 a 6 mg/dia
	Valerato de estradiol	2 a 6 mg/dia
Estrógeno transdérmico	Gel de estradiol (0,5 ou 1,0 mg)	2 a 6 mg/dia
Bloqueadores androgênicos orais	Ciproterona	25 a 100 mg/dia
	Espironolactona	50 a 200 mg/dia*

*Vigiar a pressão arterial e o potássio sérico. Obs.: não se recomenda o uso do etinilestradiol, por estar associado a maior número de eventos tromboembólicos e mortalidade cardiovascular.

Nos casos em que a terapia medicamentosa não for suficiente para reduzir o crescimento capilar cutâneo de forma satisfatória, pode-se indicar tratamento estético dermatológico, desde que disponível.

Nos primeiros 3 a 12 meses após o início da TH feminina, os efeitos esperados são redução da libido, diminuição das ereções espontâneas, redução moderada dos pelos faciais e corporais, da oleosidade de pele e couro cabeludo, crescimento de tecido mamário e redistribuição de gordura corporal em padrão feminino. O crescimento das mamas é uma modificação ansiosamente esperada, mas, em geral, não é de grande monta e alcança o desenvolvimento máximo em aproximadamente 2 anos, causando frustração em boa parte das mulheres trans e, consequentemente, o desejo de cirurgia para implante de prótese mamária. Com o tempo, também ocorre atrofia de próstata e testículos.

É de extrema importância que o profissional de saúde entenda as expectativas da paciente e exponha de forma clara os efeitos esperados para cada medicação e o tempo para o alcance das mudanças corporais. O Quadro 55.7 mostra os efeitos feminili-zantes da TH em mulheres trans.

A Endocrine Society recomenda o seguimento das mulheres trans a cada 3 meses no primeiro ano de TH e, depois, duas vezes ao ano, a fim de avaliar as mudanças físicas, monitorar os níveis hormonais e possíveis efeitos indesejados.[2] A cada visita, é importante avaliar peso, tabagismo (sempre estimular a cessação), satisfação com os resultados, sintomas depressivos e possível uso de doses suprafisiológicas. O Quadro 55.8 mostra o protocolo de avaliação inicial e seguimento adotado no Serviço de Endocrinologia do HC-UFPE.

A dosagem de estradiol sérico deve permanecer dentro da faixa de normalidade para a fase folicular do ciclo de mulheres cis (100 a 200 pg/mℓ), bem como a testosterona total em níveis inferiores a 50 ng/dℓ. Se houver uso de espironolactona, deve-se dosar potássio a cada 3 meses no primeiro ano e, após, anualmente.

Efeitos colaterais indesejáveis

Tromboembolismo venoso (TEV) é o principal temor quando se trata do uso de estrógenos. Recente revisão mostrou um risco de TEV ao longo da vida variando entre 1 e 5%.[56] A maioria dos estudos avaliou pequenas coortes e por curtos períodos. Estudo holandês reportou prevalência de 5,5% e incidência de 58 casos/10.000 pessoas-ano, sendo a maioria dos casos em indivíduos acima de 40 anos de idade e em uso de etinilestradiol.[39] Por outro lado, o estudo de Viena seguiu 162 mulheres trans e não mostrou episódios tromboembólicos naquelas em uso de estrógenos transdérmicos.[57] Além disso, 8% das participantes tinham trombofilia (resistência à proteína C ativada) e, mesmo assim, não apresentaram trombose durante o uso da via transdérmica. Tal achado sugere que não seria necessário pesquisar trombofilias antes de iniciar a TH em mulheres trans, exceto em casos de história pessoal ou familiar de TEV.[2,55]Uma recente revisão de base de dados de mais de 2.000 mulheres trans, a maioria em uso de estrógeno oral, mostrou risco aumentado para TEV quando comparadas com homens cis e mulheres cis, de forma mais pronunciada quando se avaliou por um tempo de seguimento maior.[42] Em relação à profilaxia em cirurgias eletivas, recomenda-se que a TH seja suspensa pelo menos 2 semanas antes do procedimento e reiniciada 3 a 4 semanas após, embora não haja evidências que deem suporte a tal recomendação.[55] Antes de iniciar a TH, as mulheres trans precisam ser informadas sobre o risco de doenças tromboembólicas com o uso do estrógeno e advertidas sobre a necessidade de modificar outros fatores como sedentarismo, tabagismo, obesidade e hipertensão arterial.[2]

Quadro 55.7 Efeitos feminilizantes da terapia hormonal em mulheres transgêneros.

Efeito	Início	Máximo
Redistribuição de gordura corporal	3 a 6 meses	2 a 3 anos
Diminuição de massa e força musculares	3 a 6 meses	1 a 2 anos
Redução da oleosidade e suavização da textura da pele	3 a 6 meses	Indeterminado
Redução da libido	1 a 3 meses	3 a 6 meses
Diminuição das ereções espontâneas	1 a 3 meses	3 a 6 meses
Crescimento das mamas	3 a 6 meses	2 a 3 anos
Diminuição do volume testicular	3 a 6 meses	2 a 3 anos
Diminuição da produção de esperma	Indeterminado	> 3 anos
Diminuição de pelos terminais	6 a 12 meses	> 3 anos*
Mudança da voz	Não ocorre**	–

*A perda completa dos pelos terminais das áreas andrógeno-dependentes, em geral, requer complementação com tratamento estético (eletrólise, *laser*). **A mudança no timbre de voz pode ser alcançada com tratamento fonoaudiológico; alguns centros de referência realizam cirurgia nas pregas vocais. Adaptado de Hembree et al., 2017.[2]

Quadro 55.8 Manejo inicial e seguimento da terapia hormonal (TH) em mulheres transgêneros no HC-UFPE.

Avaliação	Pré-TH ou 1ªconsulta	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Anual, a partir do 2ºano

Exame físico*	X	X	X	X	X	X
Exames laboratoriais**	X	X	X	X	X	X
Estímulo a MEV***	X	X	X	X	X	X
Densitometria óssea****	A critério					
IST	A critério					

*Exame geral, peso, índice de massa corporal, cintura abdominal, relação cintura/quadril, pressão arterial, características físicas da hormonização. **Glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, creatinina, testosterona total e estradiol. A dosagem de PRL deve ser realizada no início e depois anualmente. Para as esperadas baixas concentrações de testosterona total, o método de espectrometria de massa em *tandem* é preferível, porém pouco disponível. ***Orientação para cessação do tabagismo; atividade física; redução de danos para álcool, drogas ilícitas e superdosagem hormonal. ****Repetir a depender de fatores de risco ou suspensão da estrogenoterapia após gonadectomia. MEV: mudança de estilo de vida; IST: infecções sexualmente transmissíveis.

Hiperprolactinemia secundária à estrogenoterapia é um achado relativamente frequente, visto que os estrógenos estimulam a secreção de PRL e podem levar a hiperplasia dos lactotrofos.[58] Entretanto, níveis séricos de PRL significativamente elevados foram encontrados apenas em aproximadamente 20% das mulheres transgêneros em uso de etinilestradiol associado à ciproterona.[58] Após a cessação ou redução das doses, a PRL normaliza na maioria dos casos. Nas pacientes com níveis de PRL persistentemente elevados, um terço apresenta aumento de volume da hipófise à ressonância magnética (RM).[58] Embora prolactinomas já tenham sido descritos nessa situação, esse risco parece ser muito baixo.[58] Uma observação interessante é de que a hiperprolactinemia desaparece após gonadectomia, quando não se faz mais necessário o uso da ciproterona, sugerindo que a causa possa estar relacionada à ciproterona.[59] Uma comparação entre mulheres trans evidenciou que o aumento na PRL provocado pela ciproterona foi significativamente maior de que aquele observado nas usuárias de espironolactona.[60] Estudo retrospectivo com 98 pacientes usando estrógeno com espironolactona não mostrou elevação de PRL em até 6 anos de seguimento.[61] Como os sinais e sintomas dos prolactinomas podem ser pouco evidentes nessa população, recomenda-se dosar a PRL antes de iniciar a hormonização ou na primeira consulta, e monitorar seus níveis ao menos uma vez ao ano, solicitando RM de sela túrcica para os casos de PRL persistentemente elevada, mesmo após estabilização ou redução das doses de TH.[2]

Risco cardiovascular

Uma recente metanálise mostrou ser frequente a elevação de triglicerídeos em mulheres trans medicadas com estrógenos orais, achado não observado com o uso de estrógenos transdérmicos.[38] Independentemente da via de administração, não houve alterações significativas nos níveis de LDL-colesterol e HDL-colesterol.[38]

Dados sobre hipertensão arterial e diabetes melito tipo 2 (DM2) são conflitantes, embora estudo com 214 mulheres trans tenha demonstrado prevalência significativamente maior de DM2, quando comparadas tanto a homens quanto a mulheres cis.[62] A maior parte delas teve o diagnóstico antes de iniciar a TH, o que pode ser explicado pelo fato de serem cuidadosamente avaliadas durante o tratamento pré-hormonização.[62] O mesmo estudo mostrou prevalência de infarto agudo do miocárdio (IAM) semelhante aos homens cis, mas significativamente maior de que nas mulheres cis.[62] Na coorte holandesa, mortalidade por doença cardíaca isquêmica foi maior que a da população geral, sendo que 61% das pacientes eram usuárias de etinilestradiol, com idade média de início da estrogenoterapia de 46 anos e tabagismo atual em 50%.[20] É possível que o efeito do estrógeno na saúde cardiovascular das mulheres trans dependa da idade de início da TH, agravando a doença aterosclerótica já existente quando iniciado tardiamente.

Considerando que as evidências atuais são baseadas em poucos e pequenos estudos, não há uma recomendação específica para rastreamento das doenças cardiovasculares em mulheres trans, devendo-se seguir as mesmas diretrizes da população geral. Antes de iniciar a TH, é de suma importância avaliar fatores de risco associados (tabagismo, dislipidemia, hipertensão, sedentarismo etc.), a fim de minimizar o risco cardiovascular.

Neoplasias malignas

Até o momento, não há evidências de maior incidência de câncer em mulheres trans em uso de TH, embora os estudos sejam pouco robustos de modo geral. As maiores coortes não mostraram maior risco de câncer ou de mortalidade por câncer.[20,62]

Para o câncer de mama, um temor devido ao uso do estrógeno, os dados também são conflitantes. Alguns estudos mostraram risco semelhante ao de homens cis e inferior ao de mulheres cis,[63] enquanto em outro, o risco foi comparável ao de mulheres cis.[64] Relatos de casos mostram ocorrência em idade mais jovem e após tempo curto de exposição à TH.[65,66]Não há, portanto, consenso sobre quando iniciar o rastreamento com mamografia. Deve-se, pois, seguir as mesmas recomendações das mulheres cis.[2,67] Tampouco há evidências de maior risco para o câncer de próstata em mulheres trans submetidas à TH. Contudo, a incidência pode ser subestimada pelo fato de médico e paciente negligenciarem a presença dos órgãos genitais internos masculinos. Existem apenas relatos isolados de casos de câncer de próstata em mulheres trans em uso de TH.[68-70] A Endocrine Society recomenda o rastreamento após os 50 anos de idade, seguindo as mesmas indicações de homens cis.[2]

Fertilidade

O uso prolongado de estrógenos e antiandrogênicos provoca atrofia testicular e redução de quantidade e de qualidade dos espermatozoides, que pode ou não ser reversível se a TH for suspensa. A TH não pode ser considerada eficaz como método contraceptivo. Todas as mulheres trans devem ser orientadas quanto a esse aspecto e quanto à possibilidade de criopreservação do esperma ou sua extração cirúrgica antes do início da TH.

Saúde óssea

Sabe-se que o estrógeno exerce importante papel no ganho de massa e qualidade ósseas, tanto em mulheres quanto em homens. Os dados são, contudo, inconsistentes em mulheres trans. Alguns estudos mostraram que a TH promove ganho de massa óssea em colo de fêmur, rádio e coluna lombar, mesmo havendo concomitante perda de massa magra.[71] Em contraste, outros estudos evidenciaram menor DMO nos mesmos sítios quando comparados com homens cis controles, além de menores massa magra e força muscular e maior massa gorda.[72] Uma metanálise com estudos que compararam a DMO antes e depois do início da TH mostrou um significativo aumento de DMO em coluna lombar após 12 e 24 meses.[48] O significado desse achado é incerto e não existem dados conclusivos com relação a fraturas.

Após a gonadectomia, as mulheres trans devem ser avisadas de que a suspensão do uso ou a não aderência à TH podem levar a um estado de hipogonadismo, com significativa perda de massa óssea e alto risco para osteoporose. Uma forma de avaliar a adesão à terapia hormonal em mulheres trans gonadectomizadas é a dosagem de LH sérico, que se correlaciona inversamente com a DMO, podendo se tornar um marcador de aderência.[53]

Não existem dados que corroborem qual o gênero a ser utilizado na interpretação da densitometria óssea e da ferramenta de avaliação de risco de fratura (FRAX) de indivíduos trans. Para aqueles que iniciaram a TH após a puberdade normal, sugere-se usar o gênero de nascimento,[72] porém pode-se avaliar caso a caso e calcular usando os dois gêneros, chegando-se a um valor intermediário, de acordo com a Endocrine Society.[2] A International Society of Clinical Densitometry (ISCD) recomenda usar a base de dados de mulheres caucasianas tanto para homens quanto mulheres de qualquer grupo étnico, visto que a relação entre risco de fraturas e DMO é melhor estudada nas caucasianas.[51] É possível que esta também seja uma estratégia para a interpretação da densitometria da população transexual.[51] A Endocrine Society recomenda a realização de densitometria óssea quando existirem fatores de risco para osteoporose, especialmente naquelas submetidas à gonadectomia.[2]

MORTALIDADE

Seguimento a longo prazo de mulheres trans mostrou taxa de mortalidade de 12,1%. Entre 25 e 39 anos de idade, destacaram-se como causas suicídio, uso de drogas ilícitas e AIDS.[20]Mortalidade cardiovascular também se mostrou elevada, em média de idade de 60 anos, sendo três vezes mais comum em usuárias de etinilestradiol.[20] Dados relativos ao Brasil revelam uma expectativa de vida média de 35 anos e o maior número absoluto de assassinatos de pessoas trans do mundo, entre 2008 e 2016, segundo dados da Transgender Europe.[73]

CONCLUSÕES

O indivíduo com incongruência de gênero deve receber cuidado integral e multidisciplinar, com equipe comprometida, treinada e sensibilizada quanto às suas peculiaridades. A TH é, de certa forma, bastante simples e realizada de acordo com

os princípios do tratamento do hipogonadismo. Para além da TH, o endocrinologista precisa estar atento às necessidades e aos sentimentos de cada paciente, a fim de identificar sinais sugestivos da disforia de gênero, individualizar o manejo e contribuir para difundir conhecimento e combater o estigma sofrido por homens e mulheres transgêneros.

Resumo

O papel do endocrinologista no acompanhamento de indivíduos transgêneros é fundamental para a saúde desta população, uma vez que a reposição hormonal cruzada ajuda a melhorar a qualidade de vida e diminui a disforia de gênero. Os homens trans devem receber testosterona (qualquer das preparações disponíveis), seguindo os mesmos princípios da reposição em homens hipogonádicos e acompanhando o desenvolvimento dos sinais de virilização e o hematócrito. Já as mulheres trans devem receber estrógeno (com exceção do etinilestradiol), associado ou não a alguma medicação antiandrogênica (ciproterona ou espironolactona), controlando outros fatores de risco para tromboembolismo – efeito adverso mais temido com a reposição. Não existem dados a longo prazo sobre o risco cardiovascular, mas o seguimento clínico e laboratorial é fundamental para minimizar qualquer dano à saúde, devendo-se estimular hábitos de vida saudáveis e cessação do tabagismo. O risco de câncer não parece aumentado e o indivíduo deve fazer o rastreio da mesma forma que a população geral. Deve-se sempre conversar sobre o desejo de manter a fertilidade e sobre a falta de evidências a respeito do efeito da reposição cruzada sobre a mesma. Por fim, o seguimento com uma equipe multiprofissional deve ser priorizado sempre que possível, sendo essencial não apenas durante a reposição hormonal, mas também para a realização dos procedimentos cirúrgicos que venham a ser necessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Professional Association for Transgender Health. WPATH standards of care. Int J Tansgend. 2012;13:165-232.
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:3869-903.
3. Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. Sexual Health. 2017; 14:404-11.
4. Nolan IT, Kuhner CJ, Geolani WD. Demographic and temporal trends in transgender identities and gender confirming surgery. Transl Androl Urol. 2019; 8:184-90.
5. DSM-IV – Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. trad. Cláudia Dornelles; 4. ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2002.
6. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – DSM-5. 5th. ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
7. McNeil J, Ellis SJ, Eccles FJR. Suicide in trans populations: a systematic review of prevalence and correlates. Psychology of Sexual Orientation and Gender Diversity. 2017; 4:535-54.
8. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.265/2016, de 09 de janeiro de 2020.
9. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Transsexual patients' psychiatric comorbidity and positive effect of cross-sex hormonal treatment on mental health: results from a longitudinal study. Psychoneuroendocrinology. 2014; 39:65-73.
10. Ruppin U, Pfäfflin F. Long-term follow-up adults with gender identity disorder. Arch Sex Behav. 2015; 44:1321-9.
11. Wheldon CW, Watson RJ, Fish JN et al. Cigarette smoking among youth at the intersection of sexual orientation and gender identity. LGBT Health. 2019; 6:235-41.
12. Defreyne J, T'Sjoen G. Transmasculine hormone therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019; 48:357-75.
13. Fisher AD, Castellini G, Ristori J et al. Cross-sex hormone treatment and psychobiological changes in transsexual persons: two-year follow-up data. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:4260-9.
14. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: Results from the European Network for the Investigation of Gender Incongruence. J Sex Med. 2014; 11:1999-2011.
15. Fisher AD, Castellini G, Ristori J et al. Cross-sex hormone treatment and psychobiological changes in transsexual persons: two-year follow-up data. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:4260-9.
16. Bultynck C, Pas C, Defreyne J et al. Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy. Laryngoscope. 2017; 127:2796-804.
17. Nakamura A, Watanabe M, Sugimoto M et al. Dose-response analysis of testosterone replacement therapy in patients with female to male gender identity disorder. Endocr J. 2013; 60:275-81.
18. Costantino A, Cerpolini S, Alvisi S et al. A prospective study on sexual function and mood in female-to-male transsexuals during testosterone administration and after sex reassignment surgery. J Sex Marital Ther. 2013; 39:321-35.
19. Giltay EJ, Gooren LJG. Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2913-21.

20. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JAJ et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. Eur J Endocrinol. 2011; 164:635-42.
21. Mitu K. Transgender reproductive choice and fertility preservation. AMA J Ethics 2016; 18:1120.
22. Motta G, Crespi C, Mineccia V et al. Does testosterone treatment increase anger expression in a population of transgender men? J Sex Med. 2018; 15:94-101.
23. Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. Eur J Endocrinol. 2009; 161:795-8.
24. Mueller A, Kiesewetter F, Binder H et al. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3470-5.
25. Safer JD, Tangpricha V. Care of transgender persons. N Engl J Med. 2019; 381:2451-60.
26. Defreyne J, Vantomme B, Van Caenegem E et al. Prospective evaluation of hematocrit in gender-affirming hormone treatment: results from European Network for the Investigation of Gender Incongruence. Andrology. 2018; 6:446-54.
27. Velho I, Fighera TM, Ziegelmann PK et al. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. Andrology. 2017; 5:881-8.
28. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1715-44.
29. Motosko CC, Zakhem GA, Pomeranz MK et al. Acne: a side-effect of masculinizing hormonal therapy in transgender patients. Br J Dermatol. 2019; 180:26-30.
30. Emi Y, Adachi M, Sasaki A et al. Increased arterial stiffness in female-to-male transsexuals treated with androgen. J Obstet Gynaecol Res. 2008; 34:890-7.
31. Olson-Kennedy J, Okonta V, Clark LF et al. Physiologic response to genderaffirming hormones among transgender youth. J Adolesc Health. 2017; 62:397-401.
32. Vita R, Settineri S, Liotta M et al. Changes in hormonal and metabolic parameters in transgender subjects on cross-sex hormone therapy: a cohort study. Maturitas. 2018; 107:92-6.
33. Fernandez JD, Tannock LR. Metabolic effects of hormone therapy in transgender patients. Endocr Pract. 2015; 22:383-8.
34. Jarin J, Pine-Twaddell E, Trotman G et al. Cross-sex hormones and metabolic parameters in adolescents with gender dysphoria. Pediatrics. 2017; 139:e20163173.
35. Deutsch MB, Bhakri V, Kubicek K. Effects of cross-sex hormone treatment on transgender women and men. Obstet Gynecol. 2015; 125:605-10.
36. Wultsch A, Kaufmann U, Ott J et al. Profound changes in sex hormone levels during cross-sex hormone therapy of transsexuals do not alter serum cholesterol acceptor capacity. J Sex Med. 2015; 12:1436-9.
37. Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. Eur J Endocrinol. 2009; 161:795-8.
38. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R et al. Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:3914-23.
39. van Kesteren PJM, Asscheman H, Megens JAJ et al. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. Clin Endocrinol (Oxf). 1997; 47:337-43.
40. Calof OM, Singh AB, Lee ML et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005; 60:1451-7.
41. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; a review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. J Clin Transl Endocrinol. 2015; 2:55-60.
42. Getahun D, Nash R, Flanders WD et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons. Ann Intern Med. 2018; 169:205-13.
43. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH et al. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:1-10.
44. Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. J Sex Med. 2009; 6:3193-200.
45. Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM et al. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. Obstet Gynecol. 2014; 124:1120-7.
46. Neblett MF 2nd, Hipp HS. Fertility considerations in transgender persons. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019; 48:391-402.
47. De Roo C, Lierman S, Tilleman K et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. Reprod Biomed Online. 2017; 34:557-66.
48. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R et al. Effect of sex steroids on the bone health of transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:3904-13.
49. Fighera TM, Ziegelmann PK, Rasia da Silva T et al. Bone mass effects of crosssex hormone therapy in transgender people: Updated systematic review and meta-analysis. J Endocr Soc. 2019; 3:943-64.
50. Turner A, Chen TC, Barber TW et al. Testosterone increases bone mineral density in female-to-male transsexuals: a case series of 15 subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61:560-6.
51. Stevenson MO, Tangpricha V. Osteoporosis and bone health in transgender persons. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019; 48:421-7.
52. Rothman MS, Iwamoto SJ. Bone health in the transgender population. Clin Rev Bone Miner Metab. 2019; 17:77-85.

53. van Kesteren P, Lips P, Gooren LJG et al. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48:347-54.
54. Hamidi O, Davidge-Pitts CJ. Transfeminine hormone therapy. Endocrinol Metab Clin N Am. 2019; 48:341-55.
55. Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. Andrologia. 2014; 46:791-5.
56. Shatzel JJ, Connelly KJ, DeLoughery TG. Thrombotic issues in transgender medicine: a review. Am J Hematol. 2017; 92:204-8.
57. Ott J, Kaufmann U, Bentz E-K et al. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis intranssexuals under cross-sex hormone therapy. Fertil Steril. 2010; 93:1267-72.
58. Asscheman H, Gooren LJ, Assies J et al. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. Clin Endocrinol (Oxf). 1988; 28:583-8.
59. Defreyne J, Nota N, Pereira C et al. Transient elevated serum prolactin in trans women is caused by cyproterone acetate treatment. LGBT Health. 2017; 4:328-36.
60. Fung R, Hellstern-Layefsky M, Tastenhoye C et al. Differential effects of cyproterone acetate vs spironolactone on serum high-density lipoprotein and prolactin concentrations in the hormonal treatment of transgender women. J Sex Med. 2016; 13:1765-72.
61. Bisson JR, Chan KJ, Safer JD. Prolactin levels do not rise among transgender women treated with estradiol and spironolactone. Endocr Pract. 2018; 24:646-51.
62. Wierckx K, Elaut E, Declercq E et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer duringcross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons:a case–control study. Eur J Endocrinol. 2013; 169:471-8.
63. Brown GR, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. Breast Cancer Res Treat. 2015; 149:191-8.
64. de Blok Christel JM, Wiepjes CM, Nota NM et al. Breast cancer risk intransgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. BMJ. 2019; 365:1652.
65. Gooren L, Bowers M, Lips P et al. Five new cases of breast cancer in transsexual persons. Andrologia. 2015; 47:1202-5.
66. Gooren LJ, van Trotsenburg MA, Giltay EJ et al. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. J Sex Med. 2013; 10:3129-34.
67. de Blok Christel JM, Dreijerink KMA, den Heijer M. Cancer risk in transgender people. Endocrinol Metab Clin N Am. 2019; 48:441-452.
68. Thurston AV. Carcinoma of the prostate in a transsexual. Br J Urol. 1994; 73:217.
69. van Harst EP, Newling DW, Gooren LJ et al. Metastatic prostatic carcinoma in a male-to-female trans-sexual. BJU Int. 1998; 81:776.
70. Miksad RA, Bubley G, Church P et al. Prostate cancer in a transgender woman 41 years after initiation of feminization. JAMA. 2006; 296:2316-7.
71. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y et al. Preservation of volumetric bone density and geometry in trans women during cross-sex hormonal therapy: a prospective observational study. Osteoporos Int. 2015; 26:35-47.
72. Lapauw B, Taes Y, Simoens S et al. Body composition, volumetric and a real bone parameters in male-to-female transsexual persons. Bone. 2008; 43:1016-21.
73. Transgender Europe. Disponível em: https://transrespect.org/en/map/trans-murder-monitoring/#. Acesso em: 14/02/20.

Parte 6

Doenças do Pâncreas Endócrino

56 Diabetes Melito | Classificação e Diagnóstico
57 Patogênese do Diabetes Melito Tipo 2
58 Tratamento Farmacológico do Diabetes Melito Tipo 2
59 Diabetes Melito Tipo 2 no Idoso
60 Prevenção da Doença Cardiovascular no Paciente com Diabetes Melito
61 Pré-Diabetes | Uma Visão Geral
62 Insulinoterapia no Diabetes Melito Tipo 1
63 Controle Glicêmico no Ambiente Hospitalar
64 Diabetes Melito e Gestação
65 Retinopatia Diabética
66 Doença Renal do Diabetes
67 Neuropatia Diabética | Classificação, Diagnóstico e Tratamento
68 Pé Diabético | Avaliação e Tratamento
69 Crises Hiperglicêmicas e Hipoglicemia
70 Hipoglicemia em Adultos Não Diabéticos

56

Diabetes Melito | Classificação e Diagnóstico

Ruy Lyra • Luiz de Gonzaga G. Azevedo Jr. • Karoline Matias Morais de Medeiros •
Ana Tereza Bezerra de Melo • Carla Denise Ferreira de Moura •
Amaro Gusmão Guedes • José Maria Correia Lima e Silva • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) representa um grupo de doenças metabólicas com etiologias diversas, caracterizado por hiperglicemia, que resulta de uma secreção deficiente de insulina pelas células beta, resistência periférica à ação da insulina ou ambas. As duas principais etiologias são o DM tipo 2 (DM2), que corresponde por 90 a 95% dos casos, e o DM tipo 1 (DM1), que corresponde a 5 a 10%. A hiperglicemia crônica do diabetes frequentemente está associada a dano, disfunção e insuficiência de vários órgãos, principalmente olhos, rins, coração e vasos sanguíneos.[1,2]

O diabetes é um dos desafios de saúde que mais crescem no século XXI, tendo o número de adultos acometidos pela doença diabetes mais do que triplicado nos últimos 20 anos. Segundo a International Diabetes Federation (IDF), atualmente, 9,3% dos adultos entre 20 e 79 anos de idade – 463 milhões de pessoas – vivem com diabetes (1 em cada 11 adultos).[2] Na faixa etária acima de 65 anos, 136 milhões de indivíduos teriam DM.[2] Um em cada dois adultos com diabetes não é diagnosticado. Um milhão e cem mil crianças e jovens menores de 20 anos de idade têm DM1, com cerca de 130 mil casos novos a cada ano.[2] O DM e suas complicações também implicam redução da expectativa de vida e elevada mortalidade, resultando em 4 milhões de mortes em 2019. Isso corresponderia a uma morte a cada 8 segundos.[2] Mantidas as tendências atuais, a IDF estima para 2030 a presença de 578 milhões de adultos com DM, e a projeção para 2045 é de 700 milhões de indivíduos com DM.[2] A crescente prevalência de diabetes em todo o mundo é motivada por uma complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. O aumento contínuo deve-se, em grande parte, a um aumento no DM2 e fatores de risco relacionados, que incluem crescente urbanização e mudanças de hábitos de vida (com maior ingestão calórica, aumento do consumo de alimentos processados, estilos de vida sedentários, níveis crescentes de obesidade). Enquanto a prevalência global de diabetes nas áreas urbanas é de 10,8%, nas áreas rurais, é menor, de 7,2%. No entanto, essa lacuna está se aproximando, com a prevalência rural em ascensão.[2]

A prevalência de DM varia muito entre diferentes nações e regiões, mas tem se elevado em todos os países, com maior intensidade naqueles em desenvolvimento. De acordo com a IDF, atualmente, haveria no Brasil 16,8 milhões de pessoas com DM (46% ainda sem diagnóstico), o que corresponderia a uma prevalência de 9,4% (1 em cada 8 adultos) e 30.900 crianças. A projeção para 2030 e 2045 é de 21,5 e 26 milhões de casos, respectivamente. O Brasil ocupa o quinto lugar na lista de países com maior número de diabéticos, após China, Índia, EUA e Paquistão.[2] Proporcionalmente, o DM é mais prevalente nas Ilhas Marshall, pequeno país da Micronésia, com cerca de 60 mil habitantes, dos quais aproximadamente 30% têm DM.[2]

A maior prevalência de DM2 é observada entre os índios Pima americanos, dos quais 80% têm obesidade e 55%, DM2.[3] Na população adulta (≥ 18 anos de idade) dos EUA, estimou-se, em 2015, que 12,2% tinham DM (24% não diagnosticados) e 34%, pré-diabetes.[4] Especula-se que, em 2050, um quinto a um terço dos americanos terão DM2, caso se mantenha a tendência atual de crescimento da doença. A prevalência do DM2 aumenta com a idade e, na maioria dos países, a estimativa é que em torno de 20% dos indivíduos com idade ≥ 65 anos tenham DM (Figura 56.1).[2,4]

Como 35 a 50% dos casos de DM2 são assintomáticos ou oligossintomáticos, o diagnóstico da doença, em geral, é feito tardiamente, com um atraso estimado de pelo menos 4 a 7 anos. Com isso, as complicações micro e macrovasculares não raramente estão presentes quando há a detecção inicial da hiperglicemia. Em consequência das complicações crônicas, os diabéticos apresentam, em comparação à população não afetada pela doença, elevada morbidade (perda da visão, insuficiência renal em estágio terminal, amputação não traumática dos membros inferiores, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral etc.), redução na expectativa de vida e mortalidade duas a três vezes maior. Essa evolução indesejada do diabetes poderia ser amenizada ou parcialmente evitada por meio de diagnóstico e tratamento precoces da doença e de suas complicações.[2,4]

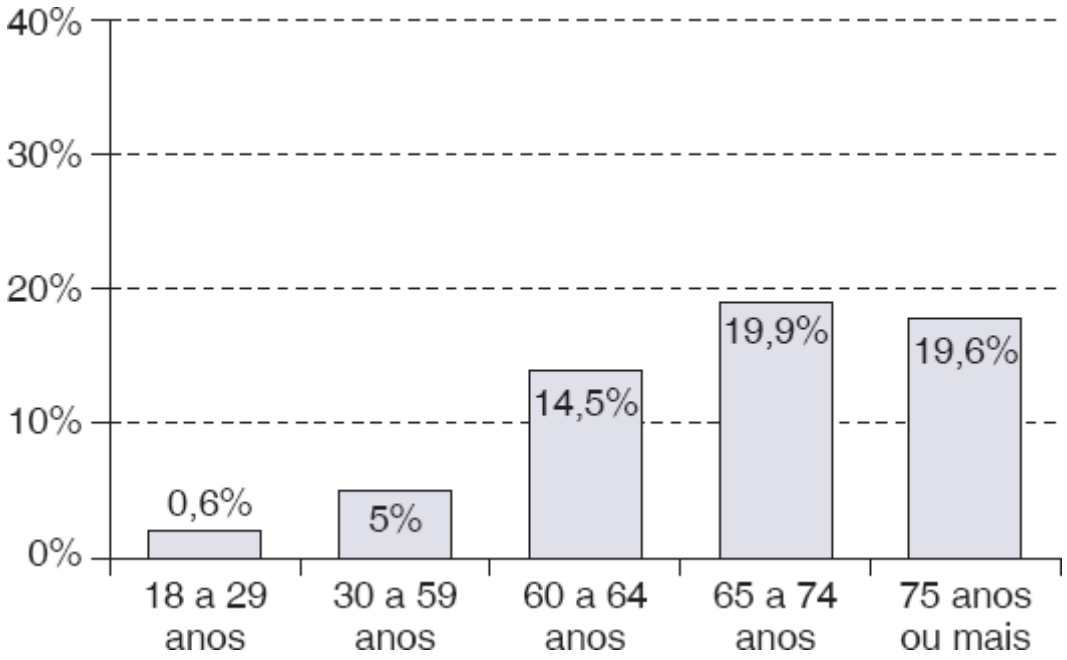


Figura 56.1 Prevalência de diabetes melito (DM) na população urbana brasileira ajustada para idade, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação do DM proposta pela American Diabetes Association (ADA) se baseia na etiologia (Quadro 56.1) e pode ser dividida nas seguintes categorias gerais:

- DM1 (pode ser autoimune ou, mais raramente, idiopático; destruição das células beta pancreáticas, resultando em deficiência absoluta de insulina)
- DM2 (resultante de perda progressiva da secreção adequada de insulina pelas células beta, frequentemente antecedida pela resistência à insulina)
- Diabetes melito gestacional (hiperglicemia diagnosticada durante a gravidez, geralmente surgindo a partir da 24ª semana)
- Tipos específicos de DM devido a outras causas, como síndromes monogênicas de diabetes (p. ex., diabetes melito neonatal [DMN] e diabetes da maturidade dos jovens [MODY]); doenças do pâncreas exócrino (p. ex., pancreatite, fibrose cística, carcinoma etc.); DM induzido por fármacos (p. ex., glicocorticoides, antipsicóticos atípicos, estatinas etc.) ou produtos químicos.[2]

Diferenciação entre tipos 1 e 2

A distinção entre DM1 e DM2 é, em geral, relativamente simples e se baseia fundamentalmente em dados clínicos e epidemiológicos (Quadro 56.2). O DM1 geralmente surge na infância e adolescência, enquanto o DM2 predomina em adultos com excesso de peso e idade > 30 a 40 anos.[1,2,4] A classificação é importante para definir terapia; entretanto, muitos pacientes não são claramente definidos como DM1 ou DM2 no momento do diagnóstico. Os sintomas clássicos de DM1 (poliúria, polidipsia, polifagia) estão presentes em praticamente 100% dos casos. Em contraste, muitos pacientes com DM2 são assintomáticos ou oligossintomáticos, sendo diagnosticados ao acaso em exames de rotina. Entretanto, tanto DM1 quanto DM2 são doenças heterogêneas, nas quais a apresentação clínica e a progressão da doença podem variar consideravelmente. Quando o DM1 tem início já na vida adulta, os sintomas não se apresentam de forma clássica, como visto nas crianças; ocasionalmente, pacientes com DM2 podem ter cetoacidose diabética (CAD) como manifestação

inicial.[1-4]Nas últimas décadas, o crescente número de crianças e adolescentes com obesidade em vários países tem aumentado exponencialmente a prevalência de DM2 nessa população, bem como a quantidade de casos de DM1 associado a excesso de peso.[3,5] Nos casos duvidosos, o diagnóstico se confirma pela dosagem de autoanticorpos contra antígenos da célula beta e do peptídeo C (ver *Diagnóstico*, adiante).[3,5,6]

Quadro 56.1 Classificação etiológica para o diabetes melito.

- Diabetes melito tipo 1 (destruição das células beta, em geral levando à deficiência absoluta de insulina)
  - Autoimune (90 a 95%)
  - Idiopático (5 a 10%)
- Diabetes melito tipo 2 (pode variar de predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina à predominância de um defeito secretório das células beta, associado à resistência insulínica)
- Outros tipos específicos
  - Defeitos genéticos da função da célula beta
    - MODY 1-14
    - Diabetes neonatal
    - DNA mitocondrial
    - Outros
  - Defeitos genéticos na ação da insulina
    - Resistência insulínica tipo A
    - Leprechaunismo
    - Síndrome de Rabson-Mendehall
    - Diabetes lipoatrófico
    - Outros
  - Doenças do pâncreas exócrino
  - Pancreatite
  - Traumatismo
  - Neoplasia
  - Fibrose cística
  - Hemocromatose
  - Pancreatopatia fibrocalculosa
  - Diabetes pós-transplante
  - Endocrinopatias
    - Acromegalia
    - Síndrome de Cushing
    - Glucagonoma

        - Feocromocitoma
        - Hipertireoidismo
        - Somatostatinoma
        - Aldosteronoma
    - Induzido por medicamentos ou produtos químicos
        - Vacor
        - Pentamidina
        - Ácido nicotínico
        - Glicocorticoides
        - Hormônios tireoidianos
        - Diazóxido
        - Agonistas beta-adrenérgicos
        - Tiazídicos
        - Fenitoína
        - Interferon-α
        - Inibidores de protease
        - Inibidores do *checkpoint* imune
        - Antipsicóticos atípicos
        - L-asparaginase
        - Ciclosporina
        - Estatinas
    - Infecções
        - Rubéola congênita
        - Citomegalovírus
        - Outras
    - Formas incomuns de diabetes autoimune
        - Síndrome da pessoa rígida
        - Anticorpos antirreceptores insulínicos
        - Outros
    - Outras síndromes genéticas às vezes associadas ao diabetes
        - Síndrome de Down
        - Síndrome de Klinefelter
        - Síndrome de Turner

- Síndrome de Wolfram
- Ataxia de Friedreich
- Coreia de Huntington
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- Distrofia miotônica
- Porfiria
- Síndrome de Prader-Willi
- Outras

- Diabetes melito gestacional

Adaptado de American Diabetes Association, 2020.[1]

A ocorrência de agregação familiar do diabetes é mais comum no DM2 do que no DM1. No entanto, estudos recentes descrevem uma prevalência duas vezes maior de DM1 em famílias com tipo 2, sugerindo uma possível interação genética entre os dois tipos de diabetes.[6]

■ *Diabetes melito tipo 1*

Denominado inicialmente diabetes insulinodependente ou diabetes juvenil, o DM1 é responsável por 5 a 10% do diabetes e é causado por deficiência absoluta de insulina, consequente à destruição autoimune ou, bem mais raramente, idiopática das células beta pancreáticas.[5,7,8]

Tipicamente, pacientes com DM1 têm índice de massa corporal (IMC) normal, mas a presença de sobrepeso ou obesidade não exclui o diagnóstico, devido à prevalência crescente dessas condições em todas as faixas etárias.[7,8] Uma característica marcante dos diabéticos tipo 1 é a tendência à cetose e a invariável necessidade de insulinoterapia como tratamento. A CAD pode ser a manifestação inicial da doença em até um terço dos adultos e até dois terços das crianças. Quanto menor a idade, maior o risco.[3,7,8]

Quadro 56.2 Principais diferenças entre diabetes melito tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2).

Característica clínica	DM1	DM2
Início usual	Infância e adolescência*	A partir dos 40 anos**
Frequência relativa	5 a 10%	90 a 95%
Prevalência	0,1 a 0,3%	9 a 12%
Concordância em gêmeos idênticos	Até 50%	80 a 90%
Associação com HLA	Sim	Não
ICA/anti-GAD65	Geralmente presentes	Ausentes
Peptídeo C sérico	Baixo	Normal ou elevado
Obesidade ao diagnóstico	Ocasional	Frequente (80% são obesos)
Sintomas clássicos	Quase sempre presentes	50% dos pacientes são assintomáticos
	Cetoacidose diabética	

Complicação aguda mais característica		Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica
Tratamento medicamentoso inicial	Insulina	Hipoglicemiantes orais

*Pode surgir em qualquer faixa etária. **Em alguns países (p. ex., EUA, Canadá e Japão), tem havido um número crescente de casos de DM2 em crianças e adolescentes. HLA: antígeno leucocitário humano; ICA: anticorpos anti-ilhotas; anti-GAD_{65}: anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico.

Epidemiologia

A doença predomina em crianças e adolescentes (pico entre 10 e 14 anos), mas pode surgir em qualquer idade, inclusive em octogenários. Estima-se que o DM1 acometa 0,3% da população geral com idade igual ou inferior a 20 anos, e 0,5 a 1% se considerarmos todas as faixas etárias. Até recentemente, estimava-se que havia em torno de 1,4 milhão de casos nos EUA e 10 a 20 milhões no mundo.[2,7,8] Convém citar que, nas últimas décadas, tem aumentado significativamente o número de casos de DM1, em diversos países, sobretudo em crianças com idade < 5 anos.[2,7,8]

Anualmente, cerca de 86.000 crianças são diagnosticadas com DM1 em todo o mundo, com um aumento anual de 3,0% em sua incidência.[2,8] A incidência de DM1 na população infantil mostra ampla variação geográfica, variando de 0,01/100.000/ano em Papua-Nova Guiné a 62,4/100.000/ano na Finlândia. Na Europa, a maior incidência está localizada na Finlândia, Sardenha (sul da Itália), Noruega e Suécia, e a menor, nos países do leste europeu. [2,7,8]

Patogênese

O DM1 caracteriza-se por deficiência absoluta na produção de insulina, decorrente, na maioria dos casos, de uma destruição autoimune indolente das células beta (DM tipo 1A [DM1A]).[3,9]Acredita-se que o processo seja desencadeado pela agressão das células beta por fator ambiental (sobretudo, infecções virais) em indivíduos geneticamente suscetíveis.[3,9,10]Polimorfismos no complexo antígeno leucocitário humano (HLA; *human leucocyte antigen*), localizado no cromossomo 6, são os principais responsáveis pela maior suscetibilidade genética para o DM1, seguidos de polimorfismos do gene da insulina e, em terceiro lugar, por polimorfismos no gene de uma fosfatase específica dos linfócitos (*PTPN22*; *protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22*).[8-10] Cerca de 90% dos pacientes com DM1 têm HLA-DR3, DQB1*0201 (HLA DR3-DQ2) ou HLA-DR4, DQB1*0302 (HLA DR4-DQ8). Em contraste, a presença de alguns alelos DR4, tais como DRB1*0403 e DPB1*0402, reduz o risco de surgimento de DM1 mesmo na presença do alelo de alto risco DQB1*0302. O alelo HLA DQB1*0602 também fornece proteção contra o desenvolvimento de DM1.[11-15] Somente 5% dos indivíduos com alelos de alto risco desenvolvem DM1, ressaltando a importância de outros fatores genéticos e não genéticos.[3,9-11]

Na maioria dos casos, a agressão inicial das células beta ocorre indiretamente, ou seja, anticorpos produzidos contra antígenos virais acabam lesionando as células beta devido ao mimetismo molecular entre antígenos virais e antígenos dessas células. A velocidade da destruição das células beta é bastante variável, sendo rápida em alguns indivíduos (principalmente em crianças) e lenta em outros (sobretudo entre adultos). A hiperglicemia permanente se manifesta quando 90% das ilhotas são destruídas.[3,9-11]

Alguns autoanticorpos foram identificados como marcadores da destruição autoimune da célula beta. Os principais são os autoanticorpos anti-ilhotas (ICA) e anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), antitirosinofosfatases IA-2 e IA-2b e antitransportador de zinco 8 (anti-Znt8). Eles geralmente precedem a hiperglicemia por meses a anos (estágio pré-diabético), e um ou mais deles estão presentes em 85 a 90% dos pacientes na ocasião do diagnóstico. Podem persistir por até 10 anos ou mais após o mesmo, sobretudo o anti-GAD. Em crianças com menos de 10 anos de idade, os IAA podem preceder os demais anticorpos.[3,9-11] O anti-Znt8 eventualmente pode ser o único anticorpo positivo. Em adultos que desenvolvem DM1, o anti-GAD tem maior sensibilidade.[10] Vários estudos indicam que a medição de ICA em familiares de pessoas com DM1 pode identificar indivíduos em risco de desenvolver a doença.[9] Na predição do desenvolvimento da doença em jovens, o número de anticorpos positivos parece ser mais importante que os títulos dos anticorpos.[3,9-12] Em um estudo com 585 crianças que tinham mais de dois autoanticorpos positivos, quase 70% desenvolveram DM1 em 10 anos e 84%, em 15 anos.[10,12]

Entre os fatores ambientais que poderiam participar no desenvolvimento do DM1, incluem-se infecções virais (rubéola congênita, enterovírus, parotidite e sarampo), deficiência de vitamina D e exposição precoce ao leite bovino e ao trigo. Atualmente, apenas o papel da rubéola congênita e dos enterovírus está confirmado.[3,9,10]

Somente 10 a 15% das crianças diagnosticadas com DM1 têm história familiar em parentes de primeiro grau. O risco é maior quando o pai é afetado, em comparação à mãe. A concordância média entre gêmeos homozigóticos fica em torno de 59%, o que reforça a importância de fatores não genéticos no desenvolvimento da doença (Quadro 56.3).[3,9,10]

O DM1 idiopático ou DM tipo 1B (DM1B) representa 4 a 7% dos pacientes com DM1 recém-diagnosticado e inclui casos de deficiência absoluta de insulina que não são imunomediados. Essa forma de diabetes é fortemente herdada e não está associada ao HLA.[2]Indivíduos com esse tipo de diabetes cursam com cetoacidose episódica e apresentam diferentes graus de deficiência de insulina entre os episódios. A maioria dos pacientes descritos até o momento é de ascendência africana ou asiática.[3,9,10] A patogênese de deficiência insulínica no DM1B não é conhecida,[1,3] porém já foi relatado que mutações no gene da insulina podem, ocasionalmente, ser encontradas em crianças e jovens com DM1B.[13]

Quadro 56.3 Fator genético como risco empírico para o diabetes melito tipo 1 (DM1).

Grau de parentesco	Risco para DM1 (%)
População geral	0,3 a 0,5
Parentes de 1º grau	1 a 15
Filhos de pai acometido	6
Filhos de mãe acometida	2 a 3
Filhos de pai e mãe acometidos	30
Gêmeos homozigóticos	30 a 50
Gêmeos heterozigóticos	5

Adaptado de Hissa et al., 2013.[10]

O estadiamento do DM1 está especificado no Quadro 56.4.[1] Em geral, a hiperglicemia torna-se manifesta de forma permanente quando pelo menos 90% das células beta são destruídas (Figura 56.2).[3,10,11]

Etiologia

O DM1A pode ter herança monogênica ou, mais frequentemente, poligênica. A forma monogênica pode se apresentar isoladamente ou associada a duas raras condições: a síndrome poliglandular autoimune do tipo 1 (SPA-1) e a síndrome IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, ligadas ao X).[1,14,15]

A SPA-1, também conhecida como APECED, é rara (prevalência de 1:9.000 a 1:200.000 habitantes), tem transmissão autossômica recessiva e está associada a mutações no gene *AIRE* (regulador autoimune; *autoimmune regulator*), resultando em uma proteína AIRE defeituosa, a qual é essencial para a manutenção dos mecanismos de imunotolerância. A proporção de mulheres para homens acometidos varia de 0,8 a 2,4.[14] O diagnóstico da SPA-1 tem base na combinação de dois dos três critérios principais: candidíase mucocutânea crônica (CMC), hipoparatireoidismo (HPT) e insuficiência adrenal primária (IAP). Entre 89 casos da Finlândia, todos tinham CMC; 86%, HPT; 79%, IAP; e 23%, DM1.[14]

A *síndrome IPEX* é muito rara e resulta de mutações do gene *FoxP3* que controla o desenvolvimento das células T regulatórias.[15] Na ausência dessas células, que desligam as células T patogênicas, aproximadamente 80% das crianças com a síndrome desenvolvem DM1. O diabetes pode se manifestar já ao nascimento, mas é mais comum que se manifeste no período neonatal. A maioria das crianças com a síndrome IPEX morre precocemente na infância. Essa síndrome pode ser revertida com o transplante de medula óssea.[1,15]

No diagnóstico diferencial do DM1, é preciso lembrar que 50% das crianças com DMN permanente têm uma mutação da molécula Kir6.2 do receptor das sulfonilureias.[16] Trata-se de uma condição não autoimune e que se diferencia do diabetes associado à síndrome IPEX por não cursar com autoanticorpos contra a célula beta e por responder ao tratamento oral com sulfonilureias.[1,16]

A forma poligênica do DM1A tem fortes associações com genes ligados ao HLA.[11] Nesse contexto, o DM1 é um dos principais componentes da SPA tipo 2 (SPA-2) e SPA tipo 3 (SPA-3).[3,9]

Diabetes autoimune latente em adultos

O diabetes autoimune latente em adultos (LADA) é uma forma de diabetes autoimune em que a velocidade da destruição das células beta pancreáticas é mais lenta do que a habitualmente observada no DM1. Em geral, o diagnóstico de LADA ocorre entre 30 e 50 anos de idade, independentemente do uso de insulina, e apresenta características clínicas mais semelhantes aos indivíduos com DM2. Trata-se, portanto, de uma forma híbrida de DM que compartilha características tanto do DM1 (p. ex., marcadores de autoimunidade) como do DM2 (p. ex., excesso de peso e resistência à insulina).[17-19] Estima-se que responda por 3 a 12% dos casos de diabetes em adultos, sendo mais frequente na Europa.[19]

Quadro 56.4 Estágios do diabetes melito tipo 1.

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Características fenotípicas	• Autoimunidade • Normoglicemia • Pré-sintomático	• Autoimunidade • Disglicemia • Pré-sintomático	• Hiperglicemia de início recente • Sintomático
Critérios diagnósticos	• Dois ou mais autoanticorpos anti-ilhotas • Sem GJA ou TDG	• Disglicemia: GJA ou TDG • HbA_{1c} de 5,7 a 6,4% ou aumento na HbA_{1c} > 10%	• Sintomas característicos • Hiperglicemia • Critérios diagnósticos-padrão

GJA: glicemia de jejum alterada (entre 100 e 125 mg/dℓ); TDG: tolerância diminuída à glicose (glicemia de 2 horas no teste oral de tolerância à glicose entre 140 e 199 mg/dℓ). Adaptado de American Diabe-tes Association, 2020.[1]

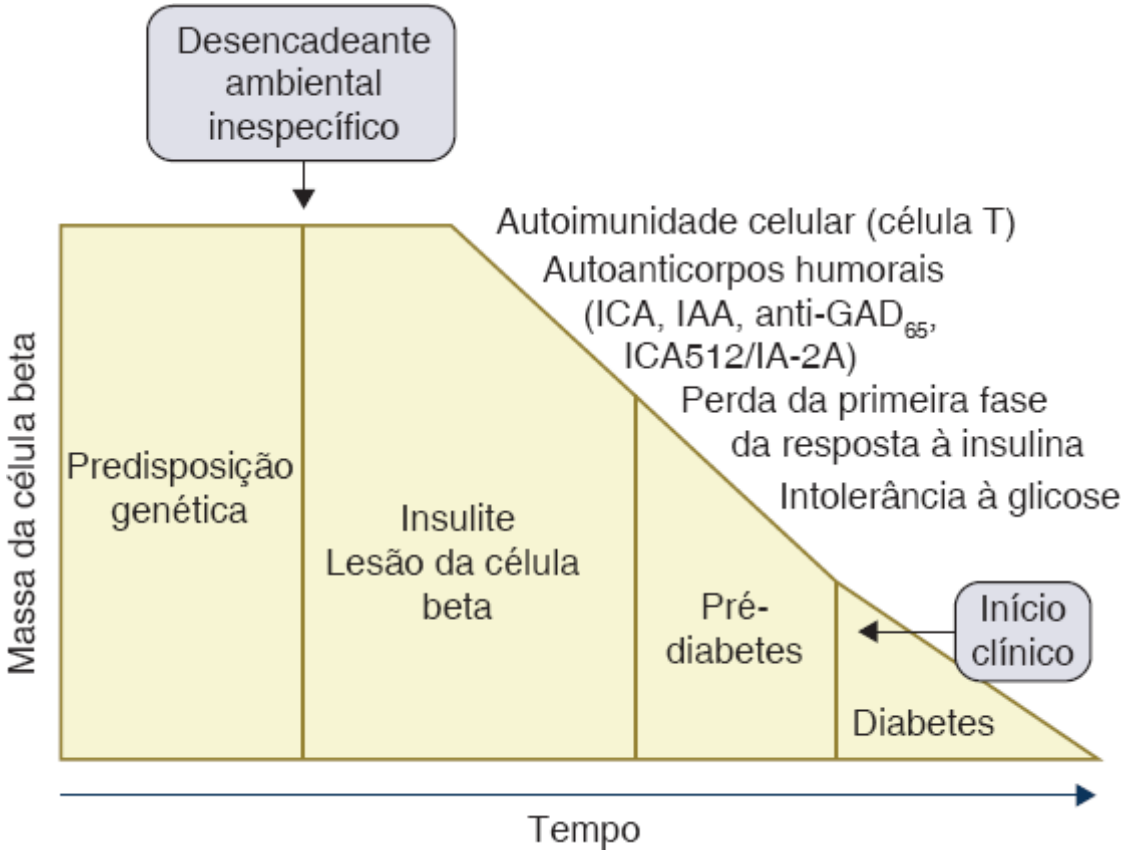


Figura 56.2 Patogênese do diabetes melito tipo 1.

A Sociedade de Imunologia do Diabetes (IDS) define LADA pelo início de diabetes na idade adulta (> 30 anos), independência de insulina por pelo menos 6 meses após o diagnóstico e presença de pelo menos um autoanticorpo contra

células beta positivo, independentemente da especificidade do título, número ou epítopo.[17-19] No entanto, a definição exata de LADA ainda está em debate e não há diretrizes claras até o momento.[20] Dessa maneira, o grupo definido como LADA é extremamente heterogêneo em suas características genéticas, fenotípicas e imunológicas, mostrando uma ampla variabilidade na taxa de destruição das células beta pancreáticas, resistência à insulina e autoimunidade, provavelmente devido a diferenças nos fatores genéticos e imunológicos.[17-19] Como consequência, LADA continua sendo despercebido no contexto clínico, com alta taxa de erros de diagnóstico (5 a 10%), sendo muitas vezes diagnosticado como DM2.[18]

Estudos genéticos sugerem que LADA apresenta características genômicas tanto do DM1 quanto do DM2, apoiando o conceito de que o LADA pode ser considerado a mistura dos dois principais tipos de diabetes.[18] Entretanto, ainda falta uma análise genética exclusiva do LADA, sendo necessários mais estudos para esclarecer sua fisiopatologia.[17-19]

O anti-GAD é marcador mais sensível no LADA, estando positivo em cerca de 90% dos casos ao diagnóstico. Os autoanticorpos anti-IAA, anti-IA-2 (IA-2A) e anti-Znt8A, que são frequentes em indivíduos com diagnóstico recente de DM1, são menos prevalentes em pacientes com LADA.[17-19]

■ *Diabetes melito tipo 2*

Surge habitualmente após os 40 anos de idade, e a maioria dos pacientes (cerca de 80%) é obesa. Contudo, nos últimos anos, tem sido observado com frequência em indivíduos mais jovens.[2,21,22] Além disso, em alguns países (p. ex., EUA, Canadá, Japão etc.), tem ocorrido um aumento dramático e quase exponencial na incidência de DM2 em crianças e adolescentes obesos.[23,24] De acordo com alguns autores, esse crescimento foi de quase 10 vezes na última década. Nos EUA, o DM2 tem representado cerca de um terço dos novos casos de DM em indivíduos com menos de 20 anos de idade.[23,24] No Brasil, dados do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), em que cerca de 38 mil adolescentes foram avaliados, recentemente revelaram que 8% tinham obesidade, 20% síndrome metabólica, 3,3% DM2 e 22% pré-diabetes.[25] Aproximadamente 70 a 90% dos pacientes com DM2 têm também a *síndrome metabólica*, caracterizada por um aglomerado de fatores que implicam risco cardiovascular elevado (dislipidemia, obesidade abdominal, resistência insulínica, tolerância alterada à glicose ou diabetes e hipertensão).[26]

A síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) é a complicação aguda clássica do DM2 e implica elevada mortalidade.[27] Contudo, em alguns países, cerca de um terço dos casos de CAD ocorrem em pacientes com DM2.[27] Ademais, CAD é tipicamente a manifestação inicial do DM2 com tendência à cetose (ver adiante).[28]

Patogênese

Os principais mecanismos fisiopatológicos que levam à hiperglicemia no DM2 são:

- Resistência periférica à ação insulínica nos adipócitos e, principalmente, no músculo esquelético
- Secreção deficiente de insulina pelo pâncreas
- Aumento da produção hepática de glicose, resultante da resistência insulínica no fígado.[1,29,30]

Entretanto, outros componentes desempenham importante papel na patogênese do DM2: o adipócito (lipólise acelerada), o trato gastrintestinal (deficiência/resistência incretínica), as células alfa pancreáticas (hiperglucagonemia), o rim (reabsorção aumentada de glicose pelos túbulos renais) e o cérebro (resistência à insulina). Coletivamente, esses componentes compreendem o que foi chamado por octeto ominoso de DeFronzo (Figura 56.3).[30] Alterações na microbiota intestinal também contribuem para o surgimento de resistência insulínica e DM2.[31]

Fatores de risco

Os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento do DM2 estão listados no Quadro 56.5. Obesidade é o mais importante (sobretudo aquela com distribuição predominantemente abdominal da gordura) (Figura 56.4). Em geral, quanto maiores a circunferência abdominal e o IMC, maior o risco para DM2.[21,23] A incidência de DM2 é cinco vezes maior em pacientes com síndrome metabólica em comparação a um grupo de pacientes sem a síndrome.[21,23] Entre outros fatores importantes, incluem-se sedentarismo, história familiar de DM2 (principalmente em parentes do primeiro grau, predisposição maior do que no DM1), idade > 40 anos, síndrome dos ovários policísticos (SOP) e prévio diabetes gestacional.[1,21] Tabagismo também implica risco aumentado para DM2, o inverso acontecendo em relação ao DM1 e ao LADA.[21,23,32] Em contrapartida, há evidências de que o consumo crônico de café diminua o risco para o DM2.[33] Entre os indivíduos mais suscetíveis, o risco para o DM2 pode ser diminuído com a adoção de um estilo de vida mais saudável (dieta e atividade física).[34]

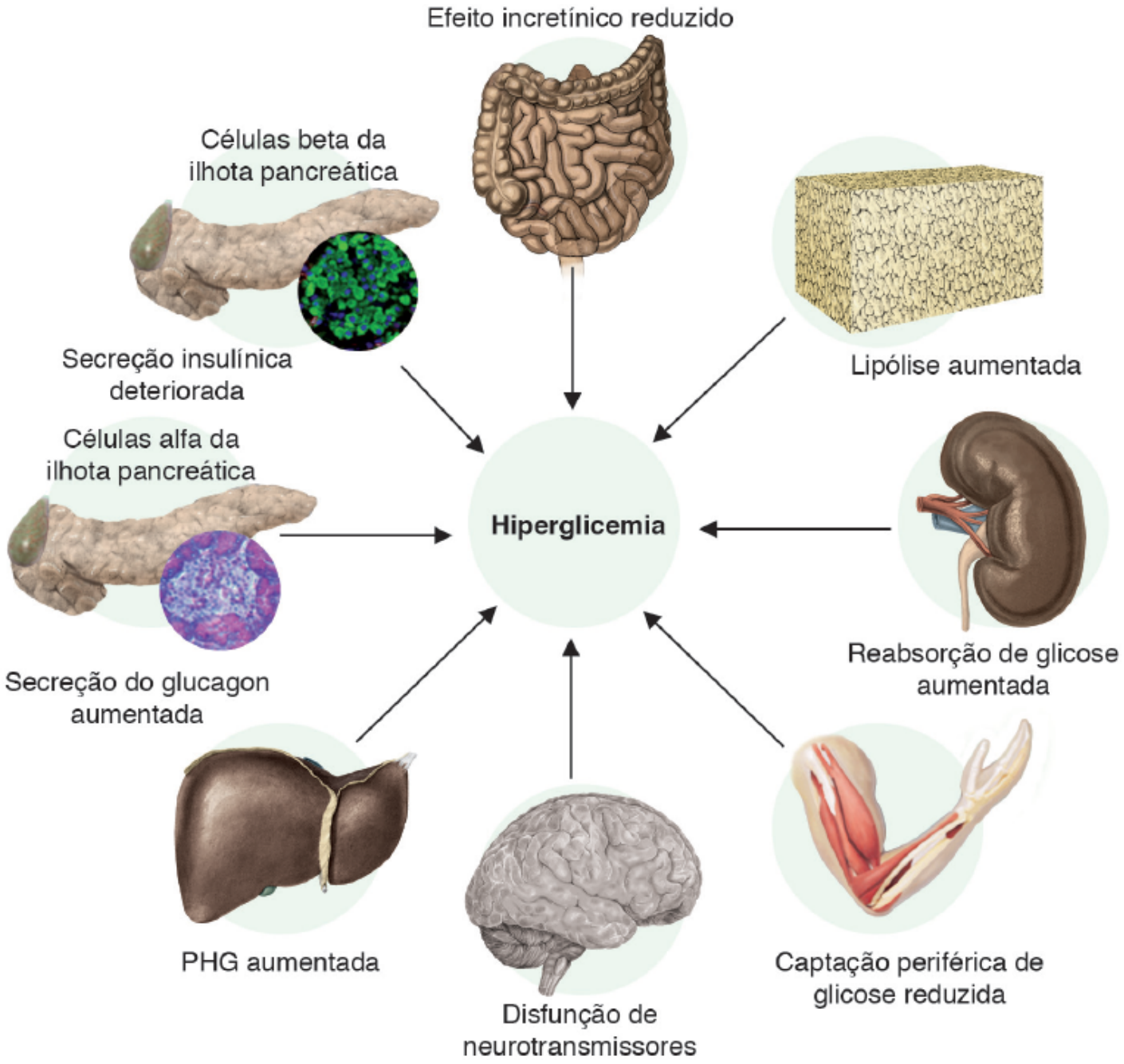


Figura 56.3 Patogênese do diabetes melito tipo 2 ("octeto nefasto"). PHG: produção hepática de glicose. (Adaptada de DeFronzo, 2009.)[30]

Quadro 56.5 Principais fatores de risco para o diabetes melito tipo 2.

- Obesidade
- História familiar de diabetes (pais ou irmãos com diabetes)
- Raça/etnia (negros, hispânicos, índios Pima, indivíduos oriundos de ilhas do Pacífico etc.)
- Idade ≥ 45 anos
- Diagnóstico prévio de intolerância à glicose
- Hipertensão arterial
- Dislipidemia (HDL-colesterol < 35 mg/dℓ e/ou triglicerídeos > 250 mg/dℓ)
- História de diabetes melito gestacional ou macrossomia fetal
- Tabagismo

De acordo com alguns estudos, quanto maior o consumo de café, menor o risco para diabetes melito tipo 2. Adaptado de American Diabetes Association, 2020.[1]

Crianças que nascem pequenas para a idade gestacional têm risco aumentado de desenvolver, na vida adulta, síndrome metabólica e DM2.[34] A desnutrição intrauterina faz com que ocorram no feto alterações metabólicas que vão modificar os mecanismos reguladores da tolerância a carboidratos, aumentando a disponibilidade de nutrientes com benefício a curto prazo. No entanto, essas adaptações metabólicas poupadoras de glicose ficariam programadas permanentemente e persistiriam por toda a vida, levando a um aumento na resistência insulínica. Essa hipótese tem sido chamada de fenótipo econômico.[34] Também têm risco aumentado para futuro desenvolvimento de DM2 crianças nascidas de gestações em que tenha ocorrido o DMG.[35]

Diabetes melito tipo 2 com tendência à cetose

Em alguns países, sobretudo nos EUA, tem sido descrito, com frequência crescente, um subgrupo de pacientes, na maioria negros ou hispânicos e obesos, que apresentam CAD como manifestação inicial do DM, sem aparente fator precipitante, mas evoluem de modo atípico, e, dentro de poucos meses, a insulinoterapia pode ser interrompida, e os pacientes, tratados com hipoglicemiantes orais ou, eventualmente, apenas com dieta.[28,36] Tais indivíduos têm a pesquisa de autoanticorpos negativa, porém antígenos HLA classe II DRB1*03 e/ou DRB1*04 estão frequentemente presentes.[37]

Figura 56.4 O risco de diabetes melito tipo 2 é cerca de duas vezes maior com a obesidade abdominal (*androide*) do que com a obesidade que predomina em coxas e quadril (*ginecoide*).

Essa variante de diabetes, que ainda não foi incorporada nas classificações da ADA, da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou da IDF, já foi chamada de diabetes atípico, diabetes tipo 1,5, diabetes *Flatbush* e, mais recentemente, diabetes tipo 2 com tendência à cetose (DM2TC).[36,37] Atualmente, ela é considerada um subgrupo do "diabetes com tendência à cetose", que engloba um grupo heterogêneo de pacientes, classificados pelo sistema Aβ conforme a presença ou não de autoanticorpos (A), especialmente anti-GAD_{65} e anti-IA2 (A+ ou A–, respectivamente), e a reserva funcional das células beta pancreáticas (β), avaliada pela dosagem de peptídeo C em jejum e após estímulo com 1 mg de glucagon (β+ ou β–). Tal avaliação deve ser feita idealmente após 1 a 3 semanas da resolução da CAD.[28,36-38]

Os portadores de DM2TC pertencem ao subgrupo A–β+, caracterizado por ausência de autoanticorpos e presença de função das células beta (peptídeo C em jejum ≥ 1 ng/mℓ ou pico após estímulo com glucagon ≥ 1,5 ng/mℓ).[38] Antígenos

HLA classe II DRB1*03 e/ou DRB1*04 estão frequentemente presentes.[37] Os pacientes com DM2TC geralmente são obesos, com idade média de 40 anos (variação, 33 a 53), sendo a maioria negros ou hispânicos, mas sua incidência tem crescido em todas as etnias.[36,37] Estima-se que, nos EUA, o DM2TC responda por 20 a 50% dos casos em negros e hispânicos, e cerca de 10% em brancos e asiáticos.[36,38] É mais comum no sexo masculino, em uma proporção que varia de 2:1 a 8:1 na literatura. A fisiopatologia ainda não está bem esclarecida, mas é provável que tenha participação importante da glicotoxicidade, enquanto o papel da lipotoxicidade permanece controverso.[28,36-38]

Defeitos genéticos da função da célula beta

Neste grupo, enquadram-se as formas de DM monogênico, representadas sobretudo pelo diabetes do adulto no jovem (MODY; do inglês, *maturity onset diabetes of the young*) e o diabetes neonatal.[1,39-41]

■ *MODY*

Os critérios clássicos para o MODY incluem início antes dos 25 anos de idade em pelo menos um membro da família, presença de diabetes em duas gerações consecutivas, ausência de autoanticorpos das células beta, ausência de sinais de resistência à insulina e secreção endógena de insulina sustentada, evidenciada por peptídeo C detectável (> 0,6 ng/dℓ) após 5 anos do diagnóstico de DM.[41-43]

Etiologia

MODY resulta de mutações em genes envolvidos no desenvolvimento e na função das células beta. A herança mais frequentemente observada é autossômica dominante. Trata-se de diabetes geneticamente heterogêneo, bastante subdiagnosticado, visto que a maioria dos pacientes tem diagnóstico inicial de DM1 ou DM2.[41-43]

Até o momento, foram identificadas mutações inativadoras em pelo menos 14 genes, resultando em 14 subtipos de MODY que diferem na apresentação clínica (idade de início e padrão da hiperglicemia), manifestações extrapancreáticas, risco de complicações microvasculares e forma de tratamento (Quadro 56.6).[41] Os MODY 3 (causado por mutações no gene do fator hepatocítico nuclear 1α [*HNF-1α*]), MODY 2 (mutações no gene da enzima glicoquinase [GCK]) e MODY 1 (mutações no gene e fator hepatocítico nuclear 4α [*HNF-4α*]) respondem globalmente por 85% dos casos.[39-41] Cerca de 50% dos casos no Japão e 90% dos casos na Coreia têm etiologia desconhecida e não estão associados aos genes identificados nos países ocidentais.[41]

Epidemiologia

Estima-se uma prevalência mínima de 3,6% em pacientes com DM e idade < 30 anos. Também é estimado que cerca de 5% dos pacientes com DM2 e até 10% daqueles com DM1 tenham MODY.[39,41] Aparentemente, as mutações no *HNF-1α* (MODY 3 ou MODY HNF1A) predominam em países como Inglaterra, Dinamarca, Escandinávia, Alemanha, EUA e Espanha,[41,44] enquanto mutações na glicoquinase (MODY 2 ou MODY GCK) parecem predominar na França e na Itália.[45,46] No Brasil, existem descrições de algumas famílias portadoras das formas MODY 2 e MODY 3, sendo MODY 1, portanto, o menos comum desses três tipos. Mais raros ainda são os demais tipos da doença.[42]

Características clínicas

Os pacientes podem apresentar sobreposição de traços tanto do DM1 quanto do DM2, principalmente no início da doença, dificultando a identificação e a classificação do MODY. Alguns estudos demonstraram que pode levar mais de uma década até que o diagnóstico correto seja feito.[45,46]

Quadro 56.6 Características dos subtipos de MODY.

Subtipo de MODY (*gene*)	Ano	Frequência	Características clínicas	Complicações microvasculares	Tratamento
MODY 1 (*HNF4α*)	1991	< 5%	• Hipoglicemia hiperinsulinêmica	Frequentes	• Boa resposta a doses baixas de SU

			• neonatal transitória (*frequente*) • Defeito progressivo na secreção de insulina • ↓ HDL-c e TG; ↑ LDL-c		• Metformina e análogos do GLP-1 são opções adicionais • Insulinoterapia necessária em até 40% dos casos (*a longo prazo*)
MODY 2 (*GCK*)	1993	30 a 70%	• Hiperglicemia leve e estável • Tipicamente assintomática; diagnóstico frequentemente acidental	Raras	• Apenas dieta (na maioria dos casos) • Insulinoterapia excepcionalmente necessária
MODY 3 (*HNF1*α)	1996	30 a 70%	• Hipoglicemia hiperinsulinêmica neonatal transitória (*raramente*) • Glicosúria renal (*precedendo a hiperglicemia*) • Defeito progressivo na secreção de insulina • TOTG frequentemente necessário para um diagnóstico precoce • ↑ HDL-c; ↓ PCR-us	Frequentes	• Boa resposta a doses baixas de SU • Metformina e análogos do GLP-1 são opções adicionais • Insulinoterapia necessária em até 40% dos casos (*a longo prazo*)
MODY 4 (*PDX1*)	1997	Raro: < 1% dos casos de MODY	• Sobrepeso ou obesidade em alguns pacientes	Desconhecido	• Apenas dieta, hipoglicemiantes orais ou, eventualmente, insulina
MODY 5 (*HNF1*β)	1997	1% dos casos de MODY	• Retardo do crescimento intrauterino • Anomalias renais e do trato urogenital	Frequentes	• Alguns pacientes respondem às SU ou glinidas. Insulinoterapia necessária para a maioria dos casos

			• Hipoplasia pancreática		
MODY 6 (*NEUROD1*)	1999	Muito raro: descritas < 5 famílias	• Maioria sobrepeso ou obesidade	Desconhecido	• Terapêutica com insulina
MODY 7 *(KLF11*)	2005	Muito raro: descritas 3 famílias	• Fenótipo semelhante ao DM2	Desconhecido	• Diabetes na infância ou idade adulta, maioria obesos, terapêutica com insulina
MODY 8 (*CEL*)	2006	Muito raro: descritas < 5 famílias	• Atrofia pancreática → insuficiência exócrina pancreática • Fibrose e lipomatose pancreáticas → diabetes	Desconhecido	–
MODY 9 (*PAX4*)	2007	Muito raro: descritas < 5 famílias	• Tendência para cetoacidose diabética	Desconhecido	–
MODY10 (*INS*)	2008	Raro: < 1% dos casos de MODY	• Variabilidade fenotípica	Desconhecido	• Insulinoterapia necessária para a maioria dos casos, por vezes, ADO
MODY 11 (*BLK*)	2009	Muito raro: descritas 3 famílias	• Sobrepeso ou obesidade em alguns pacientes	Desconhecido	–
MODY 12 (*ABCC8*)	2012	Raro: < 1% dos casos de MODY	• Similar ao MODY 1 e MODY 3	Desconhecido	• Boa resposta a doses baixas de SU
MODY 13 (*KCNJ11*)	2012	Muito raro: descrita 1 família	• Similar ao MODY 1 e MODY 3	Desconhecido	• Terapêutica com SU ou insulina
MODY 14 (*APPL1*)	2015	Muito raro: descritas 2 famílias	• Sobrepeso ou obesidade em alguns pacientes	Desconhecido	–

TG: triglicerídeos; PCR-us: proteína C reativa ultrassensível; SU: sulfonilureias; HNF-4α: fator hepatocítico nuclear 4α (HNF-4α; MODY 1); GCK: glicoquinase; HNF-1α: fator hepatocítico nuclear 1α; IPF-1: fator promotor da insulina-1; HNF-1β: fator hepatocítico nuclear 1β; TOTG: teste oral de tolerância à glicose. Adaptado de Hattersley e Patel, 2017;[39] Urakami, 2019;[40] Firdous et al., 2018;[41]Bishay e Greenfield, 2016.[43]

A maioria dos pacientes com MODY tem peso normal, ao contrário das crianças e adolescentes com DM2, nos quais predomina a obesidade (Quadro 56.7).[45,46] Nos MODY 3 e MODY 1, diferentemente do MODY 2, o defeito secretório de insulina e a hiperglicemia tende a se agravar com o tempo, e muitos pacientes vão requerer hipoglicemiantes orais ou insulina.[39-41] Glicosúria renal (anterior à hiperglicemia), baixos níveis de proteína C reativa ultrassensível e risco cardiovascular aumentado (a despeito dos níveis elevados da lipoproteína de alta densidade [HDL]) são outras características do MODY 3.[41] Além disso, são comuns a doença renal do diabetes e a retinopatia diabética.[41,44] Pacientes com MODY 2 têm hiperglicemia leve, assintomática e estável; raramente desenvolvem complicações microvasculares e, em geral, não requerem terapia farmacológica para tratar a hiperglicemia.[43]Pacientes com MODY 5 podem apresentar anormalidades renais (cistos; aplasia, displasia ou agenesia; rins em ferradura; doença renal crônica) e urogenitais (útero bicornado; atresia dos vasos deferentes; hemiútero etc.), testes anormais da função hepática, hiperuricemia e hipomagnesemia.[39,41,47]

O diagnóstico de MODY é feito por meio da realização de testes genéticos de diagnóstico por sequenciação direta do gene. Laboratórios em vários países oferecem testes clínicos, principalmente para mutações nos genes *HNF-4α*, *HNF-1α* e da glicoquinase. A lista dos laboratórios está disponível no *site* da GeneTests. Apenas laboratórios CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Alterations*) certificados devem ser usados. Os testes genéticos só devem ser realizados após consentimento informado e aconselhamento genético.

Quadro 56.7 Comparação das características do MODY com diabetes melito tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2).

	DM1	DM2	MODY
Idade ao diagnóstico (*anos*)	Maioria < 25, mas pode ocorrer em qualquer idade	Tipicamente > 25, mas a incidência está aumentando em adolescentes, em paralelo com taxas crescentes de obesidade em crianças e adolescentes	Maioria < 25
Peso	Geralmente magros, mas com epidemia de sobrepeso e obesidade, no momento do diagnóstico, é cada vez mais comum o excesso ponderal	Cerca de 80% acima do peso	Similar à população geral
Autoanticorpos	Presentes	Ausentes	Ausentes
Dependência de insulina	Sempre	Ocasional	Ocasional (sobretudo MODY 1 e 3)
Sensibilidade à insulina	Normal, quando controlado (pode estar diminuída, se houver obesidade ou síndrome metabólica)	Diminuída	Normal (mas pode diminuir se o paciente for obeso)
História familiar de diabetes	Infrequente (5 a 10%)	Frequente (75 a 90%)	Multigeracional (> 2 gerações)

Risco de cetoacidose diabética	Alto	Intermediário	Baixo

Em 2012, Shields et al.[48] desenvolveram um modelo de predição de probabilidade de MODY (MODY Probability Calculator), utilizando uma combinação de dados clinicolaboratoriais de pacientes com diagnóstico de DM antes dos 30 anos de idade. O ponto de corte observado de probabilidade discriminatória (DM1 *versus* DM2 *versus* MODY) com sensibilidade ≥ 80% e especificidade ≥ 90% foi 50%. Esse modelo de predição, entretanto, foi validado apenas em indivíduos caucasianos de origem europeia. Em 2019, dois estudos preliminares utilizando essa ferramenta na população brasileira sugeriram que pontos de cortes iguais ou superiores a 60% seriam mais adequados para indicar o teste genético no Brasil.[49,50]

■ *Diabetes melito neonatal*

O DMN é definido como hiperglicemia mantida com início antes dos 6 meses de idade. Tem prevalência estimada em 1:90.000 a 1:160.000 nascidos vivos. Pode ser permanente ou transitório, quando entra em remissão nos primeiros anos da infância, embora com possibilidade de recorrer mais tardiamente. Atualmente, mais de 20 genes já foram relacionados ao DMN. Entre os casos permanentes, cerca de um terço é causado por mutações no gene *KCNJ11*. Pacientes com essas mutações respondem bem ao tratamento com sulfonilureias (Quadro 56.8).[1,39,51]

Outros tipos específicos

Diabetes associado à surdez também pode decorrer de mutações em ponto no DNA mitocondrial. A mutação mais comum ocorre na posição 3243 no gene leucina do tRNA, levando a uma transição A-para-G. Uma lesão idêntica é vista na *síndrome MELAS* (miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e síndrome AVC-símile). Entretanto, o diabetes não faz parte dessa síndrome, o que sugere diferentes expressões fenotípicas da lesão genética citada.[1,52]

Quadro 56.8 Principais genes envolvidos no diabetes melito neonatal, prevalência aproximada e características.

Diabetes neonatal	Genes	Prevalência aproximada	Características
Permanente (45%)	*KCNJ11*	31%	*DEND* (atraso no desenvolvimento, hipotonia, epilepsia)
	ABCC8	10%	Atraso no desenvolvimento
	Insulina (*INS*)	12%	–
	GCK	2 a 3%	–
Transitório (45%)	*6q24*	70%	–
	Kir6.2 (*KCNJ11*) e *SUR1* (*ABCC8*)	25%	–
Síndromes de malformação pancreática (10%)	*EIR2AK3* (Wolcott-Rallison), *FOXP3* (síndrome IPEX), *WFS1, GATA6, GATA4, NEUROD1, IPF1 etc.*	–	*GATA6* (malformação cardíaca)

Os subtipos por mutações nos genes *KCNJ11* e *ABCC8* respondem às sulfonilureias; o quadro de atraso no desenvolvimento pode ser revertido com essa medicação, o que não ocorre com uso de insulina. Adaptado de American Diabetes Association, 2020;[1] Hattersley e

Patel, 2017;[39] Lemelman et al., 2018.[51]

Anormalidades genéticas que resultem na incapacidade de conversão de proinsulina em insulina ou na produção de moléculas mutantes de insulina são outras raras causas de intolerância à glicose e diabetes.[1] Da mesma maneira, a produção de moléculas mutantes de insulina com consequente alteração na ligação ao receptor também foi identificada em algumas poucas famílias. Essa condição tem herança autossômica e cursa com metabolismo da glicose apenas discretamente alterado ou até mesmo normal.[1]

■ *Defeitos genéticos na ação insulínica*

Neste item serão comentadas algumas raras formas monogênicas de diabetes melito.

Mutações no receptor insulínico

Mais de 70 mutações no receptor da insulina já foram descritas, e as anormalidades metabólicas resultantes dessas mutações podem variar de hiperinsulinemia e hiperglicemia leve a diabetes grave. Pode haver acantose *nigricans*, a exemplo de outras condições que cursam com resistência insulínica grave. Outros achados em mulheres são virilização e cistos ovarianos.[1] O *leprechaunismo* (síndrome de Donohue)[53] e a *síndrome de Rabson-Mendenhall*[54]são duas síndromes pediátricas associadas a mutações no gene do receptor da insulina, com subsequentes alterações na função desse receptor e resistência insulínica extrema. A primeira cursa com aspectos faciais característicos e costuma ser fatal na infância.[54] A última vem acompanhada de anormalidades em dentes e unhas, bem como hiperplasia da glândula pineal.[54]

Diabetes lipoatrófico

Caracteriza-se por resistência insulínica grave e hiperinsulinemia, associadas a lipoatrofia, lipodistrofia, DM e hipertrigliceridemia.[8] A lipodistrofia congênita pode ser generalizada ou parcial.[1,8] A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) ou *síndrome de Berardinelli-Seip* é uma rara doença autossômica recessiva. Ela afeta igualmente ambos os sexos e tem prevalência estimada em 0,96 caso/milhão, havendo aproximadamente 500 casos relatados na literatura; no entanto, estima-se que, de cada quatro casos existentes, apenas um seja relatado.[55] A LGC se caracteriza por hipoleptinemia e ausência total ou quase total do tecido adiposo corporal, incluindo gordura subcutânea e das cavidades intra-abdominal e intratorácica, bem como pelo desenvolvimento, mais tarde na vida, de complicações metabólicas, como DM, hipertrigliceridemia e esteatose hepática. Existem pelo menos quatro tipos distintos de LGC: (1) tipo 1, associado a mutações no gene *AGPAT2*; (2) tipo 2, associado a mutações no *BSCL2*; (3) tipo 3, decorrente de mutações no *CAV1*; e tipo 4, causado por mutações no *PTRF* (*polymerase I and transcript release factor*).[56-58] Cada um desses genes codifica proteínas que desempenham importantes funções na homeostase lipídica, regulando a síntese de triglicerídeos, a formação da gotícula de gordura e a diferenciação dos adipócitos. Os genes *AGPAT2* e *BSCL2* são responsáveis por 95% de todos os casos de LGC descritos até o momento, com predomínio da LGC tipo 2 (93% dos casos) na casuística do Rio Grande do Norte.[58]

Os indivíduos acometidos com LGC apresentam as manifestações clínicas da doença ao nascimento ou logo nos primeiros anos de vida. A escassez de tecido adiposo subcutâneo confere aos pacientes uma aparência musculosa característica (pseudo-hipertrofia muscular), com proeminência das veias subcutâneas superficiais (flebomegalia) (Figura 56.5).[1,57,59] Outros achados típicos ocasionalmente encontrados são fácies acromegálica, aumento de extremidades, acantose *nigricans*, organomegalias (fígado e baço), hérnia umbilical, crescimento linear acelerado, apetite voraz (devido à hipoleptinemia) e avanço de idade óssea. Hirsutismo, clitoromegalia, pubarca e menarca precoces, irregularidade menstrual e SOP podem estar evidentes no sexo feminino. Durante a evolução da doença, os pacientes apresentam hipertrigliceridemia (que pode ser grave e levar a episódios recorrentes de pancreatite), resistência à insulina e DM de difícil controle, resultando em morbimortalidade prematura.[1,57,58] Em um estudo recente, observou-se que as principais causas de morte foram doença hepática grave e infecções. A doença levou à mortalidade prematura, com redução de 30 anos ou mais na expectativa de vida. A idade média ao falecimento foi de 27,1 ± 12, 4 anos.[59] Foi também relatado que os pacientes com LGC apresentam densidade mineral óssea normal ou alta, associada a níveis séricos elevados de esclerostina.[60]

A lipodistrofia parcial familiar, também conhecida como *síndrome de Dunnigan* ou de *Kobberling-Dunnigan*, é menos rara que a LGC. Ela se manifesta por lipoatrofia parcial, com acúmulo de gordura na face e na vulva, tem herança autossômica dominante e é causada por mutações no gene *lamin A/C* (ou *LMNA*) (Figura 56.6).[55,56]

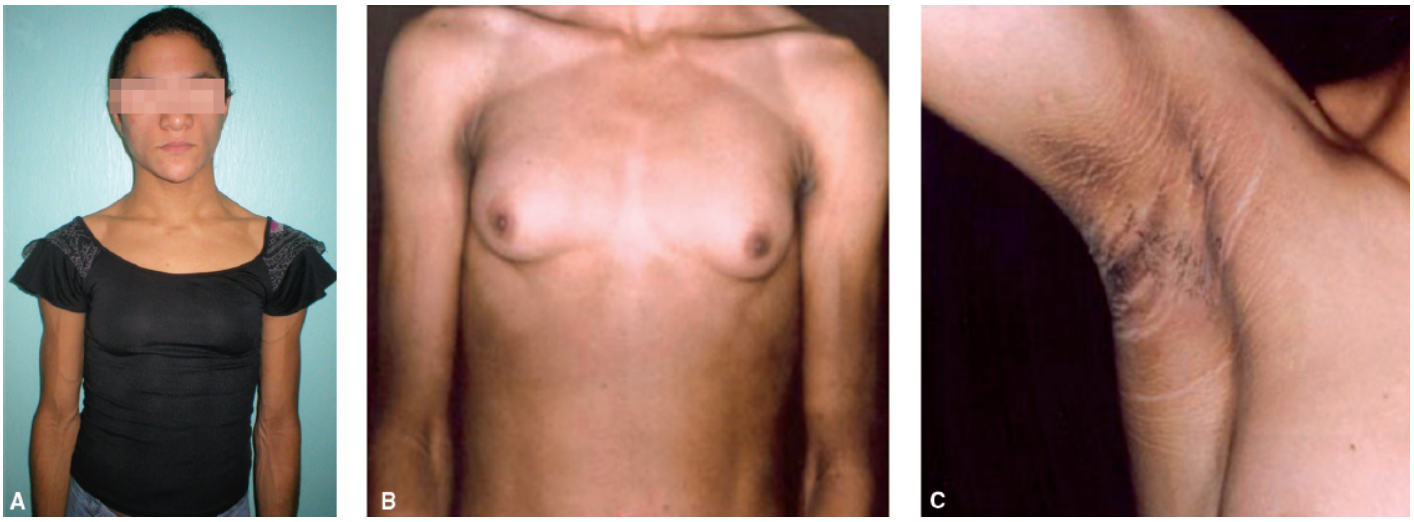


Figura 56.5 Mulher com a síndrome de Berardinelli. Notar a aparente hipertrofia muscular (resultante da escassez de tecido adiposo subcutâneo) (**A** e **B**) e a acantose *nigricans* axilar (**C**).

Figura 56.6 Lipodistrofia parcial familiar (síndrome de Dunnigan). Notar o acúmulo de gordura na face, com duplo queixo, bem como a aparente hipertrofia muscular, consequente à atrofia do tecido adiposo subcutâneo.

Mutações no gene do PPAR-γ

Foi demonstrado que mutações no gene do PPAR-γ podem resultar em DM2 de início precoce (*lipodistrofia familiar tipo 3*).[55,56]

■ *Doenças do pâncreas exócrino*

Pancreatectomia ou qualquer doença pancreática (p. ex., neoplasias, pancreatites, fibrose cística etc.) (ver Quadro 56.1) podem causar diabetes, sendo a causa mais comum a pancreatite crônica etílica.[2,61] DM é a comorbidade mais comum em

pacientes portadores de fibrose cística (insuficiência insulínica é o defeito primário), ocorrendo em 20% dos adolescentes e 40 a 50% dos adultos.

Com exceção do carcinoma, a lesão tem de ser extensa para propiciar a hiperglicemia. Pancreatopatia fibrocalculosa pode ocorrer acompanhada de dor abdominal com irradiação para o dorso e calcificações pancreáticas à radiografia simples do abdome. Por outro lado, existem evidências de que o diabetes aumente o risco de câncer pancreático.[62]

■ *Endocrinopatias*

Vários hormônios (GH, cortisol, glucagon, catecolaminas etc.) antagonizam a ação da insulina nos tecidos periféricos e no fígado. Por isso, doenças que cursem com produção excessiva desses hormônios (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma etc.) podem cursar com diabetes em 20 a 50% dos casos.[63] Não raramente, diabetes é o motivo da consulta inicial dos acromegálicos com o clínico geral ou endocrinologista (Figura 56.7). Por outro lado, em dois estudos, foi demonstrada a síndrome de Cushing oculta em até 3,5% dos diabéticos obesos com controle glicêmico insatisfatório (Figura 56.8).[64,65] O glucagonoma tem como tríade característica a hiperglicemia, a anemia e uma erupção cutânea denominada eritema necrolítico migratório. Este último, frequentemente, pode preceder o diabetes (Figura 56.9). Outras manifestações da síndrome glucagonoma são glossite, diarreia, perda de peso e trombose venosa profunda.[2,66] DM pode também ser observado em pacientes com somatostatinomas[67] e aldosteronomas.[68] Inibição da secreção de insulina é o principal mecanismo da hiperglicemia nesses casos. Embora raras, as mencionadas endocrinopatias devem sempre ser lembradas por representarem causas potencialmente reversíveis de DM. Resistência insulínica e DM2 são também comuns na SOP.[69]

Figura 56.7 Diabetes melito e intolerância à glicose são encontrados, respectivamente, em 20 a 50% e 10 a 20% dos casos de acromegalia.

■ *Diabetes induzido por fármacos ou produtos químicos*

Tiazídicos pareciam estar envolvidos no aparecimento de DM. Entretanto, estudo recente demonstrou que doses baixas (até 25 mg/dia) de tiazídicos não implicam risco aumentado para DM.[70] Hiperglicemia também pode resultar de medicamentos que antagonizem a ação periférica da insulina ou induzam resistência insulínica (glicocorticoides, ácido nicotínico, inibidores de protease etc.).[1,71,72] Vacor (um veneno de rato) e pentamidina intravenosa podem destruir as células beta permanentemente.[1,71] Além disso, pacientes em uso de interferon-α podem desenvolver DM associado a anticorpos contra as células beta. Ao que parece, em indivíduos geneticamente predispostos, esse medicamento pode induzir ou acelerar um processo diabetogênico já em andamento.[73]

Figura 56.8 Adolescente de 17 anos de idade com diabetes melito secundário à doença de Cushing.

Hiperglicemia tem sido também relacionada com o uso de antipsicóticos atípicos, sobretudo olanzapina e clozapina.[1,2] Ela tem sido atribuída à piora da resistência à insulina, devido a ganho de peso e hiperprolactinemia.[74]

Estudos observacionais e metanálises de dados de estudos clínicos randomizados revelaram um aumento de 10 a 12% no risco de surgimento de DM associado à terapia com estatinas mas com baixo risco absoluto, ou seja, um caso adicional por 1.000 pacientes por ano de exposição.[75] Esse risco aumentado parece se restringir ao pacientes com glicemia de jejum (GJ) alterada ou com vários componentes da síndrome metabólica, bem como naqueles submetidos ao uso em doses elevadas de rosuvastatina (20 a 40 mg/dia) e atorvastatina (40 a 80 mg/dia). Pravastatina e pitavastatina parecem ter um efeito neutro sobre a glicemia. Os mecanismos exatos da ação diabetogênica ainda não estão estabelecidos, mas parecem envolver diminuição na secreção e resistência insulínica nos adipócitos e músculo esquelético, por inibição da expressão do GLUT4 nesses tecidos.[75] De todo modo, os incontestáveis benefícios cardiovasculares das estatinas superam, de longe, seus eventuais pequenos efeitos sobre a glicemia.

■ *Infecções*

Alguns vírus têm sido associados à destruição da célula beta. Diabetes ocorre em cerca de 20% dos pacientes com rubéola congênita, embora a maioria desses pacientes tenha marcadores imunes e do HLA característicos do DM1. Adicionalmente, os vírus *Coxsackie* B, citomegalovírus, adenovírus e o da parotidite têm sido implicados na indução de certos casos da doença.[1,2,8]

■ *Formas raras de diabetes autoimune*

DM é observado em cerca de 35% dos pacientes com a rara *síndrome da pessoa rígida*, previamente conhecida como a síndrome do homem rígido (*stiff-man syndrome*).[76] É caracterizada por rigidez acentuada e progressiva da musculatura axial que envolve, principalmente, a coluna e os membros inferiores, com espasmos dolorosos. Em geral, os pacientes têm títulos elevados de autoanticorpos anti-GAD. É duas vezes mais comum em mulheres.[1,76]

Figura 56.9 O eritema necrolítico migratório é uma das manifestações típicas do glucagonoma e pode preceder a hiperglicemia.

Anticorpos contra o receptor da insulina podem causar diabetes por se ligarem ao receptor e bloquearem a ligação da insulina. Os pacientes afetados frequentemente têm acantose *nigricans*, um marcador cutâneo de resistência insulínica. Anticorpos contra o receptor de insulina são ocasionalmente encontrados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes. Curiosamente, em alguns casos, esses anticorpos podem atuar como agonistas da insulina e provocar hipoglicemia.[1,77]

■ *Outras síndromes genéticas ocasionalmente associadas ao diabetes*

Várias síndromes genéticas cursam com uma incidência aumentada de DM, tais como as síndromes de Down, Klinefelter e Turner, entre outras (ver Quadro 56.1).[1] A *síndrome de Wolfram 1* (WS1) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por diabetes insípido (DI), DM (de origem não autoimune e presente em um terço dos casos), atrofia óptica e

surdez (*síndrome DIDMOAD*), associados a outras manifestações clínicas variáveis. O gene causador da WS1 (*WFS1*) codifica uma proteína denominada wolframina e foi mapeado no cromossomo 4p16.1.[78,79] A wolframina tem função importante na manutenção da homeostase do retículo endoplasmático (RE) nas células beta pancreáticas.[79] Recentemente, mutações em um outro gene, *CISD2*, foram identificadas em pacientes com um tipo de síndrome de Wolfram, na qual DI não ocorre (*síndrome de Wolfram 2*).[79]

■ *Diabetes melito gestacional*

O DM gestacional (DMG) representa a principal complicação metabólica da gravidez. Classicamente, é definido como a intolerância à glicose, de qualquer grau, diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, e que pode ou não persistir após o parto.[80] Em função da epidemia de obesidade e diabetes, tem ocorrido aumento na frequência de DM2 em mulheres em idade fértil e no número de grávidas com DM2 não diagnosticado.[81] Assim, as mulheres nas quais for detectado diabetes na primeira visita do pré-natal devem ser diagnosticadas com diabetes pré-gestacional e não DMG.[81,82]

O quadro de DMG é revertido após o parto, mas tende a recorrer em gravidezes subsequentes.[83] Gestantes com DMG estão sujeitas a complicações obstétricas (polidrâmnio, toxemia gravídica, ruptura prematura de membranas amnióticas etc.) e a maior frequência de partos por cesárea. Além disso, têm risco aumentado para, futuramente, desenvolver DM2, dislipidemia e hipertensão.[84,85] Macrossomia (peso > 4 kg) é a anormalidade fetal mais característica, observada em até 30% dos casos, podendo predispor a traumatismos obstétricos, se o parto for por via transvaginal. Aumento da morbidade e da mortalidade perinatais também ocorre. Como o DMG geralmente se manifesta a partir da 24ª semana de gestação, não implica risco aumentado para teratogênese,[81] diferentemente do que ocorre quando há hiperglicemia no período da embriogênese fetal.[80-85]

■ *Diabetes pós-transplante*

Diabetes de início recente pós-transplante é o termo mais utilizado para descrever os indivíduos que desenvolvem diabetes após transplante de órgãos sólidos (Quadro 56.9). Os mecanismos aventados incluem resistência insulínica e menor secreção de insulina pelas células beta. Os principais fatores de risco são o uso de glicocorticoides, imunossupressores (sobretudo, tacrolimo e ciclosporina) e inibidores do alvo mamífero da rapamicina (mTOR; por exemplo, sirolimo e everolimo). Agentes antiproliferativos como azatioprina e micofenolato de mofetila não causam hiperglicemia, a exemplo do uso de belatacepte. Outros fatores de risco incluem polimorfismos de genes envolvidos no surgimento de DM, doença renal policística, infecção por citomegalovírus, hipomagnesemia e incompatibilidade de HLA.[85,86]

A maneira ideal de dar o diagnóstico de DM nesses pacientes é quando a dose da terapia imunossupressora está estável e na ausência de infecção. Dos exames laboratoriais, o teste padrão-ouro é o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). A insulina é a terapia de escolha em ambiente hospitalar e, após a alta, o tratamento deve ser individualizado.[86,87]

DIAGNÓSTICO

Clínico

Os sintomas clássicos do DM (poliúria, polidipsia e polifagia, associadas à perda ponderal) são bem mais característicos do DM1, no qual são quase sempre encontrados.[1,2] No entanto, a obesidade não descarta esse diagnóstico. No DM2, cerca de 40 a 50% dos pacientes desconhecem ter a doença por serem assintomáticos ou oligossintomáticos, apresentando mais comumente sintomas inespecíficos, como tonturas, dificuldade visual, astenia e/ou cãibras. Vulvovaginite de repetição e disfunção erétil podem ser, também, os sintomas iniciais. Cerca de 80% dos pacientes têm excesso de peso.[1,2,6,88]

Quadro 56.9 Incidência de diabetes melito após transplante de órgãos sólidos.

Tipo de transplante	Incidência (%)
Rim	10 a 74
Coração	11 a 38
Fígado	7 a 30
Pulmão	32

Adaptado de Shivaswamy et al., 2016.[86]

Laboratorial

A menos que haja um diagnóstico clínico claro (p. ex., paciente em crise hiperglicêmica ou com sintomas clássicos de hiperglicemia e glicose plasmática aleatória de > 200 mg/dℓ), o diagnóstico requer dois resultados anormais de GJ, HbA_{1c} ou glicemia de 2 horas no TOTG da mesma amostra ou em duas amostras de teste separadas. Se um paciente tiver resultados discordantes de dois testes diferentes, deve ser repetido o teste que estiver acima do valor do ponto de corte para o diagnóstico.[1,6,88]

■ *Glicemia*

A GJ representa o meio mais prático de avaliar o *status* glicêmico, e dois valores superiores ou iguais a 126 mg/dℓ, obtidos em dias diferentes, são suficientes para estabelecer o diagnóstico de diabetes melito. Níveis entre 100 e 125 mg/dℓ caracterizam a GJ alterada (Quadros 56.10 e 56.11). Nessa situação, os pacientes devem ser submetidos a um TOTG.[1,6,88]

A hiperglicemia inequívoca (p. ex., GJ > 250 a 300 mg/dℓ) com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM torna desnecessária a repetição do exame em um outro dia para confirmação do diagnóstico da doença.[1,88]

■ *Teste oral de tolerância à glicose*

No TOTG, coleta-se amostra de sangue para a dosagem da GJ, administram-se 75 g de glicose anidra (equivalentes a 82,5 g de glicose monoidratada [Dextrosol®]), dissolvidos em 250 a 300 mℓ de água. Após 2 horas, obtém-se uma nova amostra para medir a glicemia. Em crianças, a sobrecarga de glicose deve ser de 1,75 g/kg, até um máximo de 75 g. O TOTG deve ser realizado pela manhã, após 8 a 14 horas de jejum e pelo menos 3 dias de dieta sem restrição de carboidratos (ingestão superior a 150 g/dia).[1,6]

Quadro 56.10 Categorias de tolerância à glicose, segundo a American Diabetes Association (ADA).

Achados laboratoriais	Categoria
GJ de 70 a 99 mg/dℓ	Normal
GJ ≥ 100 e < 126 mg/dℓ	Glicemia de jejum alterada
GJ ≥ 126 mg/dℓ (em duas ocasiões)	Diabetes melito
Glicemia ao acaso > 200 mg/dℓ + GJ ≥ 126 mg/dℓ (em paciente sintomático)	Diabetes melito
Glicemia de 2 horas no TOTG ≥ 140 e < 200 mg/dℓ	Tolerância diminuída à glicose
Glicemia de 2 horas no TOTG ≥ 200 mg/dℓ	Diabetes melito
HbA1c entre 5,7 e 6,4%	Pré-diabetes
HbA1c ≥ 6,5%	Diabetes melito

GJ: glicemia de jejum; TOTG: teste oral de tolerância à glicose. Adaptado de American Diabetes Association, 2020;[1] Gross et al., 2002.[6]

Quadro 56.11 Critérios diagnósticos para o diabetes melito.

1. Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dℓ (7,0 mmol/ℓ)*a

ou

2. Glicemia de 2 horas ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ) durante o TOTG 75 g-2 horas*

ou

3. HbA1c ≥ 6,5% (48 mmol/mol)*b

ou

4. Glicemia ao acaso > 200 mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ) em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica

TOTG: teste oral de tolerância à glicose. *Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios de 1 a 3 devem ser confirmados por repetição dos testes. [a]Jejum é definido por nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 horas. [b]A HbA_{1c} deve ser dosada em um laboratório que utilize um método certificado pelo NGSP e padronizado pelo ensaio do DCCT.

Interpretação

Níveis de glicemia de 2 horas < 140 mg/dℓ, entre 140 e 199 mg/dℓ e ≥ 200 mg/dℓ são considerados como tolerância normal à glicose, tolerância diminuída à glicose e diabetes melito, respectivamente. Tolerância diminuída à glicose e glicemia de jejum alterada caracterizam o chamado *pré-diabetes*, situação com risco elevado de progressão para diabetes.[1,6,88]

Como o TOTG tem baixa reprodutibilidade, sua indicação está limitada a algumas situações específicas, sobretudo para o diagnóstico do DMG e em pacientes com GJ alterada (Quadro 56.12).[1,88] Ademais, representa a melhor opção para o diagnóstico do DM pós-transplante.[86]

■ *Hemoglobina glicada*

A hemoglobina glicada ou glicosilada (HbA_{1c} ou A1C) representa 4 a 6% da hemoglobina total. Ela é produto da reação não enzimática entre glicose sanguínea e o grupo aminoterminal de um resíduo de valina na cadeia beta da hemoglobina a partir de uma reação não enzimática, irreversível e de intensidade diretamente proporcional à glicemia. Os valores da HbA_{1c}refletem a média das glicemias durante os últimos 2 a 3 meses, que é o tempo de sobrevida das hemácias. Quanto maior a concentração de glicose plasmática e maior o período de contato, maior a porcentagem da HbA_{1c} (Quadro 56.13).[2,88,89]

Embora a HbA_{1c} seja considerada representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias durante os últimos 2 a 3 meses, modelos teóricos e estudos clínicos sugerem que, em pacientes com controle estável, 50% da $HbA1_{1c}$ são formados no mês precedente ao exame; 25%, no mês anterior a este; e os 25% restantes, no terceiro ou quarto mês antes do exame (Figura 56.10).[1,88,89]

Acurácia

HbA_{1c} é considerada o padrão-ouro na avaliação do controle glicêmico, devendo ser realizada a cada 3 a 4 meses. A ADA tem recomendado como meta níveis de HbA_{1c} < 7% (53 nmol/mol),[90]uma vez que valores acima desse patamar implicam elevação progressiva no risco para as complicações micro e macrovasculares (Figura 56.11), bem como aumento nas mortalidades cardiovasculares, por doença arterial coronariana (DAC) e por todas as causas (Figura 56.12).[91-93] No UKPDS,[92] cada redução de 1% no valor absoluto da A1C diminuiu em 35% o risco de complicações microvasculares.

Na avaliação do tratamento, a dosagem da HbA_{1c} deve ser realizada duas vezes por ano em pacientes com controle glicêmico estável e dentro dos objetivos do tratamento. Uma avaliação mais frequente (p. ex., a cada 3 a 4 meses) está indicada quando o controle glicêmico ideal ainda não tiver sido alcançado.[88,90]

Quadro 56.12 Principais indicações para o teste oral de tolerância à glicose.

- Diagnóstico do diabetes melito (quando a GJ propiciar resultados dúbios)
- Diagnóstico do diabetes gestacional
- Diagnóstico do diabetes pós-transplante
- Pacientes com GJ alterada (GJ ≥ 100 e < 126 mg/dℓ)

GJ: glicemia de jejum. Adaptado de American Diabetes Association, 2020;[1] Gross et al., 2002.[6]

Quadro 56.13 Correlação entre nível da HbA_{1c} e os níveis médios de glicemia.

HbA1c (%)	Glicemia média	
	mg/dℓ	mmol/ℓ
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Adaptado de American Diabetes Association, 2020.[1]

Em 2009, após revisão extensa de evidências epidemiológicas emergentes, um comitê internacional de especialistas convocado pela ADA, pela IDF e pela Associação Europeia para o estudo do Diabetes (EASD) recomendou que indivíduos com $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (48 nmol/mol) já sejam considerados diabéticos.[94] A escolha desse ponto de corte de 6,5% baseou-se no maior risco de ocorrência de retinopatia diabética a partir desse valor.[94] Também foi mostrado que pacientes com valores de HbA_{1c} entre 5,7 e 6,4% têm elevado risco de progredir para diabetes e, se desejado, poderiam também ser considerados pré-diabéticos (Quadro 56.14).[93] Para validar esses achados, é preciso, contudo, que a HbA_{1c} seja dosada em um laboratório que use um método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).[88,90,94]

Interpretação

Na interpretação dos resultados da HbA_{1c}, é necessário considerar inúmeros fatores, tais como o método laboratorial, sendo padrão-ouro o utilizado no DCCT (HPLC – cromatografia líquida de alta eficiência).[1,88] Ao usar a HbA_{1c} para diagnosticar o diabetes, é importante reconhecer que a HbA_{1c} é uma medida indireta dos níveis médios de glicose no sangue e levar em consideração outros fatores que podem afetar a glicação da hemoglobina independentemente da glicemia. Situações que encurtam a sobrevida das hemácias, como anemia hemolítica, estados hemorrágicos etc., resultam em valores inapropriadamente baixos de HbA_{1c}, enquanto as que aumentam a sobrevida das hemácias (p. ex., anemias por carência de ferro, vitamina B_{12}ou folato) cursam com HbA_{1c} inapropriadamente elevada.[89,90] Altas doses de vitaminas C e E levam a resultados falsamente diminuídos, por inibir a glicação da hemoglobina, enquanto uremia, hipertrigliceridemia, alcoolismo crônico, uso crônico de salicilato e opiáceos, por interferência na metodologia, resultam em valores falsamente elevados (Quadro 56.15).[88-90]Outros fatores que podem afetar a glicação da hemoglobina independentemente da glicemia incluem o tratamento para HIV com certos medicamentos, idade, raça/etnia, gravidez (segundo e terceiro trimestres).[89,94-96] A quantificação da HbA_{1c} não deve ser feita em pacientes com hemoglobinopatias, principalmente as formas homozigotas.[6,89] Nessas situações, é mais recomendável avaliar o controle do DM pela frutosamina.[6,96]

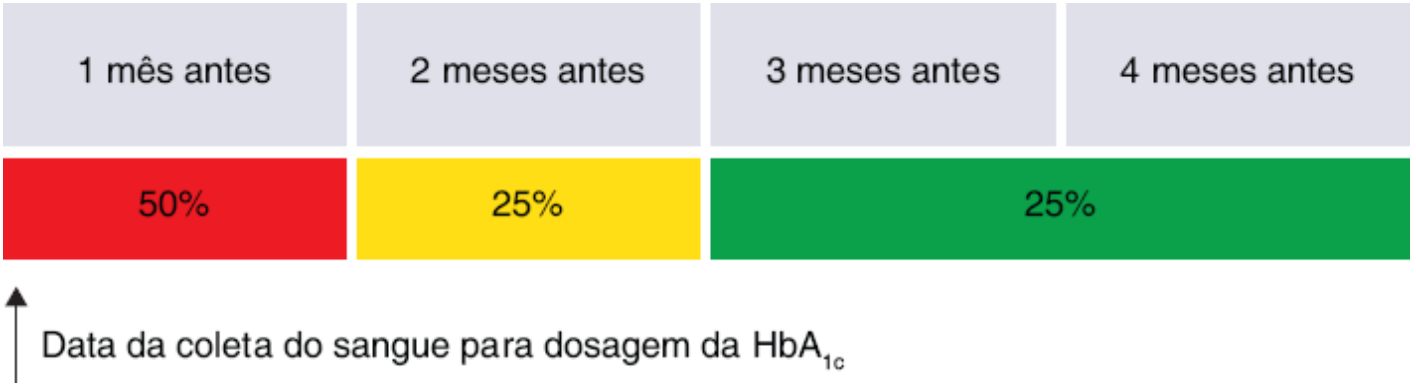


Figura 56.10 Impacto das glicemias mais recentes, em comparação às "mais antigas", sobre os níveis de HbA_{1c}.

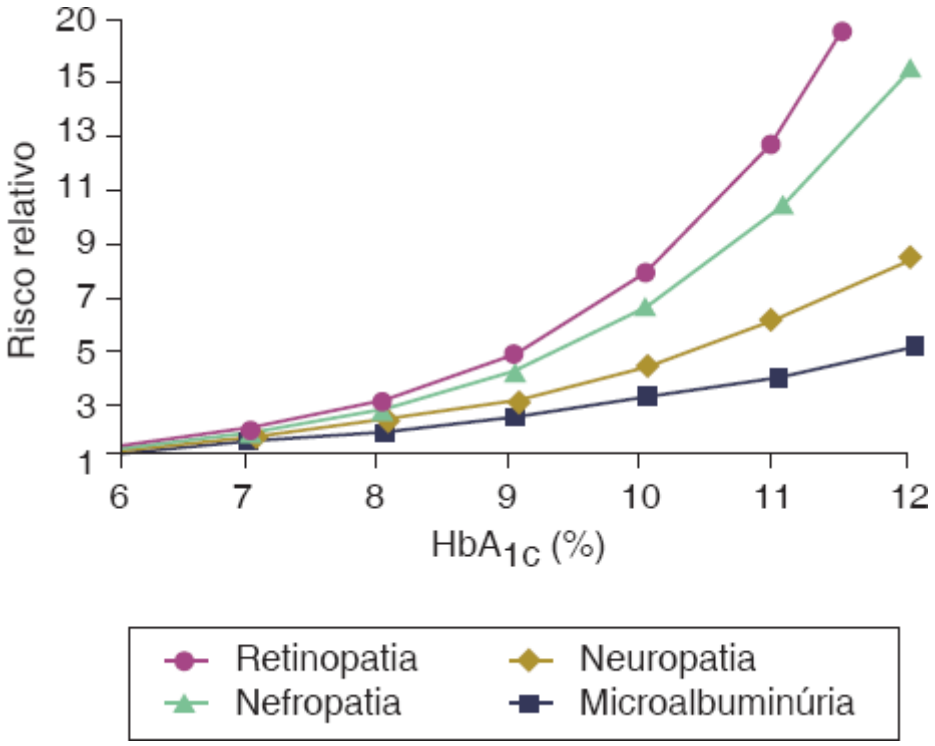


Figura 56.11 Relação entre os níveis de HbA_{1c} e risco relativo de complicações microvasculares observada no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Valores ≥ 7% implicam elevação progressiva no risco para as complicações micro e macrovasculares.

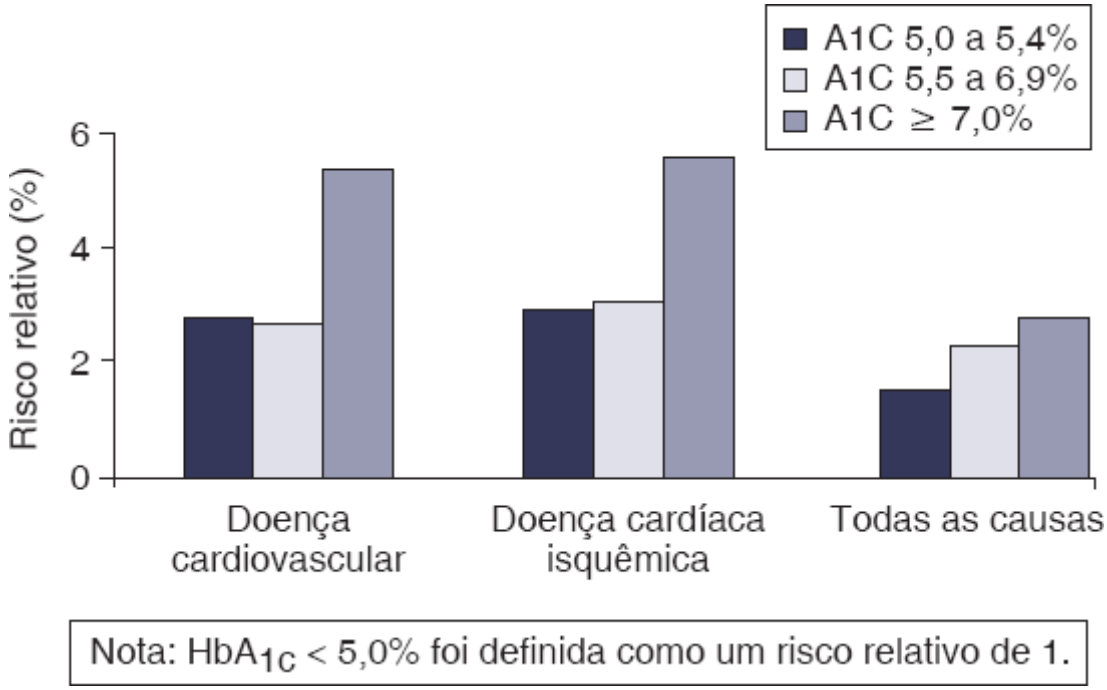


Figura 56.12 Risco relativo de morte por doença cardiovascular e doença arterial coronariana, e por todas as causas, de acordo com os níveis de HbA_{1c}. (Adaptada de Khaw et al., 2001.)[93]

Quadro 56.14 Categorias de risco aumentado para diabetes (*pré-diabetes*).

- GJ ≥ 100 e < 126 mg/dℓ (*glicemia de jejum alterada*)
- Glicemia de 2 horas no TOTG 75 g ≥ 140 e < 200 mg/dℓ (*tolerância diminuída à glicose*)
- HbA1c de 5,7 a 6,4%

GJ: glicemia de jejum. Adaptado de American Diabetes Association, 2020;[1]

Convém também ressaltar que há diferenças étnicas e raciais que influenciam a capacidade de glicação da hemoglobina. Assim, verificou-se em alguns estudos que os níveis de HbA_{1c} ao diagnóstico eram menores em brancos do que em negros e hispânicos, independentemente da condição socioeconômica do paciente.[96]

Quadro 56.15 Condições que levam a valores falsamente anormais para a HbA1c.

Falsa elevação da HbA1c

- Insuficiência renal crônica
- Hipertrigliceridemia
- Álcool
- Esplenectomia
- Deficiência de ferro
- Toxicidade por chumbo
- Toxicidade por opiáceos

Falsa diminuição da HbA1c

- Qualquer condição que diminua a meia-vida das hemácias (anemia hemolítica, esferocitose, eliptocitose, lise desencadeada por deficiência de G6PD)
- Perda de sangue (aguda ou crônica)
- Transfusão de sangue recente
- Gravidez ou parto recente
- Altas doses de vitamina C ou E (1 g/dia)
- Hemoglobinopatias (não com HPLC)
- Hemoglobina F (com imunodetecção)
- Dapsona

G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência. Adaptado de American Diabetes Association, 2020;[1] International Expert Committee, 2009.[94]

■ *Frutosamina*

A frutosamina é uma proteína glicada, constituída principalmente de albumina, que reflete o controle glicêmico nos últimos 7 a 14 dias, visto que a meia-vida da albumina é de 14 a 20 dias.[6] A determinação da frutosamina não deve ser considerada equivalente à da HbA_{1c}, embora haja uma boa correlação entre esses dois parâmetros. A medida da frutosamina pode ser um método alternativo para avaliar o controle glicêmico dos pacientes que tenham condições que alterem os valores da HbA_{1c} (p. ex., hemoglobinopatias) ou quando se queira avaliar mudanças a curto prazo no controle glicêmico (p. ex., durante a gravidez). O papel da frutosamina como fator preditivo para o desenvolvimento de complicações do diabetes ainda não foi determinado.[6,88]

■ *Glicosúria*

A pesquisa de glicose na urina tem baixa sensibilidade diagnóstica, uma vez que glicosúria costuma surgir apenas com glicemias > 180 mg/dℓ. Além disso, pode ocorrer glicosúria na ausência de DM: gravidez (em até 50% das gestantes), tubulopatias renais, insuficiência renal crônica e glicosúria renal familiar. Esta última é uma condição benigna,

assintomática e autossômica recessiva, na qual a glicose aparece na urina, a despeito da normoglicemia. Resulta de mutações no gene *SLC5A2*, o qual codifica o cotransportador de sódio/glicose-2 (SGLT-2).[6,97]

■ *Pesquisa de corpos cetônicos*

Em pacientes com DM e hiperglicemia, o achado de cetonemia e cetonúria é característico de CAD, uma situação potencialmente grave que requer intervenção imediata.[38,88] A maioria dos testes laboratoriais para corpos cetônicos usa o método nitroprussiato (p. ex., Ketostix®), que fornece uma estimativa semiquantitativa dos níveis de acetoacetato e acetona no sangue e na urina; porém, ele não reconhece o β-hidroxibutirato (β-OHB), principal produto metabólico na CAD (75% do total de cetonas formadas).[6] Por isso, para o diagnóstico da CAD e durante seu tratamento, o ideal é a dosagem no β-OHB no sangue capilar, obtida com glicosímetros mais recentes (p. ex., Freestyle Optium Neo®). Níveis de β-OHB < 0,6 mmol/ℓ são considerados normais, enquanto valores > 1 mmol/ℓ representam hipercetonemia e níveis > 3 mmol/ℓ indicam CAD.[94,98,99]

Deve ser lembrado de que corpos cetônicos na urina durante o jejum ocorrem em mais de 30% dos indivíduos normais na primeira urina da manhã e que resultados falsamente positivos podem ocorrer com o uso de medicamentos que contenham o grupo sulfidrila (p. ex., captopril). Resultados falso-negativos podem ocorrer quando a urina ficar exposta ao ar por longo período ou quando for muito ácida, como ocorre após ingestão de grandes quantidades de vitamina C.[6,88,98]

■ *Dosagem do peptídeo C*

A capacidade secretória do pâncreas pode ser analisada por meio da dosagem no plasma do peptídeo C, que é secretado na circulação porta em concentrações equimolares com a insulina, sendo ambos originados da clivagem da proinsulina. O método mais utilizado é a determinação do peptídeo C basal e 6 minutos após a injeção intravenosa de 1 mg de glucagon. Os pacientes com DM1 têm valores médios de peptídeo C de 0,35 ng/mℓ no basal e de 0,5 ng/mℓ após estímulo. No DM2, esses valores são de 2,1 e de 3,3 ng/mℓ, respectivamente. Como ponto de corte para classificar os pacientes, deve ser considerado que níveis do peptídeo C > 0,9 ng/mℓ no basal e > 1,8 ng/mℓ após glucagon indicam uma reserva de insulina compatível com DM2. Valores inferiores confirmam o diagnóstico de DM1.[6,88,95]

■ *Dosagem dos autoanticorpos contra a célula beta*

Autoanticorpos contra a célula beta são encontrados no DM1A e no LADA. Sua dosagem permite a distinção dessas condições com o DM2. O autoanticorpo de maior utilidade é o anti-GAD_{65}. Ele está presente em cerca de 80% dos casos de DM1 de instalação recente e ainda é detectado em 50% dos pacientes após 10 anos de diagnóstico. Os outros autoanticorpos (ICA, IAA, IA-2 e anti-Znt8A) são encontrados em cerca de 70 a 80% dos pacientes diabéticos tipo 1 logo após o diagnóstico, mas tendem a desaparecer após 2 a 3 anos de duração da doença. Eventualmente, o anti-Znt8A pode ser o único anticorpo positivo, e sua não determinação pode levar ao errôneo diagnóstico de DM1 idiopático.[6,88,99-102]

Diagnóstico do diabetes gestacional

O painel de consenso da International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IASDPG), publicado em 2010,[82] sugeriu que os critérios diagnósticos para o DMG fossem fundamentados nos achados do HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*), um estudo observacional cujo objetivo foi encontrar o exato ponto de corte que associa a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos.[83] Os pontos de corte para diagnostico são: GJ ≥ 92 mg/dℓ, após 1 hora ≥ 180 mg/dℓ e após 2 horas ≥ 153 ng/dℓ. A demonstração de um desses valores já leva ao diagnóstico de DMG (Quadro 56.16).[83,84] Tal critério já foi posteriormente adotado por diversas sociedades médicas mundiais, como a IDF, SBD e ADA, bem como pela OMS.

Ainda de acordo com os critérios da IASDPG, na primeira consulta do pré-natal, uma GJ ≥ 126 mg/dℓ aponta para o diagnóstico de diabetes pré-gestacional, enquanto valores entre 92 e 125 mg/dℓ são considerados como diagnósticos de DMG.[83]

Quadro 56.16 Diagnóstico de diabetes gestacional, utilizando o teste oral de tolerância à glicose, com 75 g.

	IADPSG, ADA, SBD 2010 e OMS 2013*	*NICE
Jejum	92 mg/dℓ	100 mg/dℓ

1 hora	180 mg/dℓ	
2 horas**	153 mg/dℓ	140 mg/dℓ

*Diagnóstico estabelecido pela detecção de 1 ou mais pontos da curva. **Pelos critérios da OMS, glicemia de 2 horas entre 153 e 199 mg/dℓ. IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; OMS: Organização Mundial da Saúde; NICE: National Institute for Health and Care Excellence

No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) propõe outros critérios para o diagnóstico do DMG (GJ, 100 mg/dℓ; glicemia de 2 h, 140 mg/dℓ).[85] Para mais detalhes, ver Capítulo 64, *Diabetes Melito e Gestação*.

RASTREAMENTO

O DM deve sempre ser considerado em pacientes com os sintomas clássicos da doença (poliúria, polidipsia e perda de peso, apesar da polifagia), assim como naqueles com queixas de vulvovaginite de repetição ou disfunção erétil. Entre os indivíduos assintomáticos, o diabetes deve ser pesquisado naqueles com idade acima de 45 anos ou nos mais jovens, caso haja fatores que os tornem mais suscetíveis à doença (IMC ≥ 25 kg/m^2, hipertensão, história familiar de diabetes, dislipidemia, diagnóstico prévio de DMG etc.).[1,6,88] Além disso, dados recentes mostram que DM2 tem se destacado como uma das principais etiologias da doença hepática gordurosa não alcoólica (esteatose ou esteato-hepatite), a qual é encontrada em até 60% ou mais dos diabéticos tipo 2.[103] Assim, na presença de sinais ultrassonográficos sugestivos de esteatose hepática, parece prudente a pesquisa do DM2.[1,104] Certos fármacos como glicocorticoides, diuréticos tiazídicos, alguns medicamentos para o HIV e antipsicóticos atípicos são conhecidos por aumentar o risco de diabetes, e indivíduos que fazem uso desses medicamentos devem ser rastreados para diabetes (Quadro 56.17).

Para pacientes com fibrose cística, recomenda-se a triagem anual para diabetes, com um TOTG a partir dos 10 anos de idade. A HbA_{1c} não é recomendada como teste de triagem nesses casos. Paciente submetido a transplante de órgãos deve passar por triagem para DM, com o TOTG, quando estiver estável em um regime imunossupressor e na ausência de infecção aguda.[86,87]

Quadro 56.17 Indicações para pesquisa do diabetes em indivíduos assintomáticos.

- Todo indivíduo com 45 anos de idade (se a glicemia for normal, repeti-la a cada 3 anos ou mais frequentemente, quando houver fatores de risco para diabetes)
- Indivíduos com idade < 45 anos com IMC ≥ 25 kg/m^2 e fatores de risco adicionais para diabetes:
  - Sedentarismo
  - História familiar de diabetes (parentes em 1º grau)
  - História de macrossomia fetal ou diagnóstico prévio de diabetes gestacional
  - Hipertensão (PA ≥ 140/90 mmHg)
  - História de DCV
  - Dislipidemia (HDL-colesterol < 35 mg/dl e triglicerídeos ≥ 250 mg/dl)
  - Diagnóstico prévio de intolerância à glicose (em jejum ou ao TOTG)
  - Síndrome dos ovários policísticos
  - Esteatose hepática e outras condições clínicas associadas à resistência insulínica (p. ex., acantose *nigricans*)
- Uso prolongado de glicocorticoides ou antipsicóticos atípicos

IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; DCV: doença cardiovascular; TOTG: teste oral de tolerância à glicose. Adaptado de American Diabetes Association, 2020.[1]

A ADA também recomenda que, em crianças, o DM2 seja pesquisado bianualmente, a partir dos 10 anos de idade ou no início da puberdade, quando houver sobrepeso (IMC > 85º percentil para idade e sexo ou peso, 120% do ideal para a altura) e dois ou mais dos seguintes fatores de risco:

- História familiar de DM2 em parentes em primeiro e segundo graus
- Determinadas raças ou etnias (p. ex., índios norte-americanos, negros, latino-americanos etc.)
- Sinais de resistência insulínica ou condições associadas à resistência insulínica (p. ex., acantose *nigricans*, hipertensão, dislipidemia, SOP ou recém-nascido com baixo peso para a idade gestacional)
- História materna de DM ou DMG na gestação da criança.[1]

Resumo

O diabetes melito (DM) constitui um grave problema de saúde pública mundial, em função do número cada vez maior de pessoas acometidas (463 milhões no mundo todo; 1 em cada 11 adultos), e por resultar em elevada morbimortalidade (estimativa de 4,2 milhões de mortes em 2019) e redução na expectativa de vida (5 a 10 anos). A cada 8 segundos, uma pessoa morre devido ao DM e suas complicações. A projeção para 2045 é de 700 milhões de indivíduos com DM. No Brasil, cerca de 17 milhões de indivíduos têm DM. Os dois principais tipos de DM são o tipo 2 (90 a 95% dos casos) e o tipo 1 (5 a 10%). O LADA é o tipo mais comum de diabetes autoimune no adulto, frequentemente confundido com DM2. Causas adicionais importantes incluem o uso de medicamentos (p. ex., glicocorticoides, inibidores de protease e antipsicóticos atípicos etc.), síndromes endócrinas com excessiva produção hormonal (p. ex., acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário etc.), diabetes gestacional e diabetes pós-transplante. O diagnóstico de DM se confirma pela detecção de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dℓ e hemoglobina glicada ≥ 6,5%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. Diabetes Care. 2020;43 (Suppl.1): S14-S31.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edition,2019. Disponível em: www.diabetesatlas.org.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014; 383:69-82.
4. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. J Clin Pharmacol. 2004; 44:397-405.
5. Rao PV. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. Indian J Endocrinol Metab. 2015; 19(Suppl 1):S47-50.
6. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL et al. Diabetes mellitus: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46:16-26.
7. Levitsky LL, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Update (2019).
8. Briet C, Piffaretti C, Fosse S et al. Epidemiology of type 1 diabetes and its complications. Rev Prat. 2018; 68:607-10.
9. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15:635-50.
10. Hissa MN, Barros AIS, Hissa MRN. Patogênese do diabetes mellitus tipo 1. In: Lyra R, Cavalcanti N. Diabetes mellitus. 3. ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2013. pp. 59-67.
11. Dib SA. Heterogeneidade do diabetes mellitus tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52:205-18.
12. Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes among chidren. JAMA 2013; 309:2473.
13. Molven A, Ringdal M, Nordbø AM et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. Diabetes. 2008; 57:1131-5.
14. Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012; 56:54-66.
15. d'Hennezel E, Bin Dhuban K, Torgerson T et al. The immunogenetics of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. J Med Genet. 2012; 49:291-302.
16. Begum-Hasan J, Polychronakos C, Brill H. Familial permanent neonatal diabetes with KCNJ11 mutation and the response to glyburide therapy – a three-year follow-up. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008; 21:895-903.
17. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. Diabetologia. 2018; 61:1333-43.

18. Pieralice S, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in adults: a review on clinical implications and management. Diabetes Metab J. 2018 Dec;42:451-64.
19. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes. Front Physiol. 2019; 10:320.
20. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RD. Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. Diabet Med. 2015; 32:843-52.
21. Chawla R, Madhu SV, Makkar BM et al. RSSDI-ESI clinical practice recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus 2020. Indian J Endocrinol Metab. 2020; 24:1-122.
22. Zhang N, Yang X, Zhu X et al. Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2010. J Int Med Res. 2017; 45:594-609.
23. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses PLoS One. 2018; 13:e0194127.
24. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. J Med Life. 2016; 9:235-9.
25. Telo GH, Cureau FV, Szklo M et al. Prevalence of type 2 diabetes among adolescents in Brazil: Findings from Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA). Pediatr Diabetes. 2019; 20:389-96.
26. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005; 365:1415-28.
27. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12:222-32.
28. Smiley D, Chandra P, Umpierrez G. Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis prone type 2 diabetes mellitus. Diabet Manag. 2011; 1:589-600.
29. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2004; 88:787-835.
30. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58:773-95.
31. Caricilli AM, Saad MJA. The role of gut microbiota on insulin resistance. Nutrients. 2013;5: 829-51.
32. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Smoking is associated with an increased risk of type 2 diabetes but a decreased risk of autoimmune diabetes in adults: an 11-year follow-up of incidence of diabetes in the Nord-Trondelag study. Diabetologia. 2004; 47:1953-6.
33. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. JAMA. 2004; 291:1213-9.
34. Laws RA, St George AB, Rychetnik L et al. Diabetes prevention research: a systematic review of external validity in lifestyle interventions. Am J Prev Med. 2012; 43:205-14.
35. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 104(Suppl 1):S25-6.
36. Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-prone diabetes (flatbush diabetes): an emerging worldwide clinically important entityketosis-prone diabetes (Flatbush diabetes): an emerging worldwide clinically important entity. Curr Diab Rep. 2018; 18:120.
37. Concha LL, Durruty PA, García de los Ríos MA. Diabetes mellitus tipo 2 con tendencia a la cetosis. Caso clínico. Rev Med Chile. 2015; 143:1215-8.
38. Balasubramanyam A. Syndromes of ketosis-prone diabetes. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2019; 130:145-55.
39. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017; 60:769-77.
40. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12:1047-56.
41. Firdous P, Nissar K, Ali S et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:253.
42. Oliveira SV, Furuzawa GK, Reis AF. Diabetes mellitus do tipo MODY. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46:186-92.
43. Bishay RH, Greenfield JR. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY. Med J Aust. Med J Aust. 2016; 205:480-5.
44. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med. 2001; 345:971-80.
45. Costa A, Bescós M, Velho G et al. Genetic and clinical characterization of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. Eur J Endocrinol. 2000; 142:380-6.
46. Massa O, Maxi F, Cuesta-Munoz A et al. High prevalence of glucoquinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulina response, insulin sensitivity and BMI. Diabetologia. 2001; 44:898-905.
47. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. Ann Intern Med. 2004; 140:510-7.
48. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. 2012; 55:1265-72.
49. Tarantino RM, Abreu GM, Fonseca ACP et al. MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population. Arch Endocrinol Metab. 2019; pii: S2359.
50. Magalhaes ALF, Motta FT, Alcântara AEE et al. Probability of MODY in acohort of 209 Brazilians with young onset diabetes. Pediatr Diabetes. 2019; 20:162.
51. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. Clin Perinatol. 2018; 45:41-59.

52. Finsterer J. Mitochondriopathies. Eur J Neurol. 2004; 11:163-86.
53. Kosztolanyi G. Leprechaunism/Donohue syndrome/insulin receptor gene mutations: a syndrome delineation story from clinicopathological description to molecular understanding. Eur J Pediatr. 1997; 156:253-5.
54. Musso C, Cochran E, Moran SA et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. Medicine (Baltimore). 2004; 83:209-22.
55. Hussain I, Garg A2. Lipodystrophy syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016; 45:783-97.
56. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. J Endocrinol Invest. 2019; 42:61-73.
57. Craveiro Sarmento AS, Ferreira LC, Lima JG et al. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. JTA Mutat Res. 2019; 781:30-52.
58. Lima JG, Nobrega LH, de Lima NN et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. Diabetol Metab Syndr. 2016; 8:23.
59. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN et al. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. PLoS One. 2018;13:e0199052.
60. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN et al. Normal bone density and trabecular bone score, but high serum sclerostin in congenital generalized lipodystrophy. Bone. 2017; 101:21-5.
61. Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17:593-612.
62. Bonelli L, Aste H, Bovo P et al. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. Pancreas. 2003; 27:143-9.
63. Biering H, Knappe G, Gerl H et al. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. Acta Med Austriaca. 2000; 27:27-31.
64. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD et al. Pre-clinical Cushing's syndrome. An unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1996; 44:717-22.
65. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5808-13.
66. van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA et al. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. Eur J Endocrinol. 2004; 151:531-7.
67. Sessa F, Arcidiaco M, Valenti L et al. Metastatic psammomatous somatostatinoma of the pancreas causing severe ketoacidotic diabetes cured by surgery. Endocr Pathol. 1997; 8:327-33.
68. Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism. Curr Hypertens Rep. 2003; 5:106-9.
69. Schroder AK, Tauchert S, Ortmann O et al. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Ann Med. 2004; 36:426-39.
70. Grossman E, Messerli FH. Hypertension and diabetes. Adv Cardiol. 2008; 45:82-106.
71. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA. 2001; 286:1945-8.
72. Brambilla AM, Novati R, Calori G et al. Stavudine or indinavir-containing regimens are associated with an increased risk of diabetes mellitus in HIV-infected individuals. AIDS. 2003; 17:1993-5.
73. Fabris P, Floreani A, Tositti G. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18:549-58.
74. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K et al. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. Psychother Psychosom. 2002; 71:244-54.
75. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic action of statins: Mechanisms. Curr Atheroscler Rep. 2019; 21:23.
76. Murinson BB. Stiff-person syndrome. Neurologist. 2004; 10:131-7.
77. Magsino Jr CH, Spencer J. Insulin receptor antibodies and insulin resistance. South Med J. 1999; 92:717-9.
78. Aloi C, Salina A, Pasquali L et al. Wolfram syndrome: new mutations, different phenotype. PLoS One. 2012; 7:e29150.
79. Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. Curr Opin Pediatr. 2012; 24:512.
80. Dirar AHM, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. World J Diabetes. 2017; 8:489-511.
81. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ. The Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. Diabetologia. 2018; 61:1012-21.
82. Plows JF, Stanley JL, Baker PN et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus Int J Mol Sci. 2018; 19:3342.
83. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010; 33:676-82.
84. Metzger E, Lowe LP, Dyer AR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO Study cooperative research group. N Engl J Med. 2008; 358:1991-2002.
85. NICE guideline NG3, Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2015. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng3.
86. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. Endocr Rev. 2016; 37:37-61.
87. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes care after transplant. Med Clin N Am. 2016; 100: 535-50.
88. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da SBD 2019-2020.
89. Bergman M, Abdul-Ghani M, Neves JS et al. Pitfalls of HbA1 c in the diagnosis of diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105: dgaa372.
90. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Glycemic Targets). Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl 1):S66-76.
91. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 309:977-86.
92. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet. 1998; 352:837-53.

93. Khaw KT, Wareham N, Luben R et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ. 2001; 322:15-891. International Expert 92.
94. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009; 32:1327-34.
95. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care. 2001; 24(Suppl 1):S80-2.
96. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1067-72.
97. Kleta R, Stuart C, Gill FA et al. Renal glucosuria due to SGLT2 mutations. Mol Genet Metab. 2004; 82:56-8.
98. Tantiwong P, Puavilai G, Ongphiphadhanakul B et al. Caplillary blood beta-OHB measurement by reagent strip in diagnosing diabetic ketoacidosis. Clin Lab Sci. 2005; 18:139-44.
99. Brooke J, Stiell M, Ojo O. Evaluation of the accuracy of capillary hydroxybutyrate measurement compared with other measurements in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: A systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2016; 13:E837.
100. Kolb H, Dannehl K, Grüneklee D et al. Prospective analysis of islet cell antibodies in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1988; 31:189-94.
101. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J et al. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from diagnosis. Diabetes Care. 1995; 18:1557-65.
102. Wiest-Ladenburger U, Hartmann R, Hartmann U et al. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. Diabetes. 1997; 46:565-71.
103. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroentero-logy. 2012; 142:1592-609.
104. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes−2020. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl 1):S163-82.

57

Patogênese do Diabetes Melito Tipo 2

Patricia O. Prada • Mario José Abdalla Saad

INTRODUÇÃO

A etiopatogenia do diabetes melito tipo 2 (DM2) envolve, além do componente genético, a obesidade, a inatividade física e o envelhecimento. O DM2 parece ser poligênico, com alterações genéticas que favorecem a resistência à insulina (RI) e, principalmente, a disfunção das células beta (β).[1,2]

A hiperglicemia crônica do DM2 agrava a RI e a disfunção secretória de insulina, caracterizando a glicotoxicidade. Adicionalmente, o conceito de lipotoxicidade também é usado para explicar a patogênese do DM2, visto que a elevação dos níveis de ácidos graxos livres circulantes e o aumento intracelular de lipídios, em suas diversas formas, induzem alterações na secreção e ação insulínicas.[3,4]

A obesidade é, sem dúvida, a causa mais comum de RI,[3] e a etiologia dessa resistência tem sido intensivamente investigada. Na última década, tornou-se evidente que a RI e o DM2 estão associados à inflamação subclínica, manifestada por elevação dos níveis circulantes de marcadores inflamatórios. As citocinas pró-inflamatórias e/ou reagentes de fase aguda induzem RI e alterações de secreção deste hormônio.[4,5] A origem da associação entre inflamação e DM2 ainda não está definitivamente estabelecida, mas pode envolver o trato gastrintestinal, por meio da microbiota, o estresse oxidativo e de retículo endoplasmático, como também o tecido adiposo, com a infiltração de células imunes que caracterizam a obesidade.[6,7]

Para que sejam compreendidos os mecanismos moleculares que contribuem para a patogênese do DM2, é necessário descrever, sumariamente, a integração entre metabolismo de glicose e sinalização de insulina, para, em seguida, apresentar os possíveis mecanismos moleculares de RI e o controle celular e molecular da massa de células β.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA À INSULINA RELACIONADOS COM A OBESIDADE

O transporte de glicose para o interior da célula é realizado pelos transportadores de glicose (GLUT). Um dos efeitos clássicos da insulina é o aumento do transporte de glicose, pelo GLUT-4, em músculo e tecido adiposo.[8] A insulina promove a fusão, o recrutamento e a inserção do GLUT-4 na membrana plasmática, sendo esse efeito, em parte, dependente do aumento da atividade da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q) e da ativação da Akt. Essa mesma via PI3q/Akt estimulada pela insulina exerce papel fundamental na glicogênese, na lipogênese e no bloqueio da neoglicogênese (Figura 57.1).[7,8]

A RI da obesidade e do DM2 é caracterizada por alterações em diversos pontos da via de transmissão do sinal da insulina.[7] Vários mecanismos estão envolvidos na regulação negativa da via de sinalização de insulina. Em geral, a RI ocorrerá por meio da redução da concentração e da atividade quinase do receptor de insulina (IR), da concentração e da fosforilação do IRS-1 e do IRS-2, da atividade da PI3q, da atividade da Akt e do fator de transcrição FoxO1, além da redução da translocação dos GLUT e da atividade das enzimas intracelulares.[8-10] Como o DM2 parece ser poligênico, as alterações podem envolver vários genes com papel no controle das vias de sinalização da insulina, na secreção de insulina e no metabolismo intermediário.[3,7,9]Inicialmente, os ácidos graxos livres foram implicados nesse processo. Contudo, nos últimos anos, vários mecanismos regulatórios foram descritos, bem como o papel que desempenham no desenvolvimento

da RI. Inflamação crônica subclínica, estresse de retículo endoplasmático e alterações na microbiota intestinal são alguns desses mecanismos.[10]

Inflamação crônica subclínica no tecido adiposo

O adipócito hipertrofiado do obeso produz e libera adipocitocinas (resistina, fator de necrose tumoral alfa [TNF-α], interleucina [IL]-6 etc.) que contribuem para a instalação da inflamação crônica subclínica. Entretanto, o papel mais relevante é o das células imunes infiltradas no tecido adiposo do obeso induzindo inflamação crônica subclínica.[10]

Um mecanismo importante que conecta a obesidade ao fenômeno inflamatório é o acúmulo de macrófagos, particularmente no tecido adiposo, mas também em outros tecidos. Estas células imunes infiltradas são as principais contribuintes para a inflamação crônica subclínica associada à obesidade.[10-12] Além do aumento do número de macrófagos no tecido adiposo do obeso, essas células sofrem uma mudança no seu estado de polarização para um fenótipo pró-inflamatório. Nesta situação, são denominados M1 ou macrófago classicamente ativado, e são caracterizadas pela expressão elevada de TNF-α e IL-6. Estas citocinas podem atuar de maneira parácrina, inibindo a ação da insulina em células-alvo, como hepatócitos, miócitos e adipócitos ou, então, entrar na circulação sistêmica e causar RI por efeitos endócrinos. Portanto, os macrófagos M1 amplificam o sinal inflamatório na obesidade e contribuem para o surgimento de RI. Por outro lado, os macrófagos alternativamente ativados ou M2 promovem a homeostase do tecido pela liberação de IL-10 e do fator de crescimento transformador beta (TGF-β), que são fatores anti-inflamatórios.[10-12]

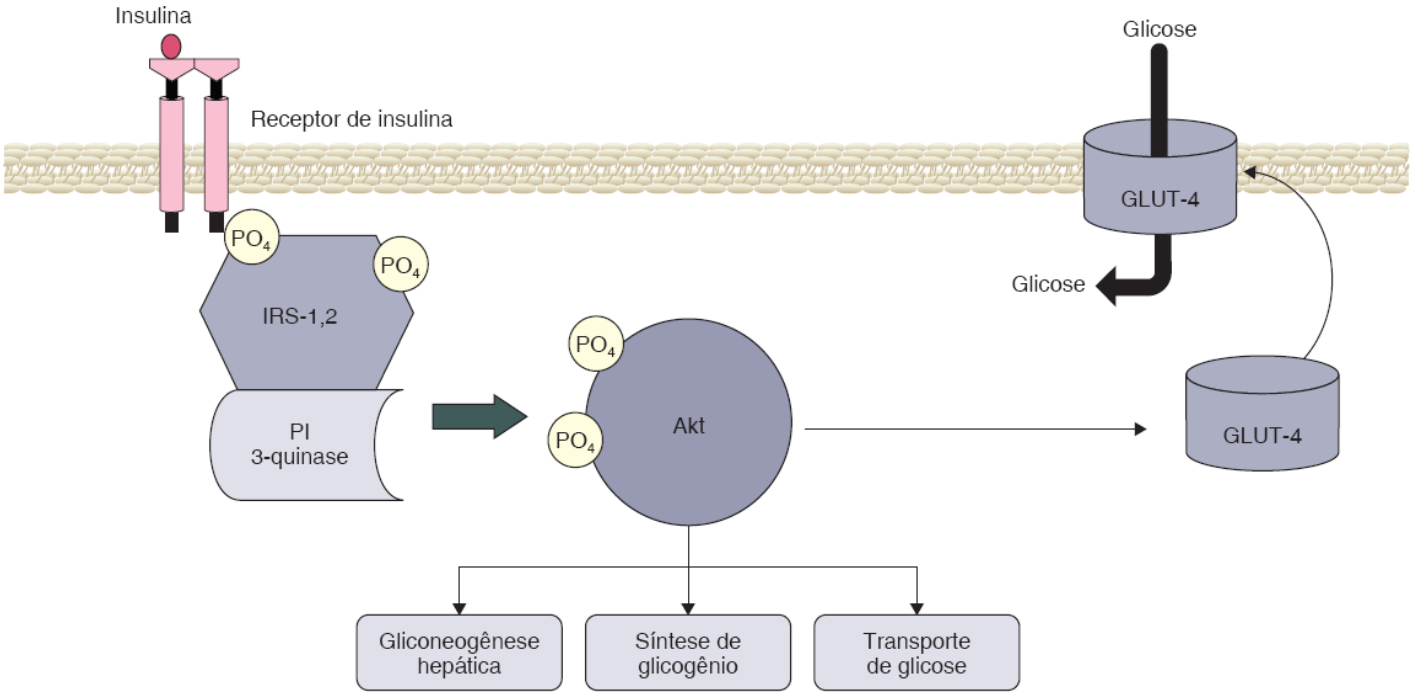


Figura 57.1 Regulação da sinalização de insulina. Os diferentes mecanismos de modulação da sinalização de insulina convergem para modificar a expressão ou a fosforilação em serina dos substratos do receptor de insulina (IRS), dificultando a transmissão adequada do sinal com consequente resistência à insulina.

A IL-6 é predominantemente produzida por M1 e, juntamente com o TNF-α, é frequentemente utilizada como marcador de um ambiente pró-inflamatório associado à obesidade. Além dos macrófagos, outros tipos de células do sistema imune podem contribuir com o estado inflamatório e a RI do obeso. Merece destaque o papel de algumas dessas células, como as células *natural killer*, células T, B, mastócitos, neutrófilos e eosinófilos.[10,13]

Ativação de vias inflamatórias em diferentes tecidos

Além da infiltração de células inflamatórias no tecido adiposo e em outros tecidos, na obesidade e no DM2 há uma ativação de vias inflamatórias que atingem diversos tecidos e órgãos como: músculo, fígado, trato gastrintestinal e sistema nervoso central (SNC). Essa inflamação subclínica decorre de diversos estímulos, com ativação do receptor *toll-like* 4 (TLR-4), ativação de receptores de citocinas, estresse oxidativo, estresse de retículo endoplasmático e ativação por lipídios intracelulares dessas vias, que inibem o sinal de insulina por meio de mecanismos transcricionais e pós-transcricionais.[10,13]

Tanto o TNF-α quanto agonistas de receptores do sistema imune inato, principalmente do TLR-4, ativam a via IKK/IκB/NFκB. Entende-se como agonistas do TLR-4, os peptidoglicanos, RNA de dupla fita, produtos microbianos, o lipopolissacarídeo (LPS) e ácidos graxos saturados.[1,10,13-15]

Classicamente, o complexo IKK compreende duas subunidades catalíticas, o IKK-α e o IKK-β, e uma subunidade regulatória conhecida como NEMO (*NFκB essential modulator*) ou IKK-γ. A ativação do complexo IKK é mediada pela oligomerização de IKK-γ e interação com moléculas adaptadoras, levando à subsequente fosforilação das serina-quinases IKK-α e IKK-β. Uma vez fosforiladas, as IKK controlam a degradação de IκB na via proteassômica, por regularem sua fosforilação em serinas 32 e 36. A degradação do IκB induz a liberação do fator nuclear kappa B (NFκB), que migra para o núcleo celular. No núcleo, o NFκB atua como fator de transcrição e aumenta a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória como, por exemplo, o TNF-α, IL-1β, IL-6, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*) e das próprias IKK.[6,7,14,16]

A conexão entre ativação da via IKKβ/IκB/NFκB e RI resulta do fato de a IKK-β atuar como uma serina-quinase que é capaz de promover a fosforilação em serina (sítio inibitório) de IRS, como IRS-1 e -2. Essa fosforilação em serina reduz a capacidade do IRS-1 e IRS-2 de interagir com o receptor de insulina, bloqueando sua fosforilação em tirosina (sítio de ativação), e induz a degradação proteassômica do IRS-1, resultando em estados de RI.[10,14,16]

A via JNK (*c-jun N-terminal kinase*)/AP-1 (*activator protein-1*) também pode ser ativada em resposta ao TNF-α e pela ativação do TLR-4. A JNK é também uma serina-quinase, podendo diretamente fosforilar resíduos serina do IRS-1, inibindo o sinal de insulina, resultando em RI (Figura 57.2).[6,7,14-16]

Acúmulo de lipídios intracelulares e aminoácidos de cadeia ramificada circulantes

O processo inflamatório subclínico pode também ser ativado ou mantido por outras alterações celulares descritas na obesidade, como acúmulo de lipídios intracelulares e elevação dos níveis circulantes de alguns aminoácidos, que alteram a sinalização de insulina.[6]

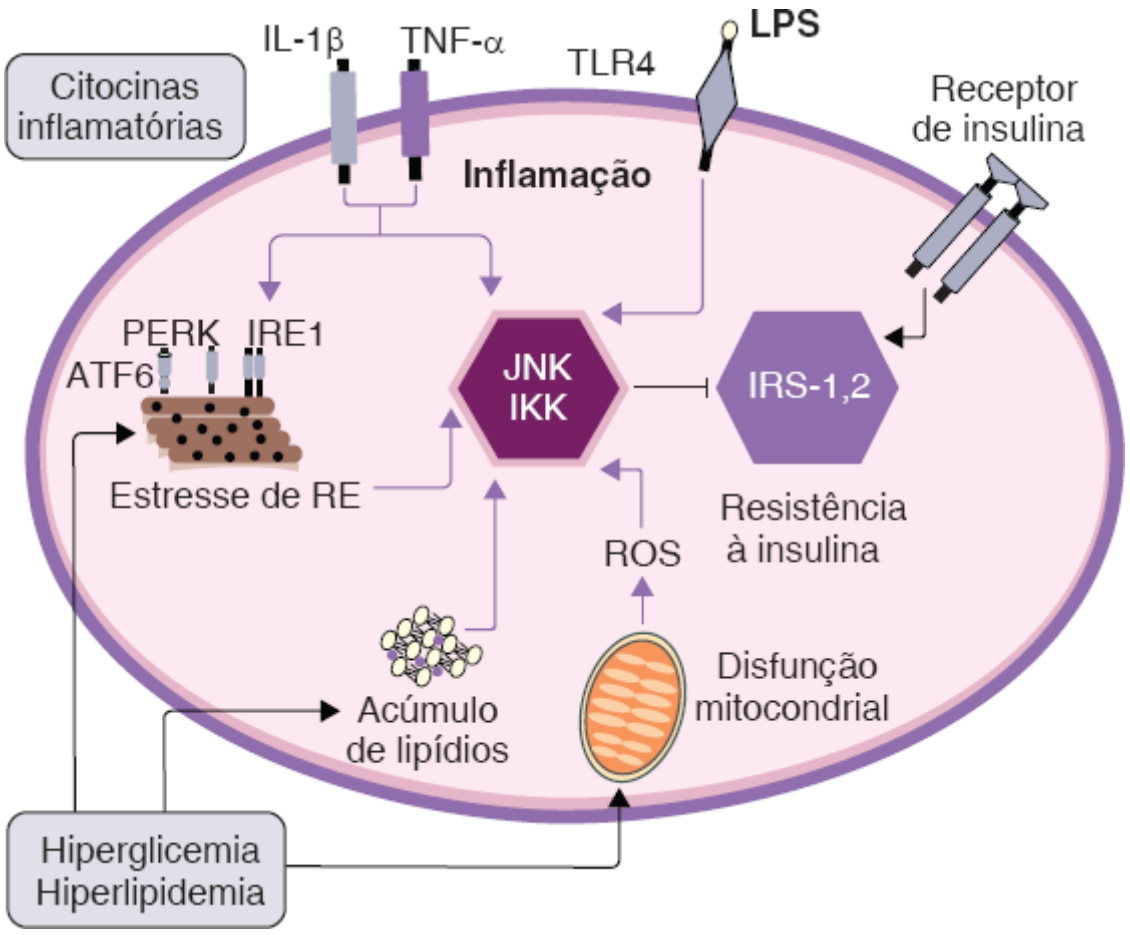


Figura 57.2 Estresse oxidativo e de retículo endoplasmático (RE) na resistência à insulina. Há uma integração entre estresse oxidativo, estresse de RE e estímulos extracelulares na ativação das serina-quinases JNK-IKK e indução da resistência à insulina. LPS: lipopolissacarídeos; ROS: espécies reativas de oxigênio; IRS: substrato do receptor de insulina; JNK: quinase c-Jun n-terminal; IKK: quinase I kappa B.

O excesso de consumo de lipídios, principalmente ácidos graxos saturados na dieta, pode induzir efeitos lipotóxicos, contribuindo para a RI.[17] Os ácidos graxos livres ou não esterificados ativam vias intracelulares nos tecidos, por meio do diacilglicerol, ativando a proteinoquinase C theta (PKCθ) que diretamente fosforila o IRS-1 em serina, inibindo o sinal de insulina. Outro efeito dos ácidos graxos saturados é aumentar, nos tecidos, a biossíntese intracelular de ceramidas que, por sua vez, ativam fosfatases, como a PP2A que diretamente inibe a ativação da Akt, induzindo RI.[17-19]

Estudos recentes indicam que os níveis circulantes de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), tais como leucina, isoleucina e valina, encontram-se elevados em indivíduos com obesidade e que estão associados a uma predição de RI ou DM2 nesses pacientes.[6,20] De fato, níveis circulantes elevados de BCAA estão associados com risco 5 vezes maior de desenvolvimento de DM2.[6] Um dos mecanismos sugerido para a associação dos níveis elevados de BCAA e DM2 envolve a ativação do complexo 1 da mTOR (mTORC-1) pela leucina. A ativação do mTORC-1 contribui para a expansão do tecido adiposo por meio da ativação de fatores adipogênicos e lipogênicos e também resulta na ativação de S6 K-1, que levará à fosforilação em serina do IRS-1, induzindo RI.[20] Outro mecanismo que tem sido proposto para explicar a ligação entre BCAA e RI é a identificação de um metabolismo anormal dos BCAA em indivíduos obesos, levando ao acúmulo de metabólitos tóxicos, culminando em disfunção mitocondrial e RI ou DM2.[20,21]

Contudo, o processo inflamatório subclínico, as anormalidades lipídicas e de aminoácidos não são processos completamente separados, e esses sistemas intercomunicam-se e podem unificar-se, induzindo estresse de retículo endoplasmático.[22]

Estresse de retículo endoplasmático oxidativo na resistência à insulina

A exposição crônica excessiva de nutrientes (lipídios, proteínas e carboidratos), como ocorre em geral nos quadros de obesidade, pode causar uma sobrecarga às respostas adaptativas metabólicas.[6,7,22]

O retículo endoplasmático (RE) é uma das organelas celulares que possui um papel fundamental na manutenção da homeostase metabólica celular. Nele ocorrem biogênese, dobramento, montagem, tráfego e degradação de todas as proteínas destinadas às demais organelas e ao espaço extracelular. A qualidade do dobramento de proteínas é essencial para a sobrevivência e a função da célula, e para a fisiologia do organismo normal.[22] No RE, existem diversos mecanismos de controle para assegurar o transporte de proteínas que estão corretamente dobradas, modificadas e montadas. Uma alteração da homeostase do RE leva ao acúmulo de proteínas mal dobradas ou deformadas no lúmen do RE, conhecido como estresse de RE. O estresse de RE ativa uma resposta conhecida como resposta proteica desdobrada, do inglês *unfolded protein response* (UPR).[22-24] Por outro lado, quando o estresse de RE é acentuado e prolongado, pode ocorrer uma UPR cronicamente sustentada, induzida por hiperativação da via PERK, causando apoptose ou morte celular.[22,23]

A indução do estresse de RE e a UPR contribuem para a patogênese de doenças metabólicas como o DM2. O consumo de dieta hiperlipídica, a obesidade e o DM2 sobrecarregam a capacidade funcional do RE, induzindo estresse de RE em variados tipos celulares, como hepatócitos, adipócitos e células do SNC. É importante destacar que, na ativação de uma das vias da UPR, a IRE-1α, na sequência, pode ativar a proteína JNK, que é uma serina-quinase e, consequentemente, pode fosforilar o IRS-1 em serina, levando à RI. De fato, o estresse de RE e as vias inflamatórias podem conectar-se de várias maneiras (ver Figura 57.1). A ativação da via IRE-1α induz ativação de JNK e AP-1, aumentando a expressão de vários genes pró-inflamatórios. Além disso, IRE-1α e PERK ativam a via da IKK-β/NFκB, levando à resposta inflamatória.[10,16,22-24]

O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), induzido por dieta hiperlipídica, por obesidade e também pela hiperglicemia, pode ser consequência da auto-oxidação de glicose ou da ativação das NADPH oxidases. O aumento de ROS derivadas de xantinas ou NADPH oxidases pode induzir ativação de serina-quinases como JNK e IKK e contribuir para a indução de RI.[7,16,25,26]

Epigenética e resistência à insulina

A epigenética, mudança na expressão gênica que independe de modificações na sequência primária do DNA, que envolve a metilação do DNA, modificação de histonas e regulação por RNA não codificantes (ncRNA), parece ter um papel relevante na RI da obesidade.[27,28] A hipermetilação da região promotora de proteínas mitocondriais reguladoras, como a PGC-1, provoca disfunção mitocondrial. Outras alterações em microRNA e histonas foram descritas em obesos e DM2, destacando a importância da epigenética na regulação da sensibilidade à insulina. Entretanto, parece que a função da célula β pode ser facilmente alterada por modulações epigenéticas, como metilação de DNA e regulação por microRNA, contribuindo para a redução da massa de células β e de secreção de insulina.[28,29]

Microbiota e resistência à insulina

Os humanos têm o mesmo número de bactérias no trato gastrintestinal (microbiota intestinal) e de células no organismo. Nos últimos 10 anos, dados de diferentes fontes estabeleceram um elo de causalidade entre microbiota intestinal e RI/obesidade.[6,30-36] Na obesidade e no DM2, há mudanças drásticas na composição da microbiota em todos os níveis, incluindo filos, gêneros e espécies. Análises metagenômicas de camundongos magros e voluntários humanos mostraram que quase todas as bactérias presentes no intestino e nas fezes distais pertencem a dois principais filos bacterianos, Bacteroidetes (maioria gram-negativa) e Firmicutes (F) (maioria gram-positiva), com predominância, na maioria dos estudos, dos primeiros sobre os últimos.[6,30,31] Em pessoas com sobrepeso ou obesidade, ocorre redução em número e diversidade de Bacteroidetes (B) com aumento na proporção F/B, o mesmo padrão observado em camundongos obesos.[31-33]

Entre os mecanismos pelos quais a mudança da microbiota induz RI, destaca-se a absorção aumentada de LPS, lipídio presente na membrana na membrana de bactérias gram-negativas da microbiota intestinal, em decorrência de aumento da permeabilidade intestinal.[6,34-36]

O LPS, cujos níveis séricos estão elevados em roedores e humanos obesos, pode induzir um processo inflamatório subclínico crônico e obesidade, levando à RI mediante a ativação do TLR-4, que está expresso na maioria das células e macrófagos.[6,34] A ligação do LPS ao TLR-4 ativa uma extensa via de sinalização celular que induz a resposta inflamatória e a expressão e secreção de citocinas (ver Figura 57.2).[6,37]

O aumento da permeabilidade da mucosa intestinal ao LPS provavelmente se deve à expressão reduzida das proteínas da *zonula occludens*-1 (ZO-1), claudina e ocludina, que compõem a junção estreita, criando uma barreira epitelial intestinal que impede a população bacteriana e os produtos do lúmen intestinal de atingirem a circulação.[6] A quebra da função da junção estreita leva à translocação do LPS, que pode ser um fator precoce no desenvolvimento de inflamação e RI em humanos e camundongos.[6,34-36] Um mecanismo adicional da relação da microbiota intestinal com RI seria uma redução na população de bactérias que produzem AGCC (acetato, butirato, propionato), que são bons estimuladores do metabolismo energético.[6,38] Ademais, uma menor produção de butirato poderia contribuir para alteração na permeabilidade intestinal.[6,38] Também estão envolvidos os aminoácidos de cadeia ramificada, cujas produção e absorção encontram-se aumentadas na obesidade.[6] Como já descrito, eles induzem RI.[20]

É possível que ocorra uma integração de mecanismos na indução da RI como alteração da microbiota, aumento de LPS e ativação de TLR-4, estresse oxidativo e de RE, ativação de citocinas e aumento de lipídios intracelulares, convergindo para a fosforilação em serina do IRS-1.[6,37] Contudo, cada um desses mecanismos, aparentemente, promove uma regulação tecido-específica (ver Figura 57.2).[6]

FALÊNCIA DA CÉLULA BETA

O DM2 tem início, quando o pâncreas endócrino falha em secretar insulina adequadamente para as demandas metabólicas, por disfunção secretória e/ou diminuição da massa de células β.[4,39,40] A disfunção secretória bem caracterizada é uma redução relativa da fase rápida de secreção de insulina, demonstrada durante o teste oral ou intravenoso de tolerância à glicose, ou mesmo após refeições mistas. Esta menor secreção pode ser consequência de alterações funcionais genéticas e/ou adquiridas da célula β, mas a hipótese mais provável para a maioria dos casos de DM2 é a associação da disfunção secretória e da redução da massa dessas células.[3,4,14]

A massa de células β no adulto é plástica, e um ajuste nos mecanismos de crescimento e sobrevivência destas células é o que mantém o balanço entre oferta de insulina e demanda metabólica.[40,41] Indivíduos obesos que não desenvolvem diabetes apresentam aumento de massa das células β, que parece compensar a maior necessidade metabólica da RI associada à obesidade. Esta adaptação não ocorre de maneira apropriada em obesos que desenvolvem diabetes. Nesse sentido, a maioria dos pacientes com DM2, magros ou obesos, apresenta uma redução da massa de células β.[4,39,40] Assim, o DM2 pode ser visto como uma doença caracterizada por deficiência relativa de insulina.[3,4,39-41] A massa de células β é regulada por, pelo menos, três mecanismos independentes: replicação, neogênese e apoptose.[41,42] No adulto, ela se mantém relativamente constante, com baixa taxa de apoptose, compensada pela replicação. Nos idosos, a massa de células β pode reduzir-se, porque a apoptose supera a capacidade de replicação. Isto pode explicar a maior propensão a DM2 nesse grupo etário.[41] Aproximadamente um terço dos obesos desenvolve DM2, provavelmente em decorrência da predisposição genética que envolve esse controle da massa de células β.[4,10,14,40]

No DM2 há um maior grau de apoptose de células β, provavelmente em decorrência dos seguintes fatores: hiperglicemia, lipotoxicidade, estresse oxidativo, estresse do RE e ação de algumas citocinas.[40-42] É importante destacar,

neste ponto, o papel do IRS-2 na sobrevivência da célula β. De fato, o aumento de expressão do IRS-2 induz replicação, neogênese e maior sobrevida de células β, enquanto a diminuição de expressão desse substrato causa apoptose espontânea dessas células.[40-42] A hiperglicemia crônica leva à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e à expressão de IL-1 dentro das ilhotas, somando-se à elevação dos níveis circulantes de TNF-α e IL-6 ao aumento dos níveis de ácidos graxos livres como fatores ativadores de serina-quinases, como a proteinoquinase C (PKC) e a JNK, que podem induzir a fosforilação do IRS-2 em serina.[10,16] Quando o IRS-2 é fosforilado em serina, ele é mais facilmente degradado, deixando desprotegida a célula β.

Outro distúrbio que contribui para a redução na secreção de insulina é o menor efeito insulinotrópico das incretinas, observado na obesidade e, com maior magnitude, no DM2.[43] As incretinas, representadas pelo polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), induzem secreção de insulina mediada por glicose, além de estimular a proliferação de células β e inibir a apoptose das mesmas.[43,44]Esses hormônios intestinais são responsáveis por cerca de 50% da secreção de insulina após uma refeição, o que implica que o efeito incretínico diminuído desempenhe um papel importante no desenvolvimento do DM2.[44,45] Nesta doença, o GLP-1 apresenta atividade insulinotrópica inferior à observada em indivíduos saudáveis, mas ainda é substancial.[45] Já o efeito estimulatório do GIP está quase completamente perdido, ressaltando-se que a maior parte do efeito enteroinsular na secreção de insulina é determinado pelo GIP.[45,46]

Recentemente, novas evidências demonstraram o processo de desdiferenciação da célula beta em animais diabéticos.[47] Este processo envolve a transformação dessa célula em outras células pancreáticas endócrinas não alfa e não beta, mas com produção aumentada de glucagon, sugerindo que esta transformação celular esteja presente nas ilhotas dos diabéticos, sendo um mecanismo adicional à apoptose. Esta desdiferenciação ocorreria como um fenômeno secundário ao estresse oxidativo e à menor expressão de proteínas da via de sinalização de insulina. Aparentemente, mesmo pequenas elevações da glicemia poderiam induzir essa adaptação. É importante ressaltar que, tanto no diabetes melito tipo 1 (DM1) quanto no DM2, essa desdiferenciação pode ajudar a explicar a elevação dos níveis circulantes de glucagon.[47-49]

OUTROS MECANISMOS PATOGÊNICOS

O cérebro está também envolvido na patogênese da obesidade e do DM2.[24] Dieta rica em gorduras, estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias podem causar inflamação hipotalâmica, com redução do sinais anorexígenos mediados pela insulina e pela leptina, gerando hiperfagia e ganho de peso.[50] Além disso, estudos em roedores forneceram evidências de que RI cerebral leva a aumento da produção hepática de glicose e redução da captação muscular de glicose.[51]

Por fim, os rins também contribuem para a hiperglicemia no DM2, em virtude do aumento da atividade dos transportadores de sódio e glicose 2 (SGLT-2) nos túbulos proximais.[24] Essas proteínas são responsáveis pela reabsorção de 90% da glicose filtrada nos glomérulos.[24]Estudos de culturas de células tubulares proximais renais de pacientes com DM2 demonstraram aumento acentuado dos níveis de mRNA dos SGLT-2.[52]

Resumo

O diabetes melito tipo 2 caracteriza-se pelo aspecto poligênico, com múltiplos determinantes genéticos, somados a condições ambientais, como sedentarismo e dieta hipercalórica, culminando com obesidade, resistência insulínica, disfunção de célula β e, finalmente, hiperglicemia. Hiperativação de vias metabólicas pró-inflamatórias e citocinas aparecem como fatores envolvidos na alteração da atividade dos receptores de insulina. Alteração na microbiota intestinal e redução do efeito incretínico também se mostram determinantes nesse processo. A adequada compreensão desses componentes vem tendo papel destacado no surgimento de novas abordagens terapêuticas na população diabética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). Diabetes Metab Syndr. 2019; 13:1165-72.
2. Sargsyan A, Herman MA. Regulation of glucose production in the pathogenesis of type 2 diabetes. Curr Diab Rep. 2019; 19:77.
3. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes. Med Clin North Am. 2004; 88:787-835.
4. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005; 365:1333-4.
5. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest. 2016; 126:12-22.

6. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. Physiology (Bethesda). 2016; 31:283-9.
7. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. Cell Metab. 2012; 15:635-45.
8. Klip A, McGraw TE, James DE. Thirty sweet years of GLUT4. J Biol Chem. 2019; 294:11369-81.
9. Carvalho-Filho MA, Ueno M, Hirabara S et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: a novel mechanism of insulin resistance. Diabetes. 2005; 54:959-67.
10. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE et al. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. Cell Physiol. 2019; 234:8152-61.
11. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12:15-28.
12. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. Nat Med. 2009; 15:914-20.
13. Winer DA, Winer S, Shen L et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. Nat Med. 2011; 17(5):610-7.
14. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance Physiol Rev. 2018; 98:2133-223.
15. Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. Endocr Rev. 2015; 36:245-71.
16. Prada PO, Zecchin HG, Gasparetti AL et al. Western diet modulates insulin signaling, JNK Activity and IRS-1 ser307 phosphorylation in a tissue-specific fashion. Endocrinology. 2004; 146:1567-87.
17. Kraegen EW, Cooney GJ. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. Curr Opin Lipidol. 2008; 19:235-41.
18. Toledo K, Aranda M, Asenjo S et al. Unsaturated fatty acids and insulin resistance in childhood obesity. Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 27:503-10.
19. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. Biochem Pharmacol. 2014; 92:131-41.
20. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:723-36.
21. Yoon MS. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism. Nutrients. 2016; 8:405.
22. Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. Cell Metab. 2012; 15:623-34.
23. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked? J Cell Biochem. 2017; 118:3577-85.
24. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI et al. Endoplasmic reticulum stress epigenetics is related to adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance adipocyte. J Endocrinol. 2018; 7:137-42.
25. Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. J Endocrinol. 2017; 233:R15-42.
26. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. Nature. 2006; 440:944-8.
27. Stols-Gonçalves D, Tristão LS, Henneman P et al. Epigenetic markers and microbiota/metabolite-induced epigenetic modifications in the pathogenesis of obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease. Curr Diab Rep. 2019; 19:31.
28. Ieronymaki E, Daskalaki MG, Lyroni K et al. Insulin signaling and insulin resistance facilitate trained immunity in macrophages through metabolic and epigenetic changes. Front Immunol. 2019; 10:1330.
29. Jones A, Danielson KM, Benton MC et al. miRNA signatures of insulin resistance in obesity. Obesity (Silver Spring). 2017; 25:1734-44.
30. Caricilli AM, Saad MJ. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014; 17:312-8.
31. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. Cell Host Microbe. 2008; 3:213-23.
32. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. Int J Obes. 2008; 32:1720-4.
33. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. Am J Clin Nutr. 2011; 94:58-65.
34. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DM et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. Diabetologia. 2012; 55:2823-34.
35. Caricilli AM, Picardi PK, Abreu LL et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. PLoS Biol. 2016; 23:e1002479.
36. Brun P, Castagliuolo I, Di Leo V et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; 292:G518-25.
37. Burcelin R, Garidou L, Pomie C. Immuno-microbiota cross and talk: the new paradigm of metabolic diseases. Sem Immunol. 2012; 24:67-74.
38. VanHook AM. Butyrate benefits the intestinal barrier. Sci Signal. 2015; 8:135.
39. Elizabeth MM, Alarcon-Aguilar JF, Clara OC et al. Pancreatic β-cells and type 2 diabetes development. Curr Diabetes Rev. 2017; 13:108-21.
40. Moin ASM, Butler AE. Alterations in beta cell identity in type 1 and type 2 diabetes. Curr Diab Rep. 2019; 19:83.
41. Marasco MR, Linnemann AK. β-cell autophagy in diabetes pathogenesis. Endocrinology. 2018; 159:2127-41.
42. Lingohr MK, Dickson LM, Wrede CE et al. Decreasing IRS-2 expression in pancreatic beta-cells (INS-1) promotes apoptosis, which can be compensated for by introduction of IRS-4 expression. Mol Cell Endocrinol. 2003; 209:17-31.
43. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. Diabetes Obes Metab. 2012; 14:500-10.
44. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007; 132:2131-57.

45. Nauck MA, Juris J Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4:525-36.
46. Roberge JN, Gronau KA, Brubaker PL. Gastrin-releasing peptide is a novel mediator of proximal nutrient-induced proglucagon-derived peptide secretion from the distal gut. Endocrinology. 1996; 137:2383-8.
47. Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY et al. Evidence of β-cell dedifferentiation in human type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:1044-54.
48. Talchai C, Xuan S, Lin HV et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. Cell. 2012; 150:1223-34.
49. Bensellam M, Jonas JC, Laybutt DR. Mechanisms of β-cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future research directions. J Endocrinol. 2018; 236:R109-43.
50. Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2017; 127:24-32.
51. Obici S, Feng Z, Karkanias G et al. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. Nat Neurosci. 2002; 5:566-72.
52. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non–insulin-dependent diabetes. Diabetes. 2005; 54:3427-34.

58

Tratamento Farmacológico do Diabetes Melito Tipo 2

Luciano Albuquerque • Lucio Vilar • Ana Carolina Thé • Ney Cavalcanti • Jussana Ellen Alves A. Rangel • Saulo Cavalcanti • Ruy Lyra

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) representa um grave problema de saúde pública mundial, pelo número crescente de pessoas acometidas (cerca de 463 milhões, com projeção de 700 milhões para 2045) e por implicar elevada morbimortalidade e redução na expectativa de vida (4,2 milhões de mortes em 2019, sendo 44% destas em menores de 60 anos de idade).[1-3] O diabetes melito tipo 2 (DM2) é responsável por 90 a 95% dos casos de DM.[2]

De acordo com a Internacional Diabetes Federation (IDF), há atualmente no Brasil 16,8 milhões de pessoas com DM (46% ainda sem diagnóstico), o que corresponde a uma prevalência de 11,4% (1 em cada 8 adultos). A projeção para 2045 é de 26 milhões de casos.[3]

Adicionalmente, o DM2 mal controlado acarreta risco elevado para as complicações microvasculares da doença (retinopatia, neuropatia e doença renal do diabetes), cuja prevalência aumenta de forma exponencial com níveis de hemoglobina glicada (HbA_{1c} ou A1C) a partir de 6,5 a 7%.[4-8] Como se trata de doença muitas vezes silenciosa, cerca de 40 a 50% dos pacientes com DM2 desconhecem ter a doença, o que implica retardo de 4 a 7 de anos na sua detecção e a possibilidade da presença das citadas complicações já ao diagnóstico.[2,6,8]

A maioria (80 a 90%) dos pacientes com DM2 tem síndrome metabólica, caracterizada por obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão que, em conjunto, aumentam o risco de doença cardiovascular (DCV).[2,9] Tal fato contribui bastante para que indivíduos com DM2 tenham uma expectativa de vida reduzida em 5 a 10 anos, em média, se diagnosticados entre os 40 e 60 anos de idade, e apresentem mortalidade 2 a 3 vezes maior do que a da população geral (50% morrem de doença arterial coronariana e 75%, de problemas cardiovasculares).[9-12] Além disso, as complicações microvasculares também levam a graves consequências para os pacientes, como cegueira, insuficiência renal em estágio terminal e amputações.[4-8,12] O DM2 está também associado a risco aumentado para hipogonadismo hipogonadotrófico, doença hepática gordurosa não alcoólica, câncer, doenças psiquiátricas, doença de Alzheimer e outras formas de demência, artrite, fraturas e outras condições incapacitantes ou fatais.[11,12] O principal fator de risco para essas complicações é o controle glicêmico inadequado.[2,12]

METAS DO TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento do DM2 é diminuir ao máximo as complicações micro e macrovasculares. Isso pode ser conseguido por meio de um rígido controle glicêmico, lipídico e da pressão arterial (PA), conforme já bem demonstrado em diversos estudos, como o UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)[5-7] e o STENO-2,[8] entre outros. O ideal é que essa abordagem seja instituída tão logo possível.[12,13]

As atuais Normas de Cuidados Médicos em Diabetes da American Diabetes Association (ADA) recomendam redução da HbA_{1c} para menos de 7% na maioria dos pacientes, com o objetivo de reduzir a incidência de doença microvascular.[12] O ideal é que a glicemia de jejum (GJ) e a glicemia pós-prandial sejam mantidas em 80 a 130 mg/dℓ e < 180 mg/dℓ, respectivamente (Quadro 58.1).[12] No entanto, metas mais rigorosas de HbA_{1c}(≤ 6,5%) podem ser consideradas para pacientes selecionados (com curta duração de doença e longa expectativa de vida, sem DCV significativa), quando isso puder ser alcançado sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento.[12] A American Association of Clinical Endocrinologists (AACE),[14] a IDF[3] e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)[15]estipulam como meta valores de HbA_{1c} ≤ 6,5, < 7% e < 7%, respectivamente (ver Quadro 58.1). Por outro lado, metas menos restritivas ou rigorosas (p. ex., HbA_{1c} < 7,5 a 8,5%) seriam apropriadas para idosos frágeis, pacientes com história de hipoglicemias graves de repetição, expectativa de vida limitada, complicações diabéticas crônicas avançadas, quadros demenciais ou outras importantes comorbidades associadas.[12,14-17]

Quadro 58.1 Metas do controle glicêmico para os diabéticos.

Parâmetro	ADA	IDF	AACE	SBD
HbA1c (%)	< 7*	< 7*	< 6,5	< 7*
Glicemia de jejum (mg/dℓ)	80 a 130	< 115	< 110	< 100
Glicemia pré-prandial (mg/dℓ)	80 a 130	< 115	< 110	< 100
Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dℓ)	< 180	< 160	< 140	< 160

*Metas mais rigorosas (p. ex., HbA_{1c} < 6,5%), se alcançáveis com segurança, devem ser vislumbradas para pacientes com curta duração de doença e longa expectativa de vida, sem doença cardiovascular significativa. Em contrapartida, metas menos restritivas (p. ex., HbA_{1c} < 7,5 a 8,5%) são aceitáveis para idosos frágeis e pacientes com história de hipoglicemias graves de repetição, doença de longa duração, expectativa de vida limitada, complicações avançadas etc. ADA: American Association of Diabetes; IDF: International Diabetes Federation; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes. Adaptado de International Diabetes Federation, 2019;[3] American Diabetes Association, 2020;[12] Garber et al., 2020;[14] Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020.[15]

Os resultados dos estudos Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD),[18] Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE)[19] e Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)[20]mostraram que pacientes com longa duração do DM, com ou sem DCV manifesta, não se beneficiaram de um controle glicêmico mais estrito (meta de HbA_{1c} < 6,5% ou < 6,0%) no que se refere à redução de desfechos cardiovasculares. Ao contrário, observou-se no ACCORD aumento de 22% na mortalidade total com a terapia intensiva, o que foi impulsionado, principalmente, pelo índice de mortalidade cardiovascular.[18] Maior ganho de peso e maior frequência de hipoglicemias podem ser explicações para esse achado.[12,13,21]

Os resultados acumulados dos estudos citados sugerem que uma conduta mais agressiva com relação à hiperglicemia nem sempre está indicada no DM2, sendo, pois, de fundamental importância *individualizar* as metas terapêuticas (Figura 58.1).[12,14-16,21]

Além de um controle glicêmico precoce, é fundamental que, paralelamente, haja um controle ideal de outros fatores de risco, tais como dislipidemia, hipertensão e tabagismo, para que se consiga uma efetiva redução na morbimortalidade dos diabéticos.[6-8,12,13] A proporção de pacientes bem controlados tem aumentado, mas ainda é muito baixa. Dados do National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), oriundos de adultos americanos com DM, mostraram que, entre 2007 e 2010, 52,5% dos pacientes alcançaram HbA_{1c} < 7,0%; 51,1%, PA < 130/80 mmHg; 56,2%, LDL-colesterol (LDL-c) < 100 mg/dℓ; ao passo que somente 18,8% obtiveram adequado controle dos três parâmetros.[22] Em um estudo multicêntrico brasileiro, os percentuais correspondentes foram 46%, 28,5%, 20,6% e 0,2%, respectivamente.[23]

BASES FISIOPATOGÊNICAS PARA O TRATAMENTO

O DM2 é uma doença complexa e progressiva, caracterizada por alterações metabólicas, e as principais são: diminuição da sensibilidade à insulina no músculo, excessiva produção hepática de glicose (por resistência insulínica no fígado) e declínio progressivo da função das células beta (β). Na sua gênese, participam fatores genéticos e ambientais (p. ex., sedentarismo e obesidade).[24,25] Adicionalmente, outros componentes desempenham importante papel na patogênese do DM2: os adipócitos (lipólise acelerada), o trato gastrintestinal (deficiência/resistência incretínica), as células alfa (α) pancreáticas (hiperglucagonemia), o rim (reabsorção aumentada de glicose pelos túbulos renais) e o cérebro (resistência insulínica e disfunção de neurotransmissores). Coletivamente, esses componentes compreendem o que foi denominado por DeFronzo "octeto ominoso ou nefasto".[24] Alterações na microbiota intestinal também têm sido sugeridas no surgimento de resistência insulínica (RI), obesidade e DM2 (Figura 58.2).[24-26] O conhecimento desses conceitos sugere que a associação farmacológica precoce atuando nos diferentes defeitos fisiopatológicos pode ampliar os benefícios terapêuticos. RI é encontrada em cerca de 85 a 90% dos casos de DM2.[24,25] No fígado, a RI manifesta-se por uma produção excessiva de glicose durante o estado basal, ao passo que, no músculo, ela se expressa pela captação deficiente de glicose.[24-26] Lipólise exagerada e aumento dos ácidos graxos livres (AGL) circulantes resultam da RI nos adipócitos.[23]

Enquanto as células β são capazes de aumentar sua secreção de insulina o suficiente para compensar a RI, a tolerância à glicose permanece normal.[24] No entanto, ocorre progressiva redução da quantidade de células β, em consequência de apoptose aumentada, proliferação diminuída e desdiferenciação em células α.[24-26] Inicialmente, eleva-se apenas glicemia pós-prandial (perda da fase rápida de secreção de insulina); depois, a GJ começa a aumentar, levando ao surgimento do DM2 manifesto (Figura 58.3).[24,27] Por ocasião do diagnóstico do DM2, a função das células β já está reduzida em cerca de 50%.[23]

A hiperglicemia prolongada leva ao agravamento da RI e do defeito secretório das células β (*glicotoxicidade*), contribuindo, assim, para as falências primária e secundária dos anti-hiperglicemiantes orais.[27] Do mesmo modo, o aumento dos AGL circulantes, por um fenômeno denominado *lipotoxicidade*, contribui para o agravamento da hiperglicemia por meio de três mecanismos: (1) inibição da secreção de insulina pelas células β; e (2) aumento da RI no músculo esquelético (por deposição de AGL), com diminuição da captação de glicose pelo mesmo.[24,25] Além disso, o excessivo aporte de AGL para o fígado favorece sua oxidação, contribuindo para gliconeogênese aumentada (com consequente incremento da produção hepática de glicose), esteatose hepática e maior síntese hepática de VLDL (Figura 58.4). Isso culmina na *dislipidemia diabética*, caracterizada por hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo e aumento do número de partículas de LDL pequenas e densas, as quais são mais aterogênicas por serem mais propensas à oxidação e à glicosilação.[24-26]

Incretinas são hormônios produzidos por células do intestino delgado em resposta à ingestão de nutrientes. Os principais representantes do grupo são o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico glicose-dependente (GIP).[28] Eles são responsáveis por mais de 50% da secreção de insulina após uma refeição e, nos pacientes com DM2, tal efeito incretínico encontra-se diminuído. De fato, o GLP-1 apresenta atividade insulinotrópica inferior à observada em indivíduos saudáveis, mas ela ainda é substancial. Já o efeito estimulatório do GIP está quase completamente perdido, ressaltando-se que a maior parte do efeito enteroinsular na secreção de insulina é determinado pelo GIP.[28-31] GLP-1 e GIP são rapidamente degradados *in vivo* e *in vitro* pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).[28,29]

A RI cerebral alteraria os centros hipotalâmicos de controle do apetite, com aumento da ingestão de alimentos e ganho de peso.[25,26] Estudos em roedores forneceram evidências de que a RI cerebral leva a aumento no débito hepático da glicose e diminuição na captação muscular de glicose.[32]

Nos últimos 10 anos, diferentes estudos estabeleceram um elo de causalidade entre microbiota intestinal e resistência à insulina/obesidade. De fato, na obesidade e no DM2, ocorrem mudanças drásticas na composição da microbiota que têm como consequência principal um aumento da permeabilidade da mucosa intestinal ao lipopolissarídeo (LPS), presente na membrana de bactérias gram-negativas, elevando seus níveis circulantes. O LPS pode induzir um processo inflamatório subclínico crônico e obesidade, levando à resistência à insulina mediante a ativação do receptor *toll-like* 4 (TLR4) que está expresso na maioria das células e macrófagos.[33,34] Para mais detalhes, ver Capítulo 57, *Patogênese do Diabetes Melito Tipo 2*.

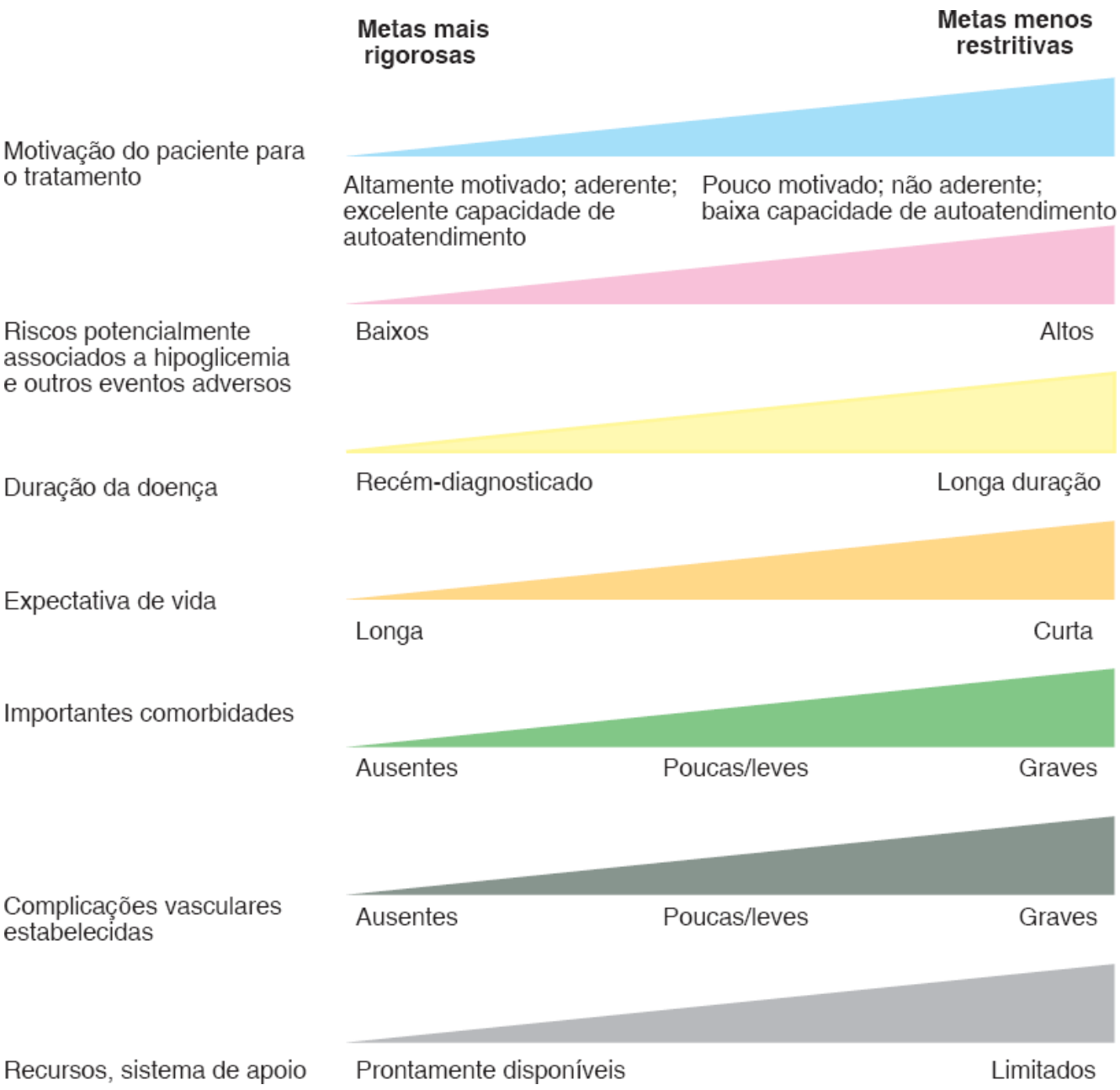


Figura 58.1 Abordagem da hiperglicemia. Representação dos elementos utilizados na decisão por metas mais rigorosas ou menos restritivas para a HbA_{1c}. (Adaptada de Inzucchi et al., 2015.)[21]

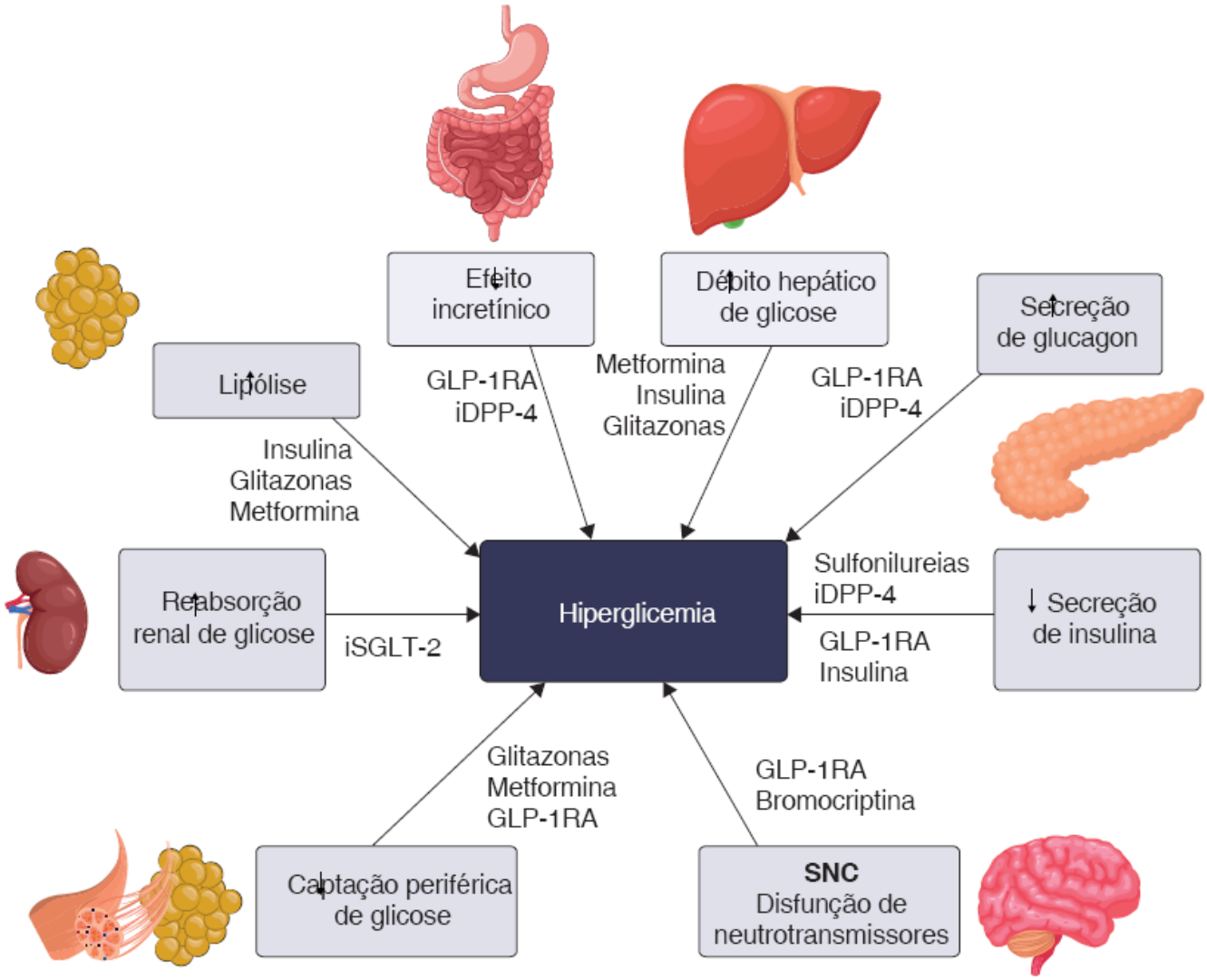


Figura 58.2 Defeitos fisiopatogênicos do diabetes melito tipo 2 e as medicações contra eles dirigidas. iSGLT-2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose-2; iDPP-4: inibidores da peptidilpeptidase-4; GLP-1RA: agonistas do receptor do GLP-1; SNC: sistema nervoso central. (Adaptada de DeFronzo, 2009;[24] Inzucchi e Majumdar, 2016.)[35]

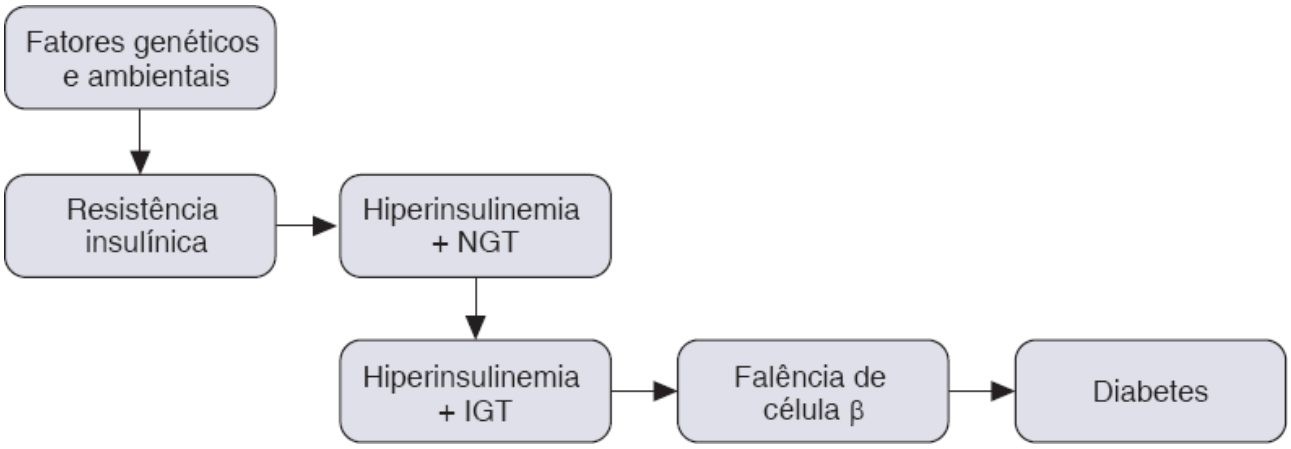


Figura 58.3 Estágios metabólicos evolutivos do diabetes melito tipo 2. NGT: tolerância normal à glicose; IGT: tolerância diminuída à glicose.

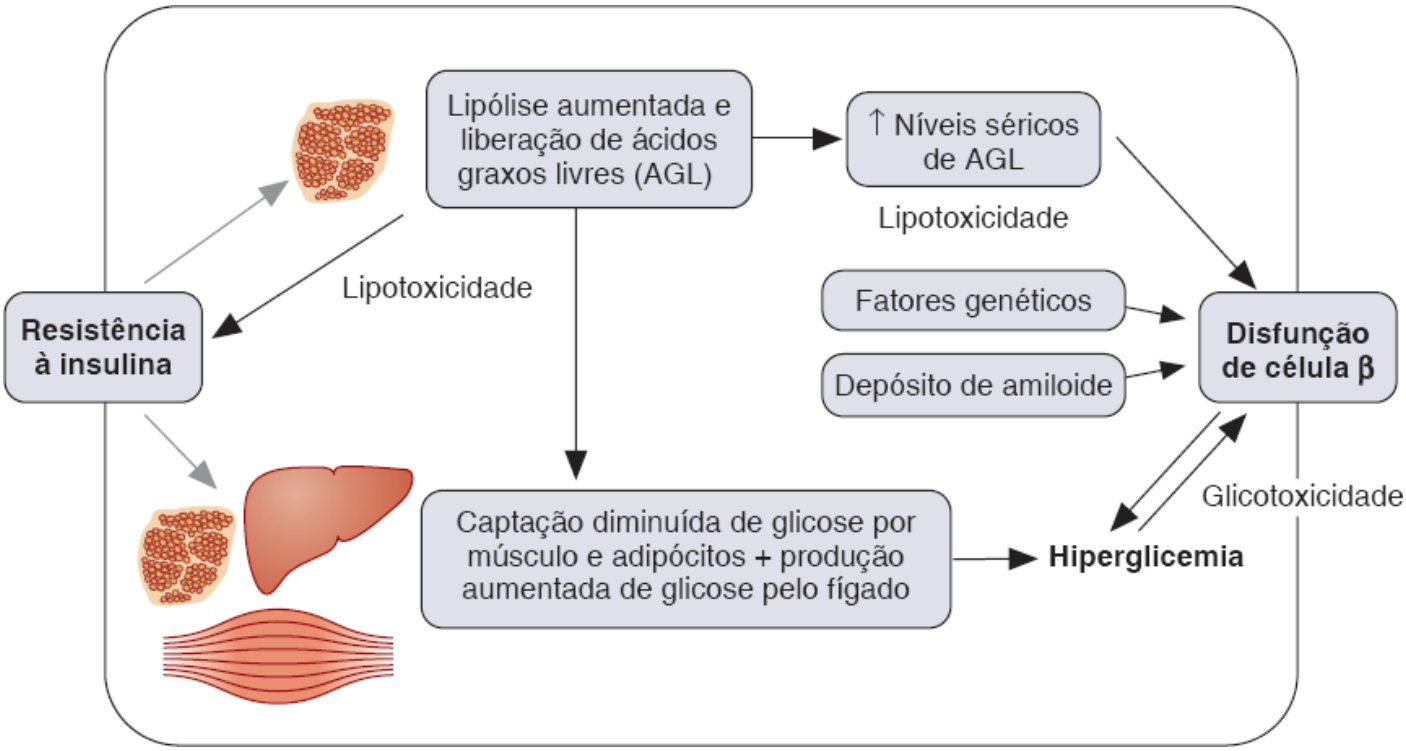


Figura 58.4 Patogênese do diabetes melito tipo 2, com ênfase para a lipotoxicidade e a glicotoxicidade, as quais agravam a resistência insulínica e a disfunção da célula b.

Em resumo, a perda progressiva da massa e da função da célula é multifatorial. Nesse processo, estariam envolvidos a glicotoxicidade, a lipotoxicidade, a deficiência/resistência incretínica, o estresse oxidativo e a inflamação, bem como a deposição de amiloide nas células β e certos fatores genéticos.[22-28]

OPÇÕES DE TRATAMENTO

As opções de tratamento para o DM2 incluem modificações no estilo de vida (MEV) (dieta, atividade física, perda de peso, cessação do tabagismo etc.) e administração de medicamentos com diferentes mecanismos hipoglicemiantes: agentes antidiabéticos orais (biguanidas, sulfonilureias [SU], inibidores da DPP-4, glinidas, glitazonas, inibidores da α-glicosidase e inibidores do cotransportador 2 de sódio e glicose [iSGLT-2]), agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1RA) e insulinas (Quadro 58.2).[12,14,35-37]

As atuais diretrizes da AACE,[14] da SBD[15] e da ADA/EASD[13,37] recomendam MEV juntamente com a metformina (na ausência de contraindicações) como tratamento inicial de escolha para o DM2. Se o controle glicêmico permanecer inadequado (HbA_{1c} > 7% ou acima da meta estipulada) após 3 meses de tratamento ou venha a se deteriorar durante o seguimento, adiciona-se um segundo fármaco com mecanismo de ação diferente e de acordo com as características ou necessidades dos pacientes (Figura 58.5).[13] Se a prioridade for minimizar o ganho de peso ou promover perda ponderal, deve-se utilizar medicamentos que sejam benéficos nesse aspecto, como os iSGLT-2 ou preferencialmente, os GLP-1RA. Se a preocupação maior for minimizar a ocorrência de hipoglicemias, devem-se evitar as sulfonilureias e a insulina, escolhendo medicações raramente associadas a essa complicação (p. ex., inibidores da DPP-4 ou do SGLT-2, pioglitazona e GLP-1RA). Por outro lado, diante de limitações econômicas do paciente, devem-se escolher as medicações de menor custo (p. ex., metformina, sulfonilureias e pioglitazona) (ver Figura 58.5).[13]

Na presença de um maior descontrole glicêmico, a terapia dupla deve ser considerada inicialmente em vez da monoterapia com MET. Como regra geral, a ADA recomenda tal conduta quando HbA_{1c} exceder em 1,5% ou mais a meta desejada,[37] enquanto o recomendado pela AACE[14] e SBD[15] é um valor ≥ 7,5%.

Em fevereiro de 2020, a ADA e a EASD fizeram uma breve atualização nas suas recomendações de tratamento-2018, em função dos resultados dos grandes estudos de desfechos cardiovasculares publicados em 2019.[38] As principais modificações sugeridas incluem a introdução de um GLP-1RA ou de um iSGLT-2, juntamente com a metformina, na abordagem inicial de indivíduos com DCV ou doença renal crônica (DRC) estabelecidas ou com risco alta para as mesmas, independentemente dos níveis de HbA_{1c} ou das metas individualizadas.[38]Havendo o predomínio de doença cardiovascular aterosclerótica, deve-se dar prioridade aos GLP-1RA ou iSGLT-2 que tenham comprovado benefício cardiovascular (na redução de eventos adversos cardiovasculares principais [MACE] existe maior nível de evidência com o uso de GLP-1RA). Diante do predomínio de insuficiência cardíaca (IC) ou DRC, a preferência recai exclusivamente sobre os iSGLT-2 (ver Figura 58.5).[13]

Quadro 58.2 Características dos principais medicamentos para o tratamento do diabetes melito tipo 2.

Classe	Composto	Mecanismos celulares	Efeito(s) fisiológico(s) primário(s)	Vantagens	Desvantagens	Custo	
Biguanidas	Metformina	Ativam a AMP-quinase	↓ Produção hepática de	Extensa experiência	Efeitos colaterais gastrintestinais	Baixo	

			glicose	Sem ganho de peso Sem hipoglicemia Possivelmente, ↓ eventos cardiovasculares (UKPDS)	(diarreia, dor abdominal etc.) (*comuns*) Risco de acidose láctica (*muito rara*) Deficiência de vitamina B_{12} (*rara*) Múltiplas contraindicações (IRC, acidose, desidratação, hipoxia etc.)		
Sulfonilureias	Gliclazida MR Glimepirida Glibenclamida Glipizida Clorpropamida	Fecham os canais KATP nas membranas plasmáticas das células β	↑ Secreção (mas não a produção) de insulina	Extensa experiência ↓ Risco microvascular (UKPDS e ADVANCE)	Hipoglicemia Ganho de peso	Baixo	
Meglitinidas (glinidas)	Repaglinida Nateglinida	Fecham os canais KATP nas membranas plasmáticas das células	↑ Secreção de insulina	↓ Excursões glicêmicas pós-prandiais Baixo risco de hipoglicemia	Hipoglicemia Ganho de peso Necessidade de administração antes de cada refeição	Moderado	
Tiazolidinedionas (glitazonas)	Pioglitazona (PGZ) Rosiglitazona*	Ativam o fator de transcrição nuclear PPAR-γ	↑ Sensibilidade à insulina	Não induzem hipoglicemia Durabilidade do efeito hipoglicêmico ↑ HDL-c ↓ TG ↓ Eventos cardiovasculares (PGZ; ProACTIVE)	Edema Ganho de peso ↑ Risco para IC e fraturas ósseas ↑ Risco para câncer de bexiga (??)	Moderado	
Inibidores da α-glicosidase	Acarbose Miglitol* Voglibose*	Inibem a α-glicosidase intestinal	↓ Absorção intestinal de carboidratos	Não induzem hipoglicemia ↓ Excursões glicêmicas pós-prandiais ↓ Eventos cardiovasculares (Acarbose; STOP-NIDDM)	Discreta redução da HbA1c Efeitos gastrintestinais (flatulência, diarreia, dor abdominal)	Moderado	
Inibidores da DPP-4	Vildagliptina Sitagliptina Linagliptina Saxagliptina	Inibem a atividade da DPP-4, aumentando os níveis pós-prandiais das	↑ Secreção de insulina (*glicose-dependente*) ↓ Secreção de glucagon *(glicose-*	Não induzem hipoglicemia Bem tolerados ↓ Excursões glicêmicas pós-	↓ Modesta da HbA1c Urticária/angioedema Aumento no risco de internamento por IC (saxagliptina)	Moderado	

	Alogliptina Omarigliptina*	incretinas (GLP-1 e GIP)	*dependente*)	prandiais			
Agonistas do receptor do GLP-1 (análogos do GLP-1)	Liraglutida Exenatida Lixisenatida Exenatida SR* Dulaglutida Albiglutida* Semaglutida	Ativam receptores do GLP-1	↑ Secreção de insulina (*glicose-dependente*) ↓ Secreção de glucagon (*glicose-dependente*) ↓ Produção hepática de glicose (?) ↑ Sensibilidade à insulina Lentificam o esvaziamento gástrico ↑ Saciedade ↓ Apetite	Não induzem hipoglicemia ↓ Excursões glicêmicas pós-prandiais ↓ Peso Melhoram perfil lipídico ↓ PCR-as Efeitos protetores cardiovasculares	Efeitos colaterais gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia etc.) (*comuns*) Pancreatite (?) Hiperplasia de células C/carcinoma medular de tireoide em animais (*com liraglutida*)	Muito alto	
Gliflozinas (inibidores do cotransportador 2 de sódio e glicose [SGLT-2])	Dapagliflozina Canagliflozina Empagliflozina Ertugliflozina*	Inibição do SGLT-2	↑ Excreção renal de glicose	Não induzem hipoglicemia ↓ Peso e PA ↓ Mortalidade cardiovascular, IC e progressão de doença renal	↑ Risco para infecções geniturinárias ↑ Fraturas e amputações (canagliflozina) ↑ Cetoacidose (rara no DM2)	Alto	
Insulinas	NPH humana Regular humana Lispro, Asparte Glulisina Glargina Detemir Degludeca Pré-misturadas (NPH + Regular; Lispro bifásica; Aspart bifásica etc.)	Ativam receptores da insulina	↑ Utilização periférica de glicose ↓ Produção hepática de glicose ↓ Lipólise	Medicamentos mais potentes na ↓ HbA_{1c} ↓ Risco de complicações microvasculares (UKPDS)	Melhora do perfil lipídico	Hipoglicemias (*comuns)* ↑ Peso Serem injetáveis	Variável

*Não comercializados no Brasil em 2020; ↓: diminuição; ↑: aumento; IRC: insuficiência renal crônica; K_{ATP}: canais de potássio ATP-sensíveis; TG: triglicerídeos; IC: insuficiência cardíaca; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; ITU: infecção do trato urinário; LGT: liraglutida. Adaptado de Garber et al., 2020;[14] Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020;[15] Ismail-Beigi et al., 2011.[16]

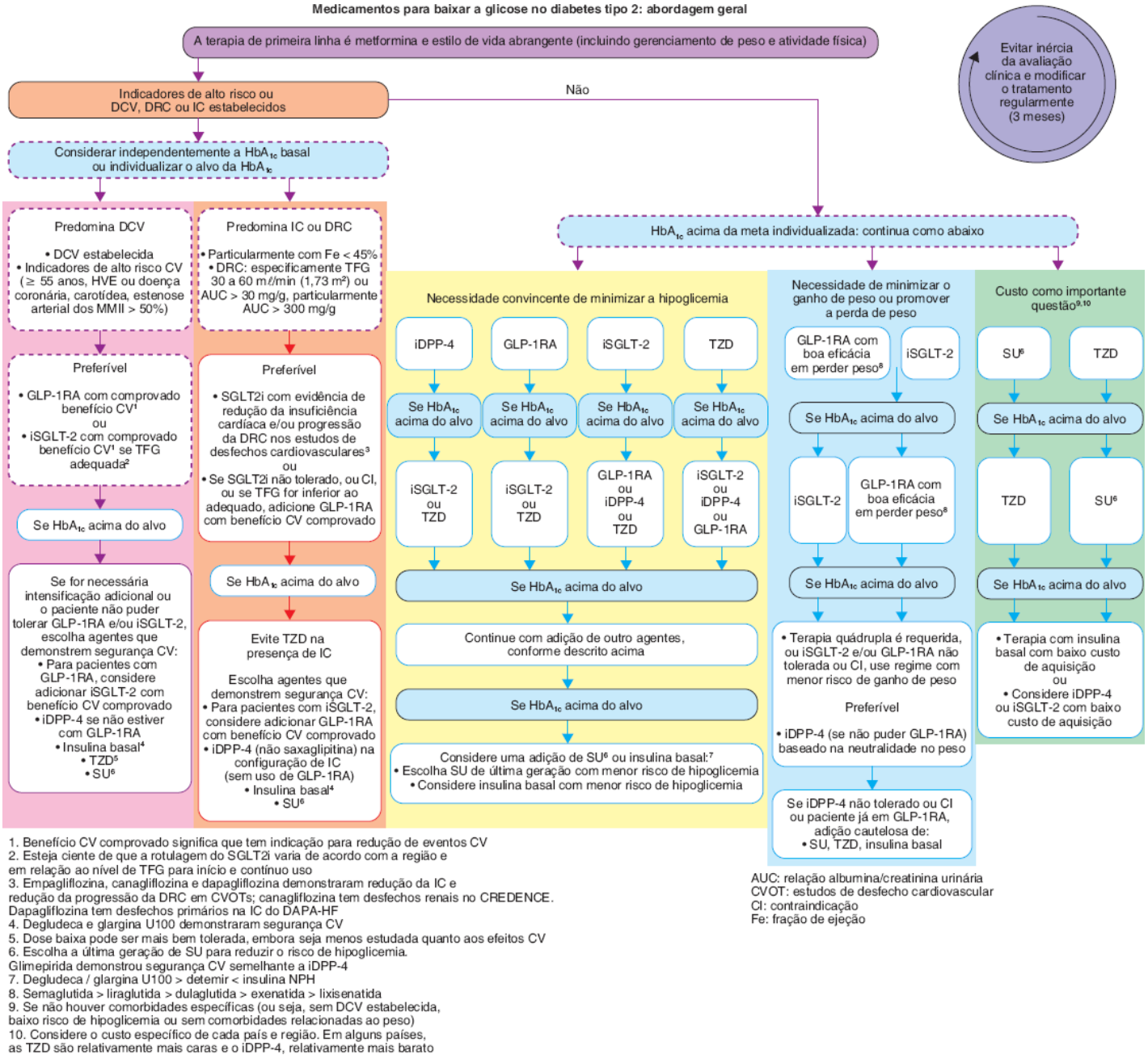


Figura 58.5 Tratamento medicamentoso do diabetes melito tipo 2 (DM2), de acordo com as diretrizes da American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD). DCV: doença cardiovascular aterosclerótica; DRC: doença renal crônica; IC: insuficiência cardíaca; CV: cardiovascular(es); TZD: glitazonas; SU: sulfonilureias; iSGLT-2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose-2; iDPP-4: inibidores da peptidilpeptidase-4; GLP-1RA: agonistas do receptor do GLP-1; MMII: membros inferiores.

Como o DM2 comumente é uma doença progressiva em termos da redução da capacidade secretória de insulina pelas células β, poucos pacientes permanecerão bem controlados após 2 a 3 anos de monoterapia.[35-37] Por isso, uma das maiores preocupações no tratamento do DM2 é a inércia clínica, visto que frequentemente há demora excessiva para a introdução de um segundo fármaco.[35,36] Neste contexto, já existem dados que apoiam a terapia combinada inicial para alcançar controle glicêmico mais rapidamente.[37] Além disso, no estudo VERIFY,[39] o declínio do controle glicêmico foi mais lento nos pacientes que receberam a combinação de metformina e vildagliptina em comparação com aqueles que tomaram somente vildagliptina e no grupo em que a vildagliptina foi adicionada sequencialmente à metformina.[39] Portanto, a terapia combinada inicial, independentemente do valor da HbA_{1c} e da presença ou não de doença aterosclerótica clinicamente significativa (DACS), IC ou DRC, é uma válida opção de tratamento que deve ser individualizada e discutida com os pacientes.[37]

Recentemente, foram publicadas as diretrizes luso-brasileiras para o manejo da hiperglicemia no DM2.[40] Segundo essas diretrizes, para os pacientes sem complicações cardiovasculares ou renais, DCV ou DRC indica-se a monoterapia com metformina quando HbA_{1c} estiver entre 6,5 e 7,5%, (Figura 58.6). Como alternativa, pode-se usar a combinação de metformina e um inibidor da DPP-4, com o objetivo de reduzir a taxa de falha do tratamento (baseado no estudo VERIFY).[40] Nos casos com HbA_{1c} entre 7,5 e 9%, recomenda-se iniciar com terapia dupla, preferencialmente com um fármaco com comprovado benefício cardiovascular e renal (AD1), ou seja, um inibidor do transportador de sódio e glicose-2 (iSGLT-2) ou um dos análogos do GLP-1 (Quadro 58.3). Se necessário, durante o seguimento do paciente, pode-se lançar mão de terapia tríplice ou, mesmo, quádrupla. A terapia baseada em insulina (insulina basal, esquema basal–*bolus* ou combinação fixa insulina/aGLP-1) é mandatória, quando houver sintomas (poliúria, polidipsia e perda de peso) e HbA_{1c} > 9%. Após a resolução da hiperglicemia aguda, pode-se suspender a insulinoterapia e introduzir a terapia oral em combinação dupla, tríplice ou quádrupla, se necessário (ver Figura 58.6).[40] Na presença de doença cardiovascular aterosclerótica clinicamente significativa, IC ou DRC, as recomendações da diretriz luso-brasileira são similares às da ADA/EASD.[40]

As diretrizes da ADA/EASD recomendam considerar a insulina como terapia inicial do DM2 em pacientes muito sintomáticos (poliúria, polidipsia e perda de peso), diante de marcante hiperglicemia (glicemia ≥ 300 mg/dℓ e/ou HbA_{1c} > 10%) ou, ainda, na vigência de fator de estresse metabólico inequívoco, como, por exemplo, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC).[12,13,14,37]

Classes terapêuticas

■ *Biguanidas*

O único representante disponível deste grupo é a metformina, habitualmente utilizada como tratamento inicial para a maioria dos pacientes com DM2.

Mecanismo de ação

A metformina não tem efeito direto sobre as células β e leva à redução da glicemia por meio de dois mecanismos principais: melhora da sensibilidade periférica à insulina (que reduz a insulinemia) e, sobretudo, inibição da gliconeogênese hepática (responsável por 75% de sua ação anti-hiperglicêmica) (Figura 58.7).[41] Em nível celular, metformina aumenta a atividade da tirosinoquinase do receptor de insulina, estimulando a translocação do GLUT-4 e a atividade da glicogênio sintase. Ele também inibe as vias de sinalização hepática do glucagon, diminuindo a produção de AMP cíclico nos hepatócitos.[42] No tecido adiposo, metformina diminui a reesterificação de AGL e inibe a lipólise, o que, indiretamente, pode melhorar a sensibilidade à insulina e sua secreção, mediante a redução da lipotoxicidade.[42] No intestino, metformina facilita a captação e utilização de glicose, além de estimular a secreção de GLP-1 pelas células L. Paralelamente, observa-se aumento da expressão do receptor de GLP-1 na célula b.[43] Há também evidências de que metformina modifique a composição da microbiota intestinal.[43] Em estudos com animais obesos, metformina aumentou a abundância de *Akkermansia*, uma bactéria gram-negativa degradadora de muco, o que resultou em aumento do número de células T reguladoras e na melhora da inflamação de baixo grau nos adipócitos (ver Figura 58.7).[4]

Quadro 58.3 Classificação das medicações antidiabéticas de acordo com o potencial de proteção renal e de redução de desfechos cardiovasculares.

	Descrição	Agentes
AD1	Agentes com benefício demonstrado em redução de desfechos cardiovasculares e/ou mortalidade cardiovascular e/ou hospitalização por insuficiência cardíaca e/ou desfechos renais (independentemente do efeito na glicemia)	• Inibidores do SGLT-2 empagliflozina, dapagliflozina canagliflozina • Análogos do GLP-1 (aGLP-1): liraglutida, semaglutida, dulaglutida e exenatida LAR
AD	Agentes com segurança cardiovascular demonstrada e eficácia em reduzir a glicemia	• Sulfonilureias de 2a geração: gliclazida MR e glimepirida • Inibidores da DPP-4: vildagliptina, sitagliptina, alogliptina, saxagliptina e linagliptina • Glitazonas: pioglitazona
Terapia baseada em insulina	Diferentes estratégias de tratamento	• Insulinas basais: degludeca; glargina; detemir; NPH • Esquema basal-*bolus* • Associação de insulina e aGLP-1: degludeca + liraglutida • Combinação fixa de insulina e aGLP-1: degludeca + liraglutida

DM2: diabetes melito tipo 2; SGLT-2: transportador de sódio e glicose-2; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon-1; DPP-4: dipeptidil peptidase; MR: liberação modificada. Adaptado de Bertoluci et al., 2020.[40]

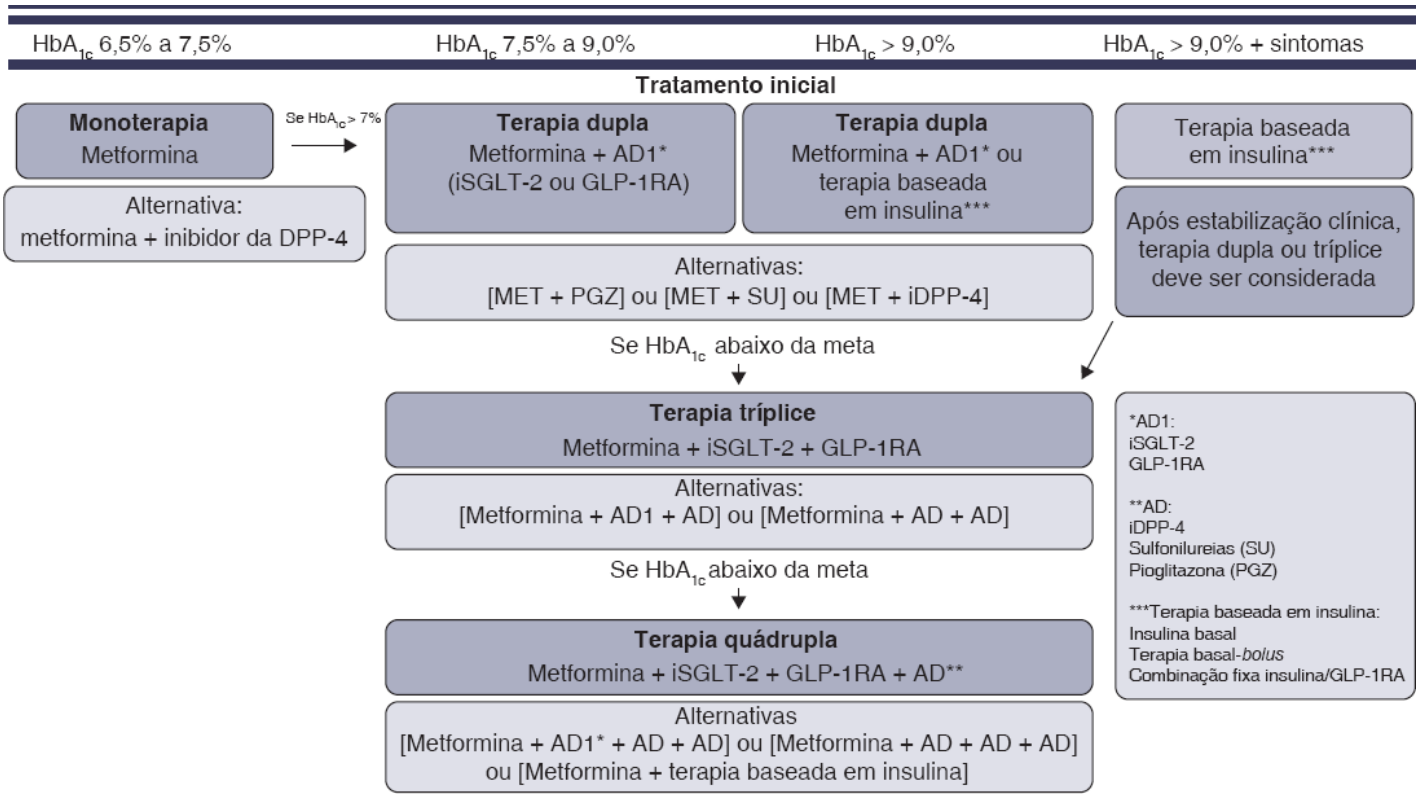


Figura 58.6 Tratamento do diabetes melito tipo 2 em pacientes sem complicações cardiovasculares ou renais, conforme sugerido pelas diretrizes lusobrasileiras. (Adaptado de Bertoluci et al., 2020).[40]

Metabolismo e excreção

Metformina não é metabolizada pelo fígado, sendo excretada intacta na urina. Essa excreção está diminuída em pacientes com insuficiência renal.[41]

Metformina (comp. 500 mg, 850 mg e 1 g) deve sempre ser administrada com alimentos, uma vez que eles retardam a absorção do medicamento e reduzem os efeitos colaterais gastrintestinais. Inicia-se com 500 a 850 mg/dia e, se necessário, fazem-se ajustes graduais da dose até que se consiga um controle glicêmico adequado ou se atinja a dose máxima recomendada. Esta última, em geral, é de 2.550 mg/dia (em duas a três tomadas). Entretanto, não se costuma observar benefícios adicionais quando se usam doses > 2.000 mg/dia.[36-38] A formulação de liberação estendida (Glifage XR® – comp. 500 mg, 750 mg e 1 g) é preferível, visto que pode ser administrada em tomada única diária, sendo mais bem tolerada.[44]

Indicações e eficácia

A priori, metformina deve ser iniciada juntamente com as modificações do estilo de vida em todo paciente com DM2. Como monoterapia, ela reduz a GJ em 20 a 30%, a glicemia pós-prandial em 30 a 40% e a HbA_{1c} em 1 a 2% (valor absoluto).[35,36] Além de reduzir a glicemia, ela também diminui a insulinemia e o peso corporal, praticamente sem causar hipoglicemia. No UKPDS, a terapia com metformina diminuiu significativamente os riscos de DCV e a mortalidade relacionada com o diabetes.[6,7]

Metformina também melhora o perfil lipídico, caracterizando-se por redução de triglicerídeos (TG) e do LDL-c, enquanto os níveis do HDL-colesterol (HDL-c) não se alteram ou aumentam discretamente.[41,45] Entre outros benefícios, encontramos diminuição de marcadores plasmáticos de ativação endotelial (moléculas solúveis de adesão intercelular, moléculas solúveis de adesão das células vasculares etc.), da coagulação (PAI-1, fator de von Willebrand etc.) e inflamação (proteína C reativa ultrassensível).[6,7,41]

Efeitos colaterais

Sintomas gastrintestinais (SGI) ocorrem em até 20% dos pacientes. Em geral, são transitórios, mas em cerca de 5% dos pacientes obrigam a interrupção do tratamento.[36,41] Com a formulação de liberação prolongada (Glifage XR®), a frequência de SGI é aproximadamente 50% menor.[44,45] Apenas excepcionalmente metformina causa hipoglicemia, a menos que os pacientes façam uso concomitante de secretagogos de insulina ou insulina, ou ingiram álcool em excesso.[36,38]

Acidose láctica é a reação adversa mais temida da metformina.[36,38] É, contudo, bastante rara, exceto quando há insuficiência renal, particularmente com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 mℓ/minuto, ou outras condições predisponentes.[36,41]

Metformina reduz a absorção de cianocobalamina (vitamina B_{12}) no íleo distal, e seu uso crônico pode levar à deficiência dessa vitamina e, consequentemente, à elevação da homocisteína ou, mais raramente, neuropatia e anemia megaloblástica.[46] Outros efeitos adversos incomuns são reações cutâneas de hipersensibilidade (às vezes, simulando psoríase),[47] hepatite colestática[48] e anemia hemolítica, em pacientes com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase ou por algum mecanismo autoimune.[49]

Contraindicações

Costuma-se não recomendar o uso de metformina quando há condições que impliquem maior risco para o surgimento de acidose láctica: disfunção renal grave, TFGe < 30 mℓ/min, cirrose hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca (IC) descompensada, fase aguda de doença miocárdica isquêmica, sepse e pacientes alcoolistas ou com história de acidose láctica.[35,36] As recomendações atuais sugerem dose máxima de 1 g caso a TFGe caia abaixo de 45 mℓ/min, contraindicando o uso em indivíduos com TFGe abaixo de 30 mℓ/min.[13,14]A medicação deve ser temporariamente

suspensa 1 a 2 dias antes da realização de exames com contrastes radiológicos ou procedimentos cirúrgicos de médio a grande porte. Metformina não é teratogênica e representa uma das opções de tratamento do DM gestacional. Ela é também segura para mulheres que estejam amamentando.[35,36] Atentar ao fato de que a cimetidina pode interagir com a metformina, elevando seus níveis plasmáticos em até 40%.[35,36]

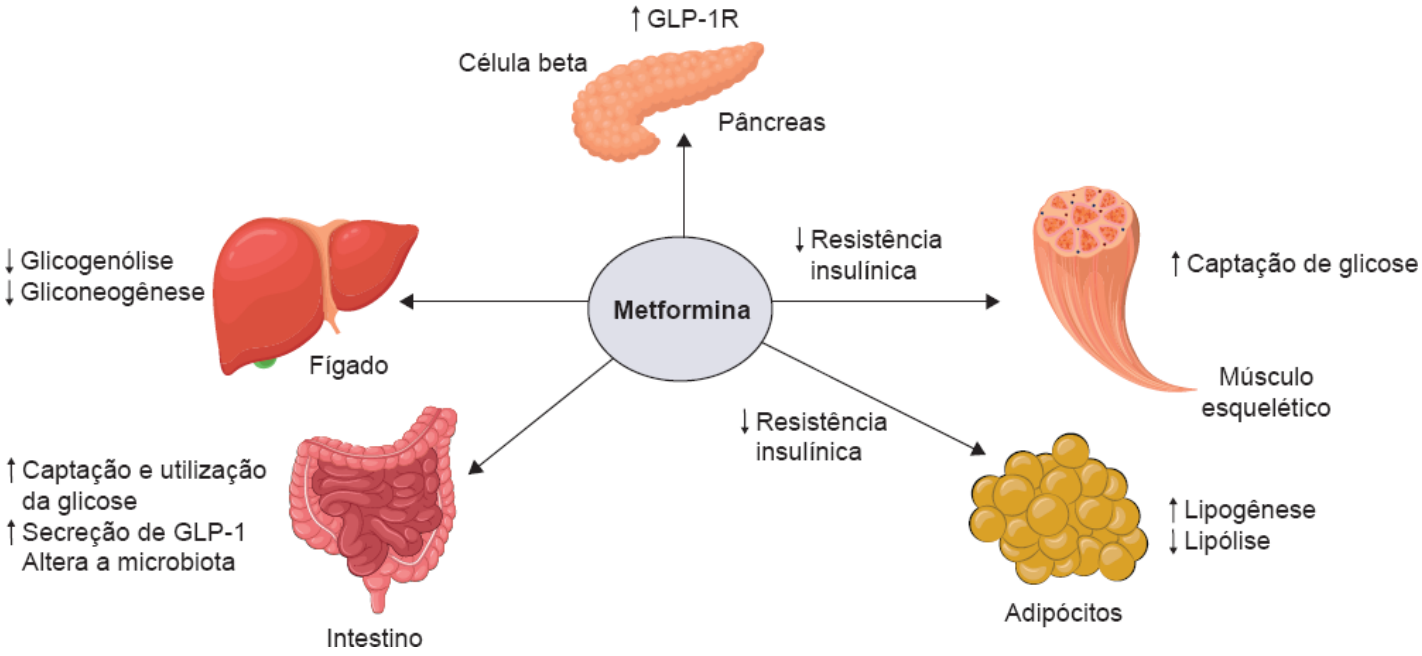


Figura 58.7 Os dois mecanismos principais da metformina para reduzir a glicemia são melhora da sensibilidade periférica à insulina e, sobretudo, inibição da produção hepática de glicose. Ela também estimula a secreção de GLP-1 e aumenta a expressão de seu receptor (GLP-1R) na célula beta. Outros efeitos intestinais incluem aumento da captação/utilização de glicose e alteração da microbiota intestinal. ↑: aumento; ↓: diminuição.

Outras indicações para o uso da metformina

Metformina pode ser utilizada no tratamento do pré-diabetes,[50,51] do diabetes gestacional (DMG)[52-54] e da síndrome dos ovários policísticos (SOP).[55,56]

■ *Sulfonilureias*

Mecanismo de ação

As sulfonilureias estimulam a secreção pancreática de insulina, pela ação no receptor SUR1, presente nas células β (Figura 58.8). Convém ressaltar que essas substâncias estimulam a secreção, mas não a síntese de insulina, e requerem, portanto, células β funcionantes para que atuem.[36,57]

Tipos

As sulfonilureias costumam ser classificadas como de primeira (clorpropamida) e segunda (glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida) gerações, em virtude de sua potência e sua época do surgimento (Quadro 58.4).[36,57]

Glibenclamida. Tem tempo de ação de 16 a 24 horas, o que possibilita sua administração em 1 a 2 tomadas diárias (dose usual de 2,5 a 20 mg/dia). Seu principal inconveniente é causar mais hipoglicemias graves (que necessitam da ajuda de terceiros no tratamento) do que os outros secretagogos de insulina.[36,37,57]

Gliclazida. Deve-se dar preferência à formulação com liberação modificada (Diamicron MR® – comp. 30 e 60 mg), que lhe confere ação prolongada (cerca de 24 horas) e menor risco de hipoglicemia em comparação às demais sulfonilureias. A dose recomendada varia de 30 a 120 mg/dia, em uma única tomada diária.[19,58-60]

Glimepirida. É administrada em uma única tomada, com dose inicial de 1 a 2 mg/dia e dose usual de manutenção de 2 a 4 mg/dia (máximo de 8 mg/dia).[57,61]

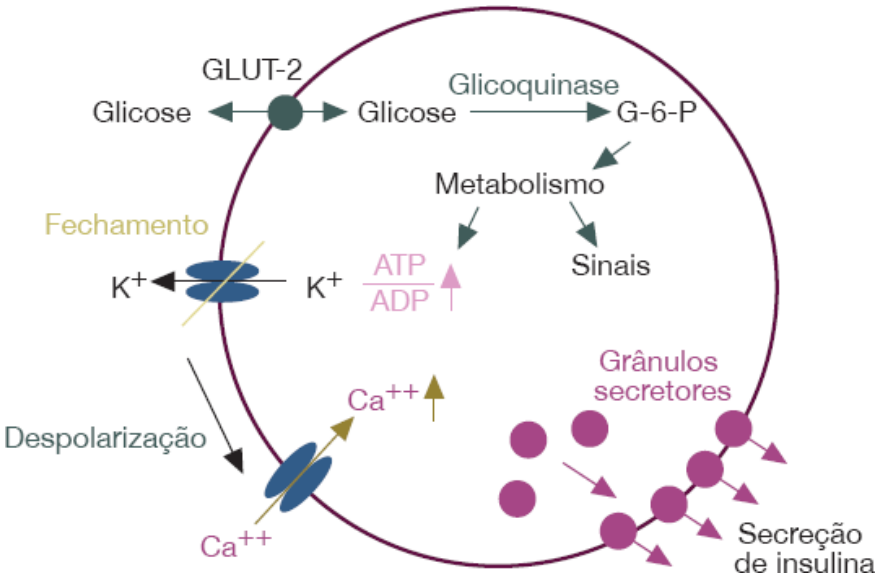


Figura 58.8 Esquematização do mecanismo de ação das sulfonilureias (SU). O fechamento dos canais de potássio por meio da subunidade Kir induzida pelas SU desencadeia a despolarização. Isso resulta na entrada de cálcio na célula β e consequente liberação de insulina.

Quadro 58.4 Características das principais sulfonilureias.

Fármaco	Tempo de ação (h)	Dose inicial (mg/dia)	Dose usual de manutenção (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	Tomadas diárias
Glimepirida (Amaryl®; Glimepirida® etc. comp. 1, 2, 3, 4 e 6 mg)	24	1 a 2	2 a 4	8	1
Gliclazida MR (Diamicron MR®comp. 30 e 60 mg)	24	30	30 a 90	120	1
Glipizida (Minidiab® comp. 5 mg)	6 a 24	2,5 a 5	5 a 20	20	1 a 3
Glibenclamida (Daonil®; Glibenclamida®etc. comp. 5 mg)	12 a 24	2,5 a 5	5 a 20	20	1 a 3
Clorpropamida (Diabinese® etc. comp. 250 mg) [*uso não recomendado atualmente*]	24 a 62	125 a 250	250 a 500	500	1

Em muitos pacientes, o efeito hipoglicêmico máximo das sulfonilureias é obtido com cerca de metade da dose máxima recomendada pelos fabricantes.

Indicação e eficácia

Em geral, observa-se um decréscimo de 60 a 70 mg/dℓ na GJ e de 1 a 2% na HbA_{1c}. Com o passar do tempo, a eficácia tende a declinar, caracterizando a falência pancreática secundária.[36,57]

Efeitos colaterais

A hipoglicemia é o principal efeito colateral das sulfonilureias (Quadro 58.5), sendo mais frequente com glibenclamida e clorpropamida.[36,57,60] Outro importante inconveniente é o ganho de peso, relacionado com aumento da insulinemia.[36,57]

Contraindicações

De modo geral, as sulfonilureias devem ser evitadas em pacientes com insuficiência renal ou hepática graves. Elas também costumam ser contraindicadas na gravidez (exceto glibenclamida) e durante a amamentação (exceto glibenclamida e glipizida).[36,57]

■ *Glitazonas*

Mecanismo de ação

As glitazonas (tiazolidinedionas) são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo gama (PPAR-γ), expressos, sobretudo, no tecido adiposo, no qual regulam genes envolvidos na diferenciação do adipócito e na captação e armazenamento dos ácidos graxos, além da captação de glicose.[62,63]

Quadro 58.5 Fatores que implicam maior risco de hipoglicemia com as sulfonilureias.

- Dose excessiva
- Omissão de refeições
- Atividade física extenuante
- Ingestão excessiva de bebidas alcoólicas
- Idade avançada
- Certas doenças associadas (insuficiência renal, insuficiência adrenal, hipotireoidismo, diarreia crônica, síndrome de má absorção etc.)
- Medicamentos (sulfonamidas, anti-inflamatórios não esteroides etc.)

A ativação dos PPAR-γ resulta em aumento de lipogênese e da massa do tecido adiposo subcutâneo, o que diminui os AGL circulantes, podendo provocar ganho de peso. Também ocorre maior expressão da adiponectina, com aumento de sua concentração sérica, ao lado de diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Ocorre ainda maior expressão de GLUT-1 e GLUT-4, proteínas envolvidas na captação periférica de glicose. Tais processos levam a maior sensibilidade à insulina, com menor conteúdo ectópico de gordura (Figura 58.9).[62-64]

Tipos

Atualmente, o único representante do grupo disponível é a *pioglitazona. Rosiglitazona* foi retirada do mercado em função de sua possível associação a um maior risco de IAM e aumento na mortalidade cardiovascular.[64]

Posologia

Pioglitazona está disponível em comprimidos de 15, 30 e 45 mg. Inicia-se com 15 a 30 mg/dia, em uma única tomada. A dose máxima recomendada é de 45 mg/dia.

Indicação e eficácia

Pioglitazona pode ser usada isoladamente ou em associação a qualquer outra classe de hipoglicemiantes. Em monoterapia, tem eficácia comparável às sulfonilureias e à metformina (redução de até 1,5% na HbA_{1c}). Devido ao mecanismo de ação intranuclear das glitazonas, seu efeito anti-hiperglicêmico pleno é um tanto atrasado (até 12 semanas).[37,62,63]

A terapia com pioglitazona tende a reduzir os níveis dos TG e aumentar os do HDL-c, diferindo do observado com a rosiglitazona – elevação dos níveis de TG, LDL-c e lipoproteína(a).[63,64] Tal fato poderia explicar a maior segurança cardiovascular da pioglitazona.[37] No IRIS, o uso de pioglitazona em pacientes com pré-diabetes ou síndrome metabólica reduziu o risco de AVC em 36%, de síndromes coronárias agudas em 53% e o desfecho composto de AVC, IAM e hospitalização por IC em 39%.[65,66]

Outras indicações para o uso das glitazonas

No estudo Actos Now For Prevention of Diabetes (ACT NOW),[67] a utilização da pioglitazona com dose-alvo de 45 mg reduziu em 72% o risco de progressão em pacientes com pré-diabetes (tolerância diminuída à glicose [IGT] ou GJ alterada). Contudo, associou-se a maior risco de ganho de peso e edema, em comparação ao placebo.[67]

Pioglitazona tem também sido usada em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), com relatos de melhora de esteatose, necroinflamação e fibrose hepáticas.[68]

Efeitos colaterais

Observam-se reações adversas em menos de 5% dos pacientes. Entre elas, destacam-se edema periférico, anemia dilucional discreta (redução de até 1,0 g/dℓ e 3,3% na hemoglobina e hematócrito, respectivamente) e ganho de peso.[63,64,69,70] Tal ganho seria decorrente de deposição de gordura SC com redução da gordura visceral, além da retenção hídrica com edema.[64,69] Pode surgir, ainda, hipoglicemia quando as glitazonas são associadas à insulina ou aos secretagogos de insulina.[69] Foi observado também maior risco para fraturas, principalmente nas extremidades distais (antebraço, punho, pés, tornozelo, fíbula ou tíbia), nas quais fraturas osteoporóticas não costumam ocorrer.[37,71]

Devido à retenção de líquidos, pioglitazona pode agravar ou desencadear insuficiência cardíaca (IC) [13,21] Outras raras complicações são edema de mácula[72] e piora da orbitopatia de Graves (por aumento da gordura retro-orbital).[73]

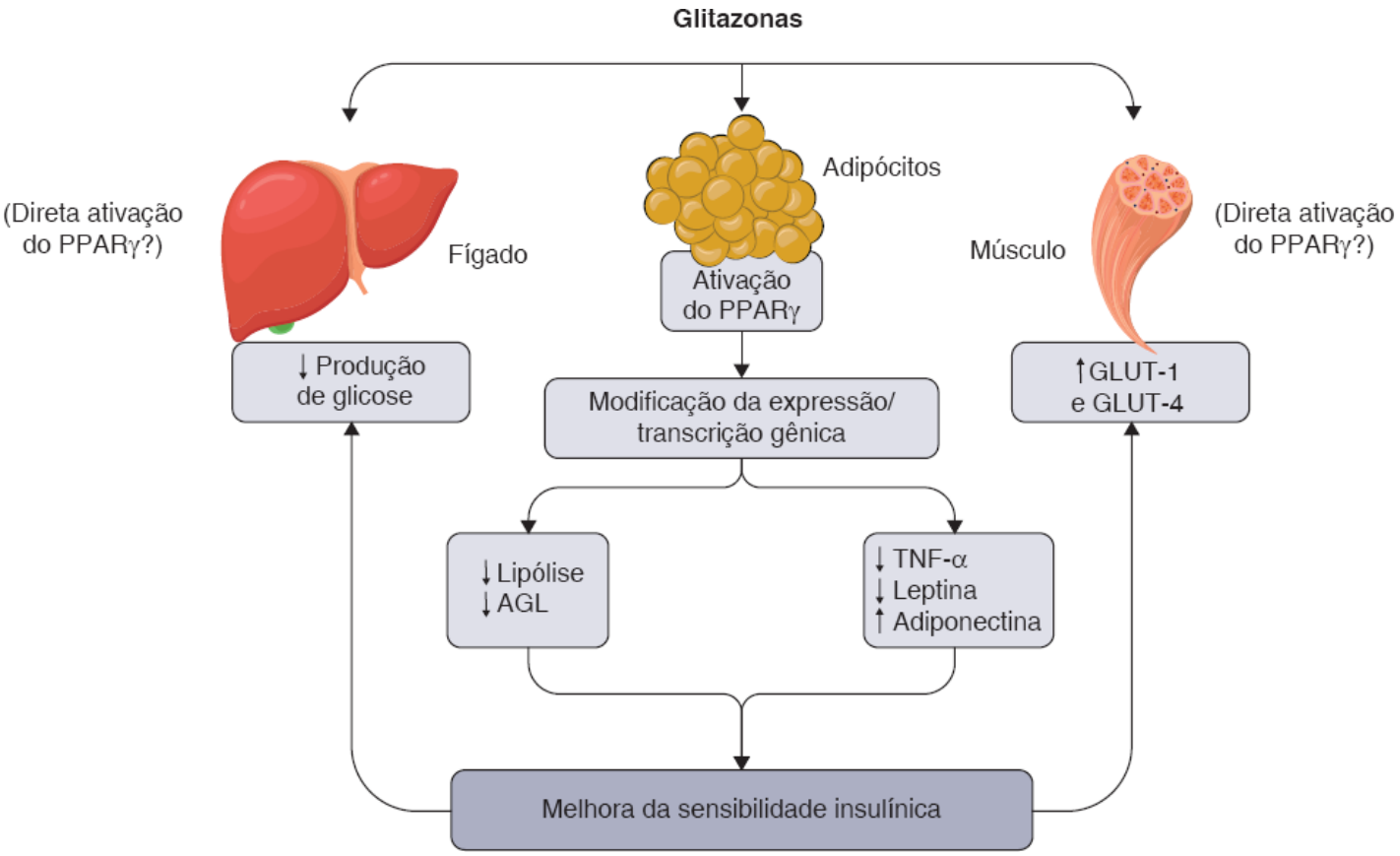


Figura 58.9 Mecanismo de ação das glitazonas, cujo efeito hipoglicemiante resulta sobretudo da melhora sensibilidade insulínica. ↑: aumento;↓: diminuição; AGL; ácidos graxos livres; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; PPAR-γ: receptores ativados por proliferadores de peroxissomo gama.

Contraindicações

Contraindica-se a pioglitazona em doenças hepáticas graves, alcoolistas, indivíduos com reconhecida alergia a esse fármaco, pacientes com DM tipo 1 e gestantes. Ela deve também ser evitada em casos de IC, sendo contraindicada naqueles categorizados nas classes III e IV da New York Heart Association (NYHA).[64,69]

São considerados maus candidatos à pioglitazona pacientes que se enquadrem nas seguintes condições: (1) histórico de DCV grave de longa data, que pode estar associado à IC; (2) dispneia ou edema nos membros inferiores sem causa aparente, (3) obesidade grave (índice de massa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m^2) ou (4) pacientes com diabetes melito de longa data em uso de insulina de altas doses. Diante da suspeita de IC, o clínico deve excluir essa condição antes de iniciar a terapia com pioglitazona, por meio de ecocardiograma e dosagem do neuropeptídeo cerebral (BNP).[13,21,37]

Interações medicamentosas

Pioglitazona pode aumentar o metabolismo pelo citocromo P450 3A4 de alguns fármacos tais como anticoncepcionais orais, digoxina, ranitidina, nifedipino etc. Observou-se que pioglitazona leva à redução de até 30% dos níveis de etinilestradiol e noretindrona. Deve-se, portanto, aumentar a dose do anticoncepcional oral em pacientes diabéticas medicadas com pioglitazona.[64,69]

■ *Inibidores da dipeptidil peptidase-4*

Tipos

Também chamados *gliptinas*, atuam como inibidores competitivos reversíveis da DPP-4 (enzima que rapidamente degrada o GLP-1 e o GIP), pela qual têm afinidades variadas (ver Quadro 58.2).[21,74-77] Os agentes disponíveis na maioria dos países são *vildagliptina*, *sitagliptina*, *saxagliptina*, *linagliptina* e *alogliptina* (Quadro 58.6).[21,75] *Omarigliptina* foi aprovada no Japão em 2015 e é administrada a cada 7 dias.[78]

Mecanismo de ação

As gliptinas atuam estimulando o sistema das incretinas (GLP-1 e GIP) ao inibir seu metabolismo pela DPP-4.[74,75] Com o aumento nos níveis circulantes do GLP-1, ocorre estímulo glicose-dependente da secreção de insulina pelas células β e inibição da secreção de glucagon pelas células α pancreáticas (Figura 58.10).[13,74]

Eficácia

Em estudos com até 52 semanas de duração, a monoterapia com inibidores da DPP-4 resultou em redução da GJ em aproximadamente 18 mg/dℓ (10 a 35 mg/dℓ), glicemia pós-prandial em cerca de 25 mg/dℓ (20 a 60 mg/dℓ) e HbA_{1c} em 0,75% (0,4 a 1,2%).[74-77] Maior eficácia na redução da HbA_{1c} é observada quando as gliptinas são associadas à metformina ou a iSGLT-2.[74-77] Em pacientes inadequadamente controlados com metformina, sitagliptina (100 mg/dia) e omarigliptina (25 mg/sem.) se mostraram com eficácia similar na melhora do controle glicêmico.[78]

Quadro 58.6 Características farmacocinéticas dos inibidores da DPP-4 (gliptinas).

Fármaco	Dose	Meia-vida	Inibição da DPP-4	Metabolismo	Via de eliminação	Interação medicamentosa
Vildagliptina (Galvus®)	50 mg 2 vezes/dia	1,5 a 4,5 h	Máx. 95% > 80% 12 h pós-dose	Hidrolisada no fígado a metabólito inativo	Renal (cerca de 22% como fármaco e 55% como metabólito)	Nenhuma conhecida
Sitagliptina (Januvia®)	100 mg 1 vez/dia	8 a 24 h	Máx. 97% > 80% 24 h pós-dose	Não significativamente metabolizada	Renal (cerca de 80%, não modificada)	Nenhuma conhecida
Saxagliptina (Onglyza®)	5 mg 1 vez/dia	2 a 4 h (fármaco) 3 a 7 h (metabólito)	Máx. 80% Cerca de 70% 24 h pós-dose	Algum metabolismo a metabólito ativo	Renal (cerca de 12 a 29% como fármaco e 21 a 52% como metabólito)	Cautela com fármacos metabolizados pelo sistema CYP3A4/5 (claritromicina, telitromicina, itraconazol, cetoconazol, indinavir, atazanavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir e saquinavir
Linagliptina (Trayenta®)	5 mg 1 vez/dia	10 a 40	Máx. 80% Cerca de 70% 24 h pós-dose	Não significativamente metabolizada	Biliar	Nenhuma conhecida
Alogliptina (Nesina®)	25 mg 1 vez/dia	12 a 21	Máx. 90% Cerca de 75% 24 h pós-dose	Não significativamente metabolizada	Renal	Interação desprezível com CYP P450
Omarigliptina*	25 mg 1 vez/semana	12 a 21	Máx. 90% Cerca de 75% 24 h pós-dose	Não significativamente metabolizada	Renal	Nenhuma conhecida

* Não comercializada no Brasil, em 2020. Adaptado de Gupta e Kalral, 2011;[74] Chen et al., 2015;[75] Davidson, 2009.[76]

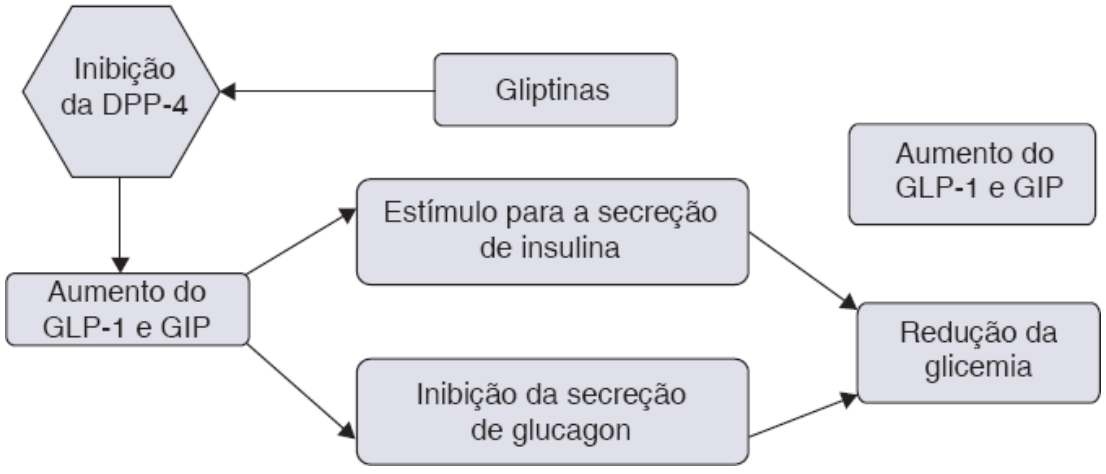


Figura 58.10 Esquematização do mecanismo de ação hipoglicemiante das gliptinas. A inibição da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) aumenta os níveis plasmáticos de GLP-1 e GIP.

Posologia

O esquema recomendado para vildagliptina é de 50 mg 2 vezes/dia. As doses preconizadas para os demais compostos, em tomada única diária, são: 100 mg/dia para sitagliptina, 25 mg/dia para alogliptina e 5 mg/dia para saxagliptina e linagliptina.[74-77] Com exceção da linagliptina, de excreção biliar, as demais gliptinas têm eliminação renal. Por isso, não há necessidade de ajuste de dose da linagliptina em caso de doença renal crônica (DRC).[74,75]

Tolerabilidade

Em geral, as gliptinas são bem toleradas, não se associando a hipoglicemia significativa nem a reações adversas gastrintestinais.[74,79] Aumento (em 27%) no risco de hospitalização por IC, em comparação ao placebo, foi relatado com a saxagliptina no estudo SAVOR-TIMI 53,[80] mas tal achado não foi ratificado em estudos subsequentes envolvendo os demais agentes da classe.[79,81]Relatos iniciais de risco aumentado para pancreatite aguda e câncer de pâncreas com inibidores da DPP-4 ou análogos do GLP-1[74,75] não foram confirmados em estudos posteriores.[81,82] Contudo, recomenda-se cautela no uso desses medicamentos em indivíduos com história de pancreatite aguda, bem como a não utilização ou suspensão diante da suspeita dessa doença.[13]

As gliptinas são particularmente atrativas para pacientes idosos, uma vez que são bem toleradas e raramente causam hipoglicemia. No entanto, o fato de terem um efeito neutro sobre o peso e não melhorarem desfechos cardiovasculares tem levado, na maioria dos países, a uma queda marcante na sua prescrição nos últimos anos.[13,21]

Contraindicações

As gliptinas estão contraindicadas para diabéticos tipo 1, gestantes e lactantes. Também devem ser evitadas nos casos mais graves de IC (classes III e IV da NYHA para alogliptina e saxagliptina; classe IV para as demais).[80,81]

Interação medicamentosa

Foram relatadas interações significativas da saxagliptina com fármacos metabolizados pelo sistema hepático CYP3A4/5 (p. ex., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina).[74-76]

■ *Glinidas*

Neste grupo, incluem-se *repaglinida* e *nateglinida*. Elas aumentam a secreção de insulina pelas células β, atuando em sítios de ligação distintos daqueles das SU. Há vários anos, elas não são mais recomendadas no tratamento do DM2, por serem menos eficazes que os demais secretagogos de insulina.[21]

■ *Inibidores da α-glicosidase*

O único representante deste grupo no Brasil é a *acarbose*. Ele atua no intestino delgado, em que retarda a digestão e a absorção dos carboidratos complexos por inibição das α-glicosidases. Os carboidratos não absorvidos sofrem a ação de bactérias colônicas, resultando na produção do gás metano.[36,83,84] Devido a seu modesto efeito redutor da glicemia e HbA_{1c}, bem como a seus frequentes efeitos colaterais gastrintestinais (dor abdominal, diarreia e, sobretudo, flatulência), não há mais lugar para a utilização da acarbose no manejo do DM2.[13,35,36]

No estudo STOP-NIDDM,[85] a acarbose se mostrou mais eficaz que placebo na progressão para DM2 em indivíduos com o pré-diabetes, na dose de 100 mg, 3 vezes/dia. Outras potenciais indicações são os manejos da hipoglicemia reativa idiopática[86] e da síndrome de *dumping* pós-gastrectomia.[87]

■ *Inibidores do cotransportador 2 de sódio e glicose*

Tipos

Os iSGLT-2 são também denominados *gliflozinas*. Atualmente, há três fármacos comercializados no Brasil: *dapagliflozina*, *canagliflozina* e *empagliflozina*, todos administrados em dose oral única diária (Quadro 58.7).[13,88-90] A *ertugliflozina* foi aprovada nos EUA como monoterapia (Steglatro®) e em combinações de doses fixas com metformina (Segluromet®) e sitagliptina (Steglujan®).[91,92]

Mecanismo de ação

Aproximadamente 90% da glicose filtrada pelos glomérulos é reabsorvida no túbulo contornado proximal pelo cotransportador de sódio e glicose-2 (SGLT-2) e os 10% restantes pelo SGLT-1 (Quadro 58.8).[89] Em condições normais, 180 g de glicose são reabsorvidos diariamente. Em pacientes diabéticos, os rins são expostos a níveis mais elevados de glicose, ocorrendo maior expressão dos transportadores, com reabsorção de aproximadamente 250 g de glicose por dia. Diferentemente do SGLT-2, o SGLT-1 está também presente no intestino.[89]

As gliflozinas promovem redução glicêmica por meio da inibição do SGLT-2, o que resulta em bloqueio da reabsorção renal de glicose no túbulo proximal e aumento de sua excreção urinária (Figura 58.11).[93] Pelo aumento da excreção renal de glicose, tais agentes promovem ainda modesta redução de peso e, pelo efeito diurético, redução da volemia e da pressão arterial.[89,90]

Quadro 58.7 Inibidores do SGLT-2.

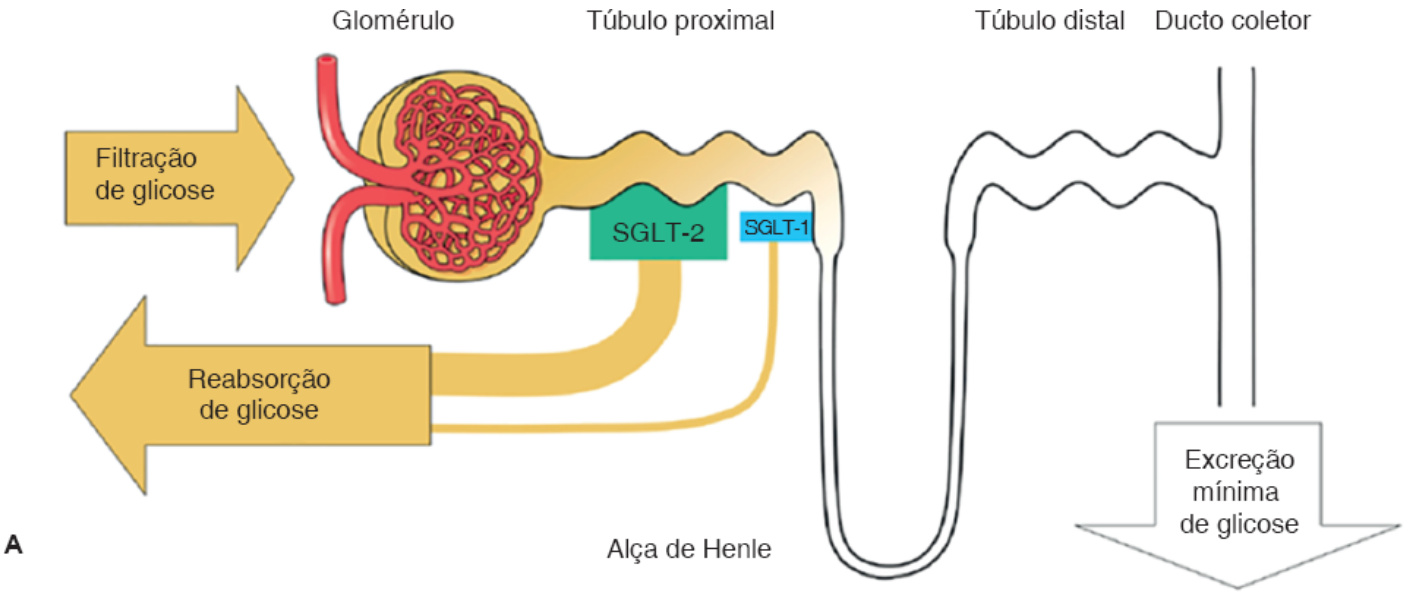
	Canagliflozina (Invokana®)	Dapagliflozina (Forxiga®)	Empagliflozina (Jardiance®)
Apresentação	Comp. 100 e 300 mg	5 e 10 mg	10 e 25 mg
Dose inicial	100* ou 300 mg/dia	5** ou 10 mg/dia	10 mg
Dose máxima	300 mg/dia	10 mg/dia	25 mg
Precauções	Checar função renal antes de iniciar tratamento	Checar função renal antes de iniciar tratamento	Checar função renal antes de iniciar tratamento

	Administrar 100 mg/dia se TFGe entre 45 e 60 mℓ/min/1,73 m^2 Não iniciar ou descontinuar diante de TFGe < 45 mℓ/min/1,73 m^2	Não iniciar se TFGe < 45 mℓ/min/1,73 m^2 Descontinuar se TFGe cair abaixo de 45 ml/min/1,73 m^2	Não iniciar se TFGe < 45 mℓ/min/1,73 m^2 Descontinuar se TFGe cair abaixo de 30 mℓ/min/1,73 m^2

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. *Para pacientes em uso de diuréticos de alça, com TFGe < 60 mℓ/min/1,73 m^2 ou idade ≥ 75 anos. **Para pacientes em risco de depleção de volume.

Quadro 58.8 Cotransportadores de sódio e glicose.

Gene	Proteína	Acrônimo	Distribuição tissular no túbulo proximal	Razão do cotransporte Na+:glicose	Contribuição para a reabsorção de glicose (%)
SLC5A1	Contransportador de sódio e glicose 1	SGLT-1	Segmento S3	2:1	10
SLC5A2	Contransportador de sódio e glicose 1	SGLT-2	Predominantemente nos segmentos S1 e S2	1:1	90



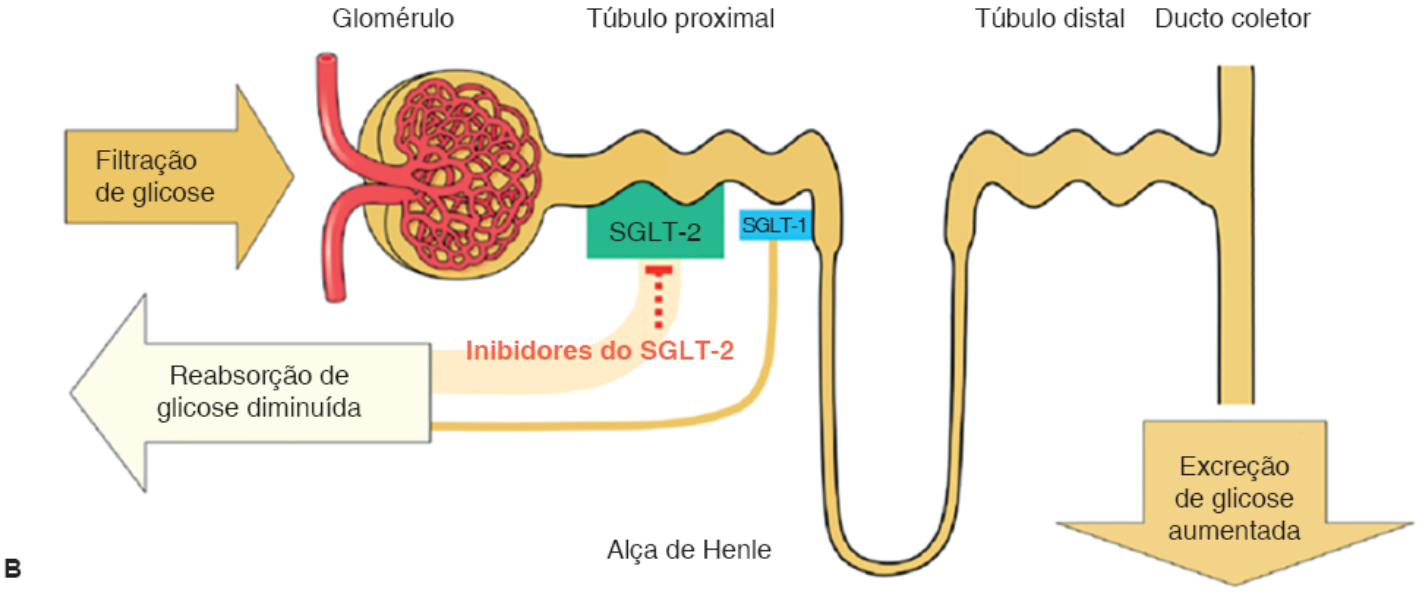


Figura 58.11 Mecanismo de ação dos inibidores do SGLT-2. **A.** Fisiologia normal da reabsorção renal de glicose. **B.** Inibidores do SGLT-2 inibem a reabsorção renal de glicose

Eficácia

Vários estudos demonstram a eficácia e a segurança dos SGLT-2, com resultados similares entre os agentes, não existindo estudo comparativo entre eles até o momento. Em geral, observa-se redução na HbA_{1c} na ordem de 0,7 a 1%, redução de 2 a 4 kg no peso corporal e queda de 2 a 5 mmHg na pressão arterial sistólica.[88-90] Tais resultados foram obtidos em ensaios clínicos empregando as gliflozinas em monoterapia, bem como em adição a outras classes de medicamentos antidiabéticos.[88-92,94]

Os estudos clínicos observaram redução de eventos cardiovasculares combinados, redução de internamento por IC e redução da progressão de nefropatia diabética.[94-97] A redução de mortalidade cardiovascular somente foi observada no estudo EMPA-REG OUTCOME, no qual a empagliflozina foi administrada a pacientes com histórico de doença cardiovascular (DCV) prévia.[94]

Tolerabilidade

As gliflozinas são bem toleradas. Sua reação adversa mais frequente é a infecção fúngica dos sistemas genital e urinário, afetando cerca de 5 a 11% dos pacientes.[88-92] Infecções bacterianas também podem ocorrer mais raramente. Tais eventos parecem estar relacionados ao aumento na glicosúria, favorecendo o crescimento dos microrganismos.[88-92,94]

Dado o mecanismo de ação independente da insulina das gliflozinas, episódios de hipoglicemia foram raramente observados em todos os estudos.[88-92] Inibidores de SGLT-2 podem também aumentar o risco de hipotensão, por efeito de depleção de volume. Tais eventos parecem ser mais importantes em idosos, podendo ocasionar maior risco de quedas. Hipotensão ortostática é bem pouco frequente.[91,92,94-96]

Alterações na hemodinâmica renal foram também observadas. O uso das gliflozinas leva à vasoconstrição da arteríola renal aferente, com diminuição inicial na TFG seguida de redução na progressão de queda da TFG e redução da proteinúria. Hipercalemia leve transitória foi relatada em 12 a 27% dos indivíduos que receberam gliflozinas.[91,92,94-96,98]

Evidências sugerem que os iSGLT-2 podem aumentar modestamente os níveis de LDL-c (4 a 8%), mas isso tem pouca relevância clínica.[91,92]

O uso de inibidor de SGLT-2 também pode levar a aumentos na reabsorção óssea. No estudo CANVAS, o uso de canagliflozina foi associado ao aumento no risco de fraturas ósseas e de amputação em membros inferiores, sobretudo em pé ou pododáctilos.[99] Tais achados não se repetiram nos estudos dos outros agentes da classe, nem em estudo subsequente com a canagliflozina.[99]

Outro evento adverso observado é o risco de cetoacidose diabética (CAD) com níveis pouco elevados de glicemia (cetoacidose euglicêmica). Tal complicação é bem mais frequente no DM1 (10%) de que no DM2 (0,05%).[100,101]

■ *Agonistas do receptor do GLP-1*

O GLP-1 é um hormônio liberado pelas células L enteroendócrinas localizadas no íleo e no cólon. Apresenta múltiplas ações: estimula a secreção de insulina de maneira glicose-dependente, inibe a secreção de glucagon e o débito hepático de glicose, retarda o esvaziamento gástrico, provoca saciedade, reduz o apetite e propicia perda ponderal. Além disso, melhora a sensibilidade periférica à insulina, com aumento da captação de glicose pelo músculo esquelético e adipócitos. Efeitos benéficos adicionais incluiriam estímulo à cardioproteção e neuroproteção (Figura 58.12).[34-37,102] Fisiologicamente, o GLP-1 é rapidamente degradado pela enzima DPP-4. Por isso, vêm sendo desenvolvidos análogos do GLP-1 resistentes à degradação pela DPP-4.[34-37,102] Esses fármacos são também denominados análogos do receptor do GLP-1 (GLP-1RA).[76,102]

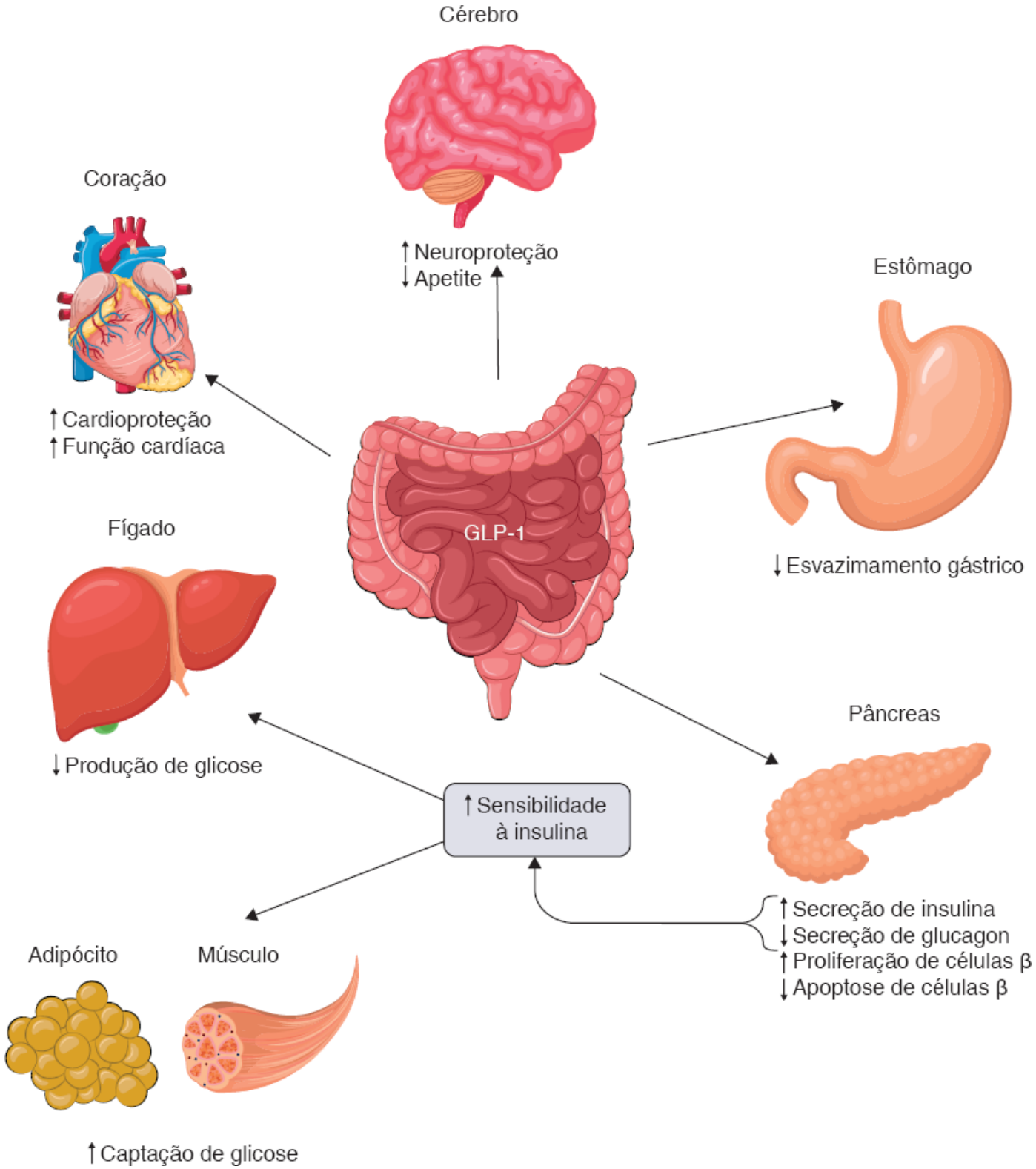


Figura 58.12 Mecanismo de ação dos inibidores do SGLT-2.

Entre os representantes dessa categoria, encontramos agentes de curta ação, com 1 a 2 aplicações diárias (*exenatida, liraglutida* e *lixisenatida*) e de longa ação, com administração semanal (semaglutida, dulaglutida, exenatida de liberação sustentada [SR; do inglês, *sustained release*] e albiglutida).[102-104] Recentemente, passou-se a dispor da semaglutida oral, aprovada pela FDA em setembro de 2019, para tomada única diária (Quadro 58.9).[105,106]

Em estudos *head-to-head*, liraglutida mostrou-se mais efetiva que dulaglutida, exenatida e lixisenatida na redução da HbA_{1c} e do peso corporal.[103] Considerando-se os mesmos parâmetros, semaglutida mostrou-se mais eficaz de que a liraglutida, exenatida SR e dulaglutida.[104]

Os GLP-1RA podem ser utilizados em associação com qualquer outra classe de antidiabéticos, exceto com os iDPP-4, pelo mecanismo de ação superponível.[13,21,37]Tipicamente, o tratamento com GLP-1RA propicia redução de 0,5 a 1,5% na HbA_{1c} e perda de 2 a 5% no peso corporal. Eventualmente, esses percentuais podem ser maiores.[33,38] Os GLP-1RA estão particularmente indicados para pacientes com excesso ponderal ou aqueles com DCV estabelecida ou com risco muito alto para DCV (ver Figura 58.5 e Quadro 58.3). Os compostos de comprovados benefícios cardiovasculares são liraglutida, dulaglutida e semaglutida, que serão comentados adiante.[37,38,103,104]

Liraglutida

Liraglutida é um análogo acilado do GLP-1 com meia-vida de 10 a 14 horas, o que possibilita sua aplicação, SC, 1 vez/dia.[76,103,107] Sua cadeia de ácidos graxos está ligada no carbono 16 à lisina, o que mascara o ponto de clivagem da liraglutida, tornando-o resistente à degradação pela DPP-4.[76,107]

A *dose* da liraglutida no tratamento do DM2 varia de 1,2 a 1,8 mg/dia, em aplicação única diária por SC. Inicia-se com 0,6 mg/dia e aumenta-se para 1,2 mg/dia após 1 semana. Se necessário, a dose é subsequentemente reajustada para 1,8 mg/dia.[76,103,107]

Quadro 58.9 Agonistas do receptor do GLP-1.

Fármaco	Via de administração	Nome comercial	Dose	Comprovado benefício cardiovascular
Ação curta				
Liraglutida	SC	Victoza®	1,2 a 1,8 mg, 1 vez/dia	Sim
Exenatida	SC	Byetta®	5 µg, 2 vezes/dia	Não
Lixesenatida	SC	Lyxumia®	20 µg, 1 vez/dia	Não
Semaglutida*	VO	Rybelsus®	14 mg, 1 vez/dia	Não
Ação longa				
Semaglutida	SC	Ozempic®	0,25 a 0,5 mg, 1 vez/semana	Sim
Dulaglutida	SC	Trulicity®	1,5 mg, 1 vez/semana	Sim
Exenatida ER*	SC	Bydureon®	2 mg, 1 vez/semana	Não

*Não comercializado no Brasil em 2020. SC: via subcutânea; VO: via oral; ER: liberação prolongada (*extended release*).

Eficácia

A liraglutida está associada à redução de 0,8 a 1,2% na HbA_{1c}, além de perda ponderal significativa e benefícios sobre outros fatores de risco cardiovasculares, melhorando o perfil lipídico, reduz a PA (sobretudo, a PA sistólica) e a proteína C reativa de alta sensibilidade.[107-109] Os estudos iniciais demonstraram segurança e eficácia na associação com as várias classes de antidiabéticos orais.[76,107]

No estudo de segurança cardiovascular (LEADER), o uso da liraglutida resultou em redução significativa na ocorrência do desfecho composto e da mortalidade por causas cardiovasculares.[109]

Liraglutida tem também sido empregada com sucesso no tratamento da obesidade, sendo os melhores resultados observados com a dose de 3 mg/dia,[110] disponível com o nome comercial de Saxenda®. Ademais, o uso de liraglutida (1,8 mg/dia) em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) pode propiciar melhora bioquímica e histológica, com resolução completa em até 39% dos casos.[111]

Dulaglutida

Dulaglutida consiste em uma ligação entre duas cadeias do análogo do GLP-1 e um fragmento de imunoglobulina G (IgG). Essa estrutura lhe confere uma absorção mais lenta e menor depuração renal. Por isso, ela é aplicada semanalmente, na dose de 1,5 mg.[112]

Eficácia

Sua adição ao tratamento propicia redução na HbA_{1c} de 0,78 a 1,51%.[112] Nos estudos AWARD, dulaglutida se mostrou mais efetiva que a insulina Glargina, metformina, exenatida e sitagliptina na redução da HbA_{1c} e na perda ponderal.[112] No estudo AWARD-6, em diabéticos inadequadamente controlados com metformina (≥ 1.500 mg/dia), dulaglutida se mostrou não inferior à liraglutida (1,8 mg/dia) em termos de redução da HbA_{1c} e revelou-se com similar perfil de tolerabilidade. A perda de peso foi, contudo, maior com a liraglutida.[113] No estudo REWIND, a dulaglutida reduziu a incidência de eventos cardiovasculares (3P-MACE) em 12%.[114] A população do estudo incluía apenas 31,5% de pacientes com DCV prévia (68,5% com múltiplos fatores de risco), o que levou a FDA a aprovar recentemente a dulaglutida para a redução de eventos CV em prevenção primária, único agente até o momento com essa indicação.

Semaglutida

Nos diversos estudos do programa SUSTAIN, a semaglutida mostrou maior redução de HbA_{1c} e de peso corporal quando comparada a sitagliptina, canagliflozina, dulaglutida, liraglutida e Glargina, chegando à redução de 1,5% na HbA_{1c} e de 5 kg de peso corporal.[104] No estudo SUSTAIN 6 foi observada redução de 26% nos eventos cardiovasculares (3P-MACE), com resultado potencializado pela redução de AVC não fatal, sem redução de mortalidade cardiovascular.[115] Nesse mesmo estudo, também foi observado agravamento de retinopatia diabética, complicação que foi atrelada à rápida redução dos níveis glicêmicos.[115] A dose inicial é de 0,25 mg nas primeiras 4 semanas, passando a seguir para 0,5 mg 1 vez/semana. Caso seja necessário melhor controle glicêmico, a dose pode ser elevada a 1 mg.[104]

Até o presente momento, semaglutida foi aprovada apenas para o tratamento do diabetes, embora tenha sido testada no manejo de obesos não diabéticos com resultados superiores a liraglutida 3 mg, porém em tomadas diárias de até 0,4 mg (ver Quadro 58.9).[116]

A semaglutida oral está disponível em comprimidos de 7 e 14 mg para tomada única diária, 30 minutos antes da primeira refeição. O fármaco foi testado no programa PIONEER, tendo se mostrado superior à sitagliptina e à empagliflozina na redução de HbA_{1c} e no peso corporal.[106,117,118] No estudo PIONEER 4, com 26 semanas de duração, a semaglutida oral (14 mg 1 vez/dia) mostrou-se não inferior à liraglutida 1,8 mg/dia na redução da HbA_{1c}, mas foi mais efetiva em termos de redução ponderal (–4,4 kg [EP 0,2] *vs*. –3,1 kg [EP 0,2]; IC 95% –1,9 a –0,6, p = 0,0003).[118] No estudo PIONEER-6, a semaglutida oral demonstrou segurança cardiovascular, sendo não inferior ao placebo na redução de eventos cardiovasculares.[119]

Tolerabilidade dos GLP-1RA

SGI (sobretudo, náuseas, vômitos e diarreia) e reações no local das aplicações são os principais efeitos colaterais dos GLP-1RA. Náuseas (leves a moderadas) representam a manifestação mais frequente (vistas em até 30 a 50%), mas somente em até 5% dos pacientes são causa de interrupção do tratamento. Essas reações adversas tendem a desaparecer com o tempo, porém podem persistir por várias semanas, sobretudo as náuseas. Estas últimas estão mais relacionadas ao retardo no esvaziamento gástrico que se mostra menos pronunciado com as formulações de ação prolongada. É rara a ocorrência de hipoglicemia, exceto nos pacientes em uso concomitante de uma SU ou de insulina.[13,21,76,103-106]

Existem relatos de pancreatite aguda (PtA) em indivíduos tratados com GLP-1RA; porém, em estudos comparativos e metanálises, o risco para essa complicação não se mostrou significativamente maior.[76,112,120] O próprio DM2 implica risco aumentado para essa complicação. No entanto, a recomendação atual ainda é evitar a terapia com GLP-1RA em indivíduos com história ou suspeita clínica de PtA.[37,76] Em roedores tratados com liraglutida, observou-se aumento no risco da carcinoma medular de tireoide (CMT), o que não foi confirmado em estudos clínicos.[21,37,76] Contudo, tem-se recomendado a não prescrição da liraglutida a pacientes com história pessoal ou familiar de CMT ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2.[13,21,37,38] No Quadro 58.10 constam os principais resultados de estudos de desfechos cardiovasculares com GLP-1RA e inibidores do SGLT-2.

Insulinoterapia

A insulina é o agente mais potente para reduzir a glicemia. Em comparação aos fármacos orais, tem como inconveniente maior o fato de ser injetável, causar mais hipoglicemia e ocasionar maior ganho de peso.[121,122] Segundo as recomendações da ADA,[13] o uso de insulina está prioritariamente indicado quando a meta desejada de HbA_{1c} não foi alcançada com a combinação de 2 ou 3 antidiabéticos. Indica-se também a insulinoterapia temporariamente, durante a gravidez e em doenças agudas, como sepse, IAM, AVC ou complicações agudas hiperglicêmicas (estado hiperosmolar hiperglicêmico e CAD).[14,37] Além disso, como comentado, insulinoterapia deve ser considerada ao diagnóstico para pacientes intensamente sintomáticos e com considerável descontrole glicêmico (p. ex., glicemia ≥ 300 mg/dℓ ou HbA_{1c} ≥ 10% [ADA] ou > 9% [SBEM]).[13,14,121]

■ *Tipos de insulina*

As características farmacocinéticas das principais insulinas estão resumidas no Quadro 58.11. Durante muito tempo, a insulina *NPH*, de ação intermediária, foi a mais utilizada, em combinação com medicamentos de uso oral ou insulina Regular (INS-R). Ao longo das últimas duas décadas, passou-se a dispor dos análogos de insulina, obtidos por alteração na sequência de aminoácidos da insulina humana Quadro 58.12[121-124] Entre os análogos de ação ultrarrápida (AAUR) estão as insulinas *Asparte*, *Lispro* e *Glulisina*. Eles têm início de ação mais rápido e tempo de ação mais curto em comparação à INS-R, possibilitando melhor controle da glicemia pós-prandial e menor risco de hipoglicemia. Podem ser aplicados 10 a 15 minutos antes das refeições.[121,122] Em contrapartida, a INS-R necessita ser aplicada 30 minutos antes.[121] Os AAUR têm eficácia hipoglicêmica comparável, ainda que a Glulisina tenha início de ação um pouco mais rápido que os demais.[125]

Recentemente, passou-se a dispor da Fiasp®, uma formulação da insulina Asparte, à qual foi adicionada nicotinamida (vitamina B_3), resultando em absorção, início de ação e pico de ação significativamente mais rápidos. Ela pode ser aplicada imediatamente antes das refeições ou até 20 minutos após, sem aparente perda de eficácia. Nos estudos comparativos iniciais, mostrou-se mais efetiva que a Asparte original (NovoRapid®) no controle da hiperglicemia pós-prandial.[15]

Existem quatro análogos basais de ação prolongada: as insulinas *Glargina*, *Detemir* e *Degludeca*, disponíveis na concentração de 100 unidades/mℓ (U100), e a insulina Glargina U300 (Toujeo®) (Figura 58.13).[121-123]

Glargina

A Glargina, aprovada pela FDA em 2000, foi obtida a partir da substituição da asparagina por glicina na posição A_{21} e adição de duas moléculas de arginina na posição B30.[121,124,127] Isso resulta em maior estabilidade e em absorção contínua, mais lenta e prolongada, sem picos nos níveis séricos do composto. Aplicada por via SC, em dose única diária, propicia níveis basais de insulina por até 24 horas.[121] Ela pode ser aplicada tanto pela manhã quanto à noite. Contudo, existem evidências de que a aplicação ao café da manhã resulta em menor risco de hipoglicemia noturna.[125,128] Para pacientes em uso prévio de insulina NPH, em uma única aplicação diária, inicia-se a Glargina na mesma dose. Contudo, a dose deve ser 20 a 30% menor que a dose total de NPH se esta vinha sendo administrada 2 vezes/dia.[121]

Quadro 58.10 Resultados de estudos de desfechos cardiovasculares e renais com GLP-1RA e inibidores do SGLT-2.

	EMPA-REG (*empagliflozina*)	CANVAS (*canagliflozina*)	DECLARE (*dapagliflozina*)	LEADER (*liraglutida*)	SUSTAIN (*semaglutida*)	REWIND (*dulaglutida*)
↓ MACE	−14%	−14%	ns	−13%	−26%	−12%
↓ Morte CV/TC	−38%/−32%	ns	ns	−22%/−15%	ns	ns
↓ AVC não fatal	ns	ns	ns	ns	−39%	−24%
↓ IAM não fatal	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	−44%	−47%	−24%	−22%	−36%	−15%

↓ Progressão na DRD						
↓ Hospitalização por ICC	−35%	−35%	−27%	−13% (ns)	+11% (ns)	−7% (ns)
% DCV prévia	99%	65%	41%	82%	83%	31,5%

↓: diminuição; MACE: eventos adversos cardiovasculares maiores; CV: cardiovascular; TC: por todas as causas; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; DRD: doença renal do diabetes; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DCV: doença cardiovascular; ns: não significativo.

Quadro 58.11 Características farmacocinéticas das insulinas humanas e análogos insulínicos principais aplicados por via subcutânea.

Ação efetiva	Insulina	Nome comercial	Início de ação	Pico de ação	Duração efetiva
Rápida	Regular	Humulin R® Novolin R®	0,5 a 1 h	2 a 4 h	5 a 8 h
Ultrarrápida	Lispro	Humalog®	5 a 15 min	0,5 a 1,5 h	3 a 5 h
	Asparte	NovoRapid®	5 a 15 min	0,5 a 1,5 h	3 a 5 h
	Asparte (+ nicotinamida)	Fiasp®	5 a 10 min	0,5 a 1,5 h	3 a 5 h
	Glulisina	Apidra®	5 a 15 min	0,5 a 1,5 h	3 a 5 h
Intermediária	NPH	Humulin N® Novolin N®	2 a 4 h	8 a 10 h	12 a 16 h
Longa	Glargina U-100	Lantus®	2 a 4 h	Sem pico	20 a 24 h
	Glargina U-300	Toujeo®	2 a 4 h	Sem pico	Até 36 h
	Detemir	Levemir®	4 a 6 h	Sem pico	18 a 23 h
Ultralonga	Degludeca	Tresiba®	2 a 4 h	Sem pico	Até 42 h

Obs.: apenas as insulinas Regular, Lispro, Glulisina ou Asparte podem ser aplicadas por vias subcutânea (SC), intravenosa (IV) ou intramuscular (IM); as demais, apenas por via SC. Adaptado de Leahy, 2012;[121] Donner e Muñoz, 2012.[122]

Quadro 58.12 Características dos análogos insulínicos.

Análogo insulínico	Alteração na molécula da insulina humana
Lispro	Inversão dos aminoácidos prolina e lisina nas posições 28 e 29 da cadeia B
Asparte	Substituição da prolina pelo ácido aspártico na posição 28 da cadeia B (B28)
Glulisina	Substituição da asparagina pela lisina na posição 3 + substituição da lisina pelo ácido glutâmico na posição 29
Glargina	Substituição da asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia alfa + adição de duas moléculas de arginina nas posições B31 e B32
Detemir	Acilação do ácido mirístico na posição B29, onde está posicionada a lisina + remoção da treonina da posição B30
Degludeca	Adição do ácido hexadecanoico ao aminoácido lisina na posição B29

Diferentes esquemas têm sido propostos para ajustes da dose da Glargina. Pode-se, por exemplo, iniciar com 10 unidades (U) ou 0,2 U/kg SC, com reajustes de 2 unidades a cada 3 dias, até que a GJ se mantenha consistentemente nos níveis desejados (*i. e.*, entre 80 e 130 mg/dℓ, na dependência da idade, comorbidades associadas e outras características dos pacientes).[121,127] Como alternativa, pode-se fazer reajustes diários de 1 unidade até que tais objetivos sejam alcançados.[128]

Em comparação à apresentação original (Glargina-U100), a Glargina-U300 (Toujeo®), lançada em 2016, tem duração de ação mais prolongada (até 36 horas), o que permite maior flexibilidade no horário de aplicação (até 3 horas antes ou depois do horário habitual).[129,130]Ademais, ela proporciona níveis séricos de insulina mais estáveis e causa menos hipoglicemia, sobretudo, hipoglicemias noturnas e hipoglicemias graves.[130,131]

Detemir

A Detemir difere da insulina humana pela remoção da treonina na posição B_{30} e pela acilação à lisina na posição B_{29} de um ácido graxo com 14 carbonos (ácido mirístico). Essa modificação aumenta a autoassociação e possibilita a ligação da Detemir à albumina.[132,133] Sua duração de ação depende da dose utilizada e varia de 16 a 23 horas, mais comumente necessitando de duas aplicações diárias, sobretudo em casos de DM1.[122,132]

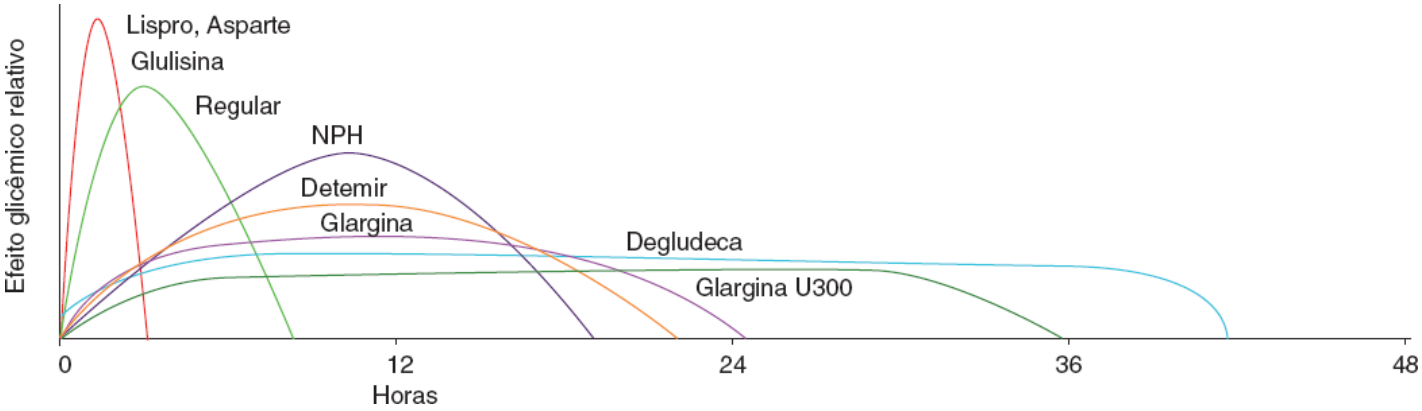


Figura 58.13 Perfil de ação das diferentes insulinas.

Degludeca

A insulina Degludeca é um análogo insulínico de ação ultralonga (meia-vida de cerca de 25 horas e duração de ação > 42 horas), com perfil hipoglicêmico plano (sem picos) e estável.[134]Em estudos clínicos, a proporcionou controle glicêmico similar à Glargina em pacientes com DM1 ou DM2, mas com risco de hipoglicemia noturna 26 a 32% menor.[134,135] A estrutura molecular da Degludeca é semelhante à da sequência de aminoácidos da insulina humana, exceto para uma cadeia beta modificada, ou seja, a eliminação da treonina na posição 30 e a adição de um diácido graxo com 16 carbonos à lisina na posição B29.[124,134]

A medicação é aplicada 1 vez/dia, mas o horário da injeção pode ser potencialmente modificado, sem comprometimento do controle glicêmico e da segurança. Os ajustes da dose são feitos semanalmente em 2 unidades (para mais ou para menos), na dependência da meta da GJ.[124,134]

No estudo DEVOTE, entre indivíduos com alto risco cardiovascular, Degludeca se revelou não inferior à Glargina U100 em termos da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores. Já a taxa de hipoglicemia grave foi menor com a Degludeca, a despeito valores médios similares de HbA_{1c}.[135] No estudo que comparou Degludeca com Glargina U300, as taxas globais de hipoglicemia foram similares. Contudo, na fase de titulação da dose, o risco foi menor com a Glargina U300.[136]

Degludeca foi também aprovada para uso em formulações contendo sua associação fixa com a insulina Asparte (Ryzodeg®)[137] e a liraglutida (Xultophy®).[138] Essas formulações permitem um adequado controle das glicemias de jejum e pós-prandial, bem como um controle glicêmico mais rápido do que com o uso isolado de insulina degludeca e liraglutida.[139]

Insulinas pré-misturadas

Existem também preparações com pré-misturas das insulinas NPH e Regular, na proporção de 70/30 (Humulin® 70N/30R). Da mesma maneira, dispõe-se da insulina *Lispro bifásica* (Humalog Mix®), que consiste na associação da Lispro com a Lispro protamina neutra, nas proporções de 25/75 e 50/50, e da insulina *Asparte bifásica* (NovoMix®30). Essa última é uma mistura de insulina Asparte (30%) com insulina Asparte protamina (70%). Em alguns países, a NovoMix®50 também está disponível. Em geral, ambas as insulinas bifásicas são administradas em duas aplicações diárias um pouco antes do café da manhã e do jantar; eventualmente, três aplicações diárias se fazem necessárias para alguns pacientes. Podem também, em uma fase mais precoce da doença, ser administradas apenas antes do jantar, com manutenção dos hipoglicemiantes orais.[121,124,137,138]

Mais recentemente foi comercializada a pré-mistura das insulinas Degludeca e Asparte (Ryzodeg 70/30®), a ser aplicada 1 a 2 vezes/dia, juntamente com uma refeição principal.[140]

■ *Que insulina basal utilizar?*

Diversos estudos compararam as diferentes insulinas basais, associadas a hipoglicemiantes orais ou a insulinas de ação rápida ou ultrarrápida. Com relação ao controle glicêmico, não se observam diferenças entre elas. Entretanto, ficou evidente uma ocorrência significativamente menor de hipoglicemia grave e hipoglicemia noturna com os análogos mais recentes (Degludeca e Glargina U300), quando comparados à Gla U100, mas sem diferença entre eles.[124,134]

■ *Esquema de insulinização*

Os principais esquemas de insulinoterapia para o DM2 estão resumidos a seguir.

Esquema basal. Adição de insulina basal (NPH ao deitar ou análogos) em dose única diária, com manutenção dos antidiabéticos orais. *Indicação*: controle glicêmico inadequado com a combinação de medicamentos orais e agonistas do GLP-1RA injetáveis.[121,122] Pode também ser usado como terapia inicial de diabéticos tipo 2 muito sintomáticos, sobretudo na presença de hiperglicemia intensa (GJ ≥ 300 mg/dℓ e/ou A1C ≥ 10).

Esquema basal "*plus*". Manutenção do esquema anterior e adição da insulina Regular (INS-R) ou, de preferência, um análogo de ação ultrarrápida (Asparte, Lispro ou Glulisina) antes da principal refeição do dia. *Indicação*: hiperglicemia pós-prandial, a despeito do esquema basal.

Esquema basal-*bolus*. Insulinoterapia intensiva. Administração da insulina basal (NPH ou Detemir 2 vezes/dia ou análogos de longa ação 1 vez/dia), associada a injeções pré-prandiais de INS-R ou, de preferência, de análogos de ação ultrarrápida. Essa abordagem possibilita um controle glicêmico melhor, mas tem como principais inconvenientes a necessidade de múltiplas injeções diárias e um risco maior para hipoglicemias. Outro

esquema de insulinoterapia intensiva é a bomba de infusão contínua SC, cuja maior limitação é o custo muito elevado. Ambas as opções são igualmente eficazes.[13,21,37,121,122]

Associações fixas GLP-1RA + insulina basal

Duas associações fixas de análogos do GLP-1 e insulina basal estão disponíveis para uso, a *lixisenatida* + *insulina Glargina* (LixiLan – Soliqua®) e a *liraglutida* + *insulina Degludeca* (IDegLira – Xultophy®). Além da comodidade posológica de uma aplicação única diária, tal abordagem garante potente controle glicêmico, com menor ganho de peso e menos episódios de hipoglicemia, provavelmente por conta das menores doses de insulina necessárias. Estudos clínicos demonstraram maior eficácia no controle glicêmico quando comparados a insulina basal isoladamente em pacientes mal controlados com medicações orais, além de equivalência ao esquema basal-*bolus* em pacientes já em insulinoterapia.[141-143]

Soliqua® está disponível em canetas 10 a 40 (300 UI de Glargina + 150 mg de lixisenatida em 3 mℓ) indicadas para terapia inicial em pacientes em uso de medicações orais (dose inicial 10 UI) ou em insulinoterapia basal (dose inicial de 20 UI). As canetas 30-60 (30 UI de Glargina + 150 mg de lixisenatida em 3 mℓ) ficam reservadas para pacientes em uso de mais de 30 UI de insulina basal (dose inicial de 30 UI).

Xultophy® tem uma única apresentação (Degludeca 100 UI/mℓ + liraglutida 3,6 mg/mℓ em canetas com 3 mℓ), sendo indicada a dose inicial de 16 UI (equivalente a 0,6 mg de liraglutida).

Insulina inalável

Recentemente, foi comercializada em nosso país uma nova insulina humana em pó inalável (Afrezza®), para ser aplicada antes das refeições, em adultos com DM1 ou DM2, como alternativa à insulina Regular (da qual ela é derivada) e aos análogos insulínicos de rápida ação.[126]

A insulina inalada (Technosphere Insulin – Afrezza®) está disponível em cápsulas com 4, 8 e 12 UI, tendo perfil de ação ultrarrápida, para uso nas refeições, em adultos com DM1 ou DM2, como alternativa à insulina Regular. Após a inalação, o início de ação ocorre rapidamente, com tempo de concentração máxima plasmática ($t_{máx}$) de 8 a 15 minutos (*versus* 50 a 60 minutos com a Lispro) e duração de ação de 180 a 240 minutos (*versus* 280 minutos com a Lispro).[126] Nos estudos clínicos mostrou redução de HbA_{1c} não inferior aos análogos insulínicos subcutâneos de ação ultrarrápida, com menor frequência de hipoglicemias e similar ganho de peso, porém com eventos adversos respiratórios, sobretudo tosse (principal causa de descontinuação).[139,144,145] É contraindicada em pacientes com doenças respiratórias, sendo indicada a realização de espirometria antes e durante o tratamento.[139]

Outros agentes

■ *Pranlintida*

Trata-se de um análogo sintético da amilina, hormônio cossecretado com a insulina pelas células β em resposta à alimentação. Entre as ações principais da amilina ou da pranlintida (Symlin®) estão: redução da ingestão alimentar (possivelmente, por um mecanismo central), retardo do esvaziamento gástrico e supressão da secreção pós-prandial de glucagon (o que pode diminuir a produção pós-prandial de glicose pelo fígado).[146] Esse fármaco é útil e tem sido usado nos EUA há vários anos em pacientes com DM1 ou DM2 em uso de insulina. A dose inicial é de 60 mg SC antes das principais refeições. Deve ser aumentada para 120 mg, se bem tolerada. Concomitantemente, as doses das insulinas pré-prandiais de ação rápida ou ultrarrápida devem ser reduzidas em 50%, a fim de minimizar o risco de hipoglicemias.[146,147]

■ *Colesevelam*

Os ácidos biliares (AB) são moléculas de sinalização que ativam o receptor transmembrana TGR5 e o receptor nuclear farnesoide X (FXR). Os sequestrantes de ácidos biliares (SAB) formam complexos SAB-AB no lúmen intestinal, o que diminui a atividade do FXR, induzindo a produção de GLP-1 pelas células L; desta forma, a via FXR/GLP-1 se mostra um novo mecanismo de controle do metabolismo da glicose e um possível alvo farmacológico para o tratamento do DM2.[148] Colesevelam (Welchol®) é um SAB de segunda geração utilizado no tratamento da hipercolesterolemia. As reduções médias na HbA_{1c} e na GJ obtidas após a administração do colesevelam ficam em torno de 0,5% e 16 mg/dℓ, respectivamente. Também propicia uma redução adicional de aproximadamente 15% nos níveis de LDL-c.[148] Efeitos colaterais gastrintestinais, sobretudo constipação intestinal, acometem 10% ou mais dos pacientes, mas raramente forçam a interrupção do tratamento.[148,149]

■ *Bromocriptina*

Uma formulação de liberação rápida da bromocriptina (BCR-QR), administrada dentro de 2 horas após o paciente ter levantado de manhã, foi desenvolvida e aprovada pela FDA para o tratamento do DM2 em 2009. Sugeriu-se que a criação de um pico circadiano no tônus dopaminérgico central diminuiria a atividade simpática e melhoraria a sensibilidade à insulina, ocasionando menor produção hepática de glicose.[150] Náuseas são os efeitos adversos mais comuns, ocorrendo em cerca de 30% dos pacientes, o que leva à descontinuação em cerca de 10% dos pacientes em uso de doses mais altas; doses mais baixas são mais bem toleradas. Seja em monoterapia ou associada a outras medicações, o uso da BCR-QR (Cycloset®), em doses de até 4,8 mg/dia, tem possibilitado reduções na HbA_{1c}, em geral modestas (0,4 a 0,8%); no entanto, segundo alguns relatos, podem alcançar 1,2%.[13,37,150]

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS ESPECIAIS

Disfunção renal

A maioria dos agentes antidiabéticos orais têm limitações para o uso na DRC. Isso se torna ainda mais relevante devido à considerável prevalência dos estágios 3 a 5 da DRC (TFGe < 60 mℓ/min) entre indivíduos com DM2 (25 a 30%).[102,151] Metformina está contraindicada quando a TFGe for < 30 mℓ/min, devendo a dose ser reduzida à metade diante de TFGe < 45 mℓ/min.[2] As sulfonilureias devem ser usadas com bastante cautela devido ao maior risco de hipoglicemia (gliclazida MR é a mais indicada; evitar glibenclamida e clorpropamida), em doses menores que as habituais.[102] As gliptinas são também úteis, e não é necessário ajuste de dose com a linagliptina (devido à excreção biliar), enquanto saxagliptina, vildagliptina e sitagliptina são administradas com a metade da dose usual se TFGe for < 50 mℓ/min. Para a alogliptina, o recomendável é 12,5 mg/dia para TFGe ≥ 30 e < 50 mℓ/min e 6,25 mg/dia para TFGe < 30 mℓ/min.[150,152] Tampouco faz-se necessário ajustar a dose da pioglitazona (PGZ), mas o risco de ela favorecer a ocorrência de IC, devido à maior retenção de líquidos, é maior na DRC.[150,151]As gliflozinas apresentam baixa eficácia em reduzir a glicemia com TFGe < 45 mℓ/min, porém os benefícios cardiovasculares (empagliflozina) e de redução na progressão de doença renal, principalmente em albuminúricos

(canagliflozina), são mantidos.[37,38,153,154] Embora os análogos de GLP-1 não tenham sido estudados especificamente na população com disfunção renal, o uso dessa classe é seguro com TFGe > 15 mℓ/min.[152] Em casos de DRC grave (p. ex., TFGe < 15 a 30 mℓ/min), a insulina é sempre a terapia de escolha.[13,14,21]

Disfunção hepática

Em diabéticos tipo 2, é bastante comum a ocorrência da EHNA (presente em 28 a 69% dos casos). Benefícios foram demonstrados usando análogos de GLP-1 e iSGLT-2 nesse grupo de pacientes, em grande parte relacionados com perda de peso e melhora metabólica.[155] Apesar desses achados recentes, o agente mais efetivo continua sendo a pioglitazona.[155] No entanto, na existência de doença hepática ativa ou valores de aminotransferases acima de 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), é prudente evitar o uso de PGZ, acarbose, vildagliptina e sitagliptina. Nessa situação, convém considerar gliclazida MR ou glimepirida (sempre iniciar com doses menores do que as usuais) ou linagliptina (na dose habitual).[35,36] Metformina não é hepatotóxica, mas o risco de acidose láctica em caso de insuficiência hepática é maior, embora seja muito baixo.[156,157] Desta forma, classicamente, costuma-se não recomendar o uso de metformina em casos de cirrose hepática.[35,36,156] No entanto, existem evidências crescentes de que a metformina pode ter um papel quimioprotetor para o carcinoma hepatocelular em diabéticos com EHNA ou cirrose.[157] Ademais, em estudo recente, a sobrevida mediana foi maior entre cirróticos com DM2 tomando metformina do que no grupo controle.[157]

Consumo excessivo de álcool

Convém evitar clorpropamida (efeito *antabuse*-símile), metformina (risco de acidose láctica, se houver disfunção hepática grave) e glitazonas.[35,36]

Pacientes idosos

Neste grupo etário, a preocupação maior deve ser com a ocorrência de hipoglicemias. A metformina é geralmente considerada a opção de escolha, lembrando sempre de ajustar doses de acordo com a TFGe.[158,159] Outra opção atraente são os inibidores DPP-4, devido à baixa ocorrência de hipoglicemia.[159] Entre as sulfonilureias, deve-se dar preferência à gliclazida MR (pelo menor risco de hipoglicemia), em doses menores que as usadas em indivíduos mais jovens.[35,36] Insuficiência cardíaca (IC) é a principal complicação da terapia com a PGZ em idosos.[21,36] As gliflozinas, de preferência associadas à metformina, estão mais indicadas para pacientes com excesso de peso e/ou alto risco cardiovascular, se a TFGe for > 45 mℓ/min, atentando para o risco de hipotensão em caso do uso associado de diuréticos.[13,158,159]

Lembrar que, em idosos com múltiplas comorbidades, transtornos cognitivos, tendência a cair ou sob polifarmácia, níveis de HbA_{1c} < 8% ou até mesmo < 8,5% podem ser meta terapêutica aceitável (ver Quadro 58.11).[13,14] Também é necessário ser mais cauteloso no controle da PA. De fato, hipoglicemias podem levar a déficit cognitivo e favorecer o surgimento ou agravamento de déficit cognitivo e demência, bem como predispor arritmias e elevação da PA. Da mesma forma, aumento no risco de queda é umas das complicações de hipotensão e hipoglicemia.[13,14,158]

Gravidez e lactação

Embora a insulinoterapia continue sendo a opção de escolha para o diabetes gestacional (DMG), a segurança e a eficácia da glibenclamida (GBC) e da metformina foram bem demonstradas em alguns estudos controlados.[160] Contudo, duas recentes revisões sistemáticas e metanálises mostraram que a terapia com GBC se associou a maior risco para macrossomia e hipoglicemia neonatal, em comparação à insulina e à metformina.[52,53] Assim, a tendência atual é restringir a GBC aos casos em que o uso de insulina e metformina não seja possível ou desejado.[160]

Diabetes muito descompensado

Na presença de diabetes intensamente descompensado, com GJ ≥ 300 mg/dℓ e/ou HbA_{1c} ≥ 10%, e diabetes sintomático com poliúria, polidipsia e perda de peso, a terapia inicial com insulina, metformina e MEV é recomendada. Após alívio dos sintomas e diminuição da glicemia, outros antidiabéticos orais podem frequentemente ser introduzidos, com a eventual suspensão da insulina.[13,14,37]

Crianças e adolescentes

O DM2 tem sido descrito com frequência crescente nesse grupo etário em alguns países. Nos casos não responsivos às modificações no estilo de vida, a metformina é a terapia de escolha.[161] A liraglutida foi recentemente aprovada para uso a partir dos 10 anos de idade, em casos que não alcançaram controle com metformina + MEV.[162] Pacientes com níveis glicêmicos mais elevados (glicemia > 250 mg/dℓ ou HbA_{1c} > 8,5%) ou muito sintomáticos devem ser tratados com insulinoterapia. Os estudos atualmente disponíveis com glitazonas, glinidas, gliptinas e inibidores do SGLT-2 não incluíram pacientes < 18 anos.[161]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na escolha da terapia do DM2, as principais variáveis consideradas pelas diretrizes atuais são os níveis de HbA_{1c} e a presença ou não de complicações cardiovasculares ou renais. Outros fatores, como motivação e expectativa de vida do paciente, duração do diabetes, dislipidemia e intensidade da hiperglicemia e dos sintomas, assim como existência de outras comorbidades, devem ser considerados, tanto na definição de metas terapêuticas quanto do agente farmacológico a ser utilizado.[13,14,15,37]

As atuais diretrizes recomendam que a metformina, na ausência de contraindicações, seja iniciada juntamente com as mudanças no estilo de vida (MEV).[13,14,37] Uma terapia dupla inicial deve ser considerada em pacientes com HbA_{1c} ≥ 7,5% ou naqueles com DCV ou DRC estabelecidas (empregando agentes com benefícios comprovados nessas condições). Há, contudo, evidências que favorecem o tratamento duplo inicial para todos os pacientes, visando minimizar o risco de falência ou inércia do tratamento, como sugerido pelo estúdio VERIFY.[40]Se o paciente tiver DCV aterosclerótica prévia, devem ser acrescentados fármacos com comprovado benefício cardiovascular, ou seja, análogos de GLP-1 ou inibidores do SGLT-2 (iSGLT-2), estes últimos com prioridade diante de IC ou DRC.[13,14,37]

Durante o seguimento dos pacientes, novas medicações podem ser adicionadas (terapia tríplice ou, mesmo, quádrupla) visando atingir as metas glicêmicas estabelecidas.[21,27,38] Entre as sulfonilureias, a gliclazida MR é a mais indicada pela sua eficácia comprovada na redução das complicações microvasculares e segurança cardiovascular, demonstradas no estudo ADVANCE. Ademais, o risco de ganho ponderal e hipoglicemias é maior com as outras sulfonilureias.

A insulinoterapia em geral fica reservada para os casos em que as metas de HbA_{1c} não sejam atingidas com a combinação de outros agentes antidiabéticos. No entanto, ela pode ser temporariamente necessária já ao diagnóstico para pacientes muito sintomáticos (p. ex., perda de peso significativa; marcantes poliúria e polidipsia), glicemia ≥ 300 mg/dℓ ou HbA_{1c} ≥ 9 a 10%).[13,14,121] Finda a fase de maior glicotoxicidade e hiperglicemia aguda, a insulinoterapia poderá ser interrompida.[34-38]

Na presença de obesidade, a melhor opção seriam os agonistas do receptor do GLP-1, especialmente semaglutida e liraglutida (pela maior eficácia na perda de peso), ficando os iSGLT-2 como alternativa menos benéfica. A cirurgia bariátrica também é opção efetiva nesse grupo de pacientes, devendo ser sempre considerada diante de IMC ≥ 35 kg/m^2, bem como em casos selecionados com IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2 sem adequado controle glicêmico com medicamentos (ver Capítulo 79, *Cirurgia Bariátrica e Metabólica*).[163-165]

Na Figura 58.14, consta o fluxograma proposto para o tratamento do DM2, com base na larga experiência dos autores com essa enfermidade e respaldado pelas recentes recomendações da SBD, da ADA/EASD e da AACE.

Resumo

O diagnóstico e o tratamento precoces do diabetes melito tipo 2 (DM2) são fundamentais na prevenção de suas complicações crônicas. Diversas opções terapêuticas estão disponíveis e diferentes estratégicas têm sido propostas. Salvo contraindicações, metformina deve ser introduzida juntamente com as modificações no estilo de vida logo após o diagnóstico, visando, para a maioria dos casos, a uma hemoglobina glicada (HbA_{1c}) < 7%. Caso a resposta não seja satisfatória dentro de 3 meses, deve-se adicionar um fármaco com um diferente mecanismo de ação. Terapia combinada inicial deve, contudo, ser considerada para os pacientes com HbA_{1c} ≥ 7,5% ou naqueles com doença cardiovascular (DCV) ou doença renal estabelecidas. Aos pacientes com doença renal com albuminúria ou insuficiência cardíaca, devem ser prescritos inibidores do SGLT-2, juntamente com a metformina. Análogos do GLP-1 devem ser priorizados para os casos de DCV sem insuficiência cardíaca associada ou aqueles com obesidade. A terapia baseada em insulina geralmente fica reservada para os casos em que as metas do controle glicêmico não sejam atingidas com a combinação de agentes antidiabéticos orais clássicos e análogos do GLP-1. No entanto, ela pode ser temporiamente necessária já ao diagnóstico, em pacientes muito sintomáticos, bem como naqueles com glicemia >300 mg/dℓ e/ou HbA_{1c} > 9 a 10%. Paralelamente à melhora do controle glicêmico, é mandatório o adequado controle de pressão arterial, lipídios e peso corporal, para que se consiga mais efetivamente reduzir as complicações crônicas e a morbimortalidade cardiovascular do DM2.

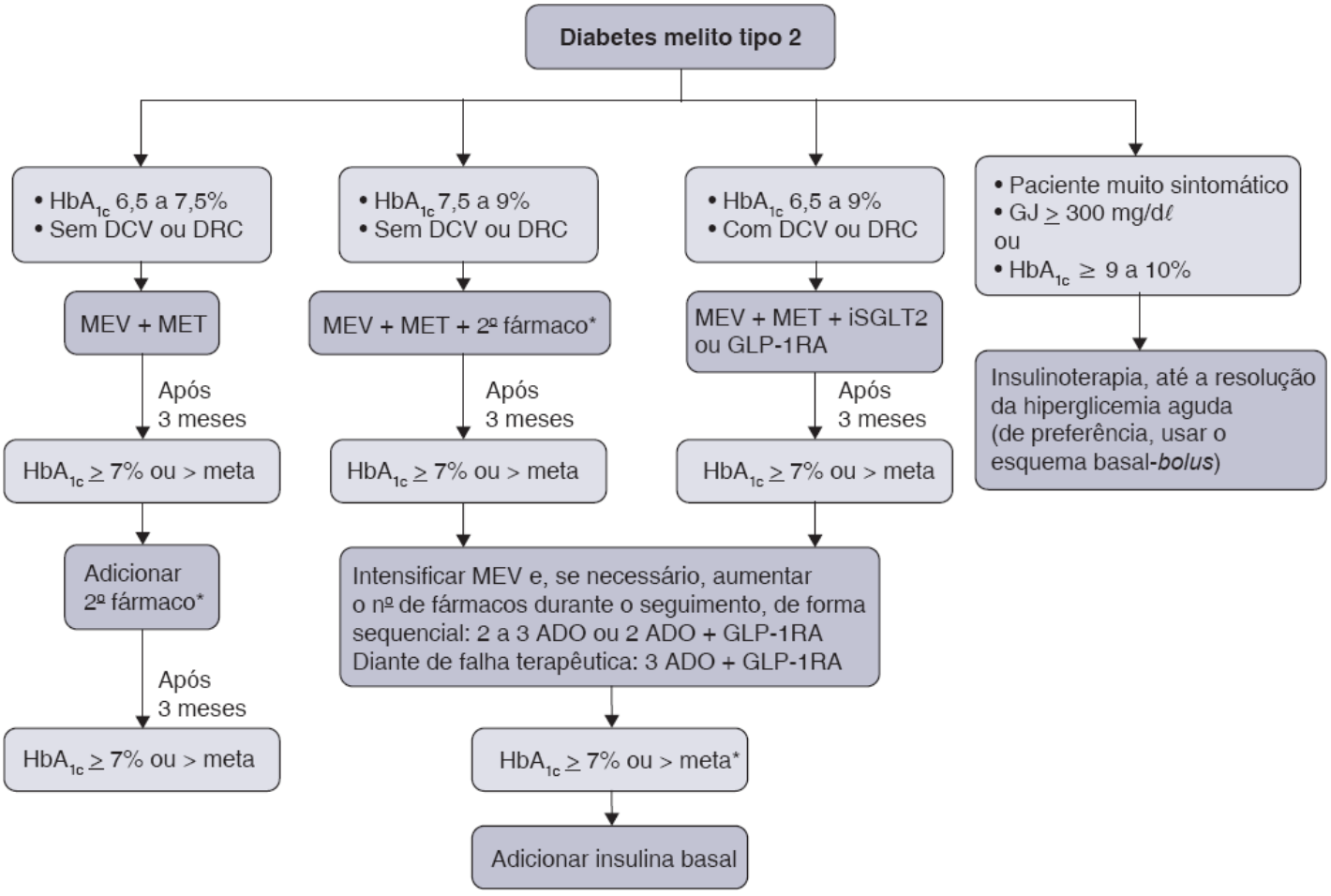


Figura 58.14 Algoritmo proposto pelos autores para o tratamento do diabetes melito tipo 2. MEV: mudanças no estilo de vida; MET: metformina;iSGLT-2: inibidores do SGLT-2; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; ADO: antidiabético oral; GJ: glicemia de jejum; GLP-1RA: agonistas do receptor do GLP-1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matthews DR, Matthews PC. Banting Memorial Lecture 2010. Type 2 diabetes as an "infectious" disease: is this the Black Death of the 21st century? Diabet Med. 2011; 28:2-9.
2. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017; 389:2239-51.

3. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 9. ed. 2019. Disponível em: www.diabetesatlas.org.
4. Škrha J, Šoupal J, Škrha J Jr et al. Glucose variability, HbA1 c and microvascular complications. Rev Endocr Metab Disord. 2016; 17:103-10.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352:837-53.
6. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Tight blood pressure control and the risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998; 317:703-13.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359:1577-89.
8. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348:383-93.
9. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez RC et al. The metabolic syndrome. Endocr Rev. 2008; 29:777-822.
10. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J Diabetes. 2015; 6:1246-58.
11. Raghavan S, Vassy JL, HoYL et al. Diabetes mellitus–related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. J Am Heart Assoc. 2019; 8:e011295.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl 1).
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018; 41:2669-701.
14. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. Endocr Pract. 2020; 26:107-39.
15. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da SBD 2019-2020. Disponível em: www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf.
16. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med. 2011; 154:554-5.
17. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A et al.; Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. Int J Clin Pract. 2009; 63:1421-5.
18. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:2545-59.
19. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:2560-72.
20. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009; 360:129-39.
21. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38:140-9.
22. Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. Diabetes Care. 2013; 36:2271-9.
23. Gomes MB, Gianella D, Faria M et al. Prevalence of type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily clinical practice: a multi-center study in Brazil. Rev Diabet Stud. 2006; 3:82-7.
24. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58:773-95.
25. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005; 365:1333-4.
26. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism. 1989; 38:387-95.
27. Wajchenberg BL. Betacell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocr Rev. 2007; 28:187-218.
28. Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the development of type 2 diabetes. Curren Diab Reports. 2006; 6:194-201.
29. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:3717-23.
30. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004; 287:E199-206.
31. Nauck MA, Juris J Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4:525-36.
32. Obici S, Feng Z, Karkanias G et al. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. Nat Neurosci. 2002; 5:566-72.
33. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. Physiology (Bethesda). 2016; 31:283-9.
34. Caricilli AM, Saad MJ. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014; 17:312-8.
35. Inzucchi SE, Majumdar SK. Current therapies for the medical management of diabetes. Obstet Gynecol. 2016; 127:780-94.
36. Krentz AJ. Management of type 2 diabetes in the obese patient: current concerns and emerging therapies. Curr Med Res Opin. 2008; 24:401-17.
37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2020. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl 1):S98-110.
38. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of HyperglycemiainType 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020; 43:487-49.
39. Matthews DR, Pald´anius PM, Proot P et al.; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019; 394:1519-29.
40. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2020; 12:45.
41. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolics effects. Diabetes Rev. 1998; 6:89-131.
42. Miller RA, Chu Q, Xie J et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling bydecreasing production of cyclic AMP. Nature. 2013; 494:256-60.
43. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. Diabetes Care. 2001; 24:489-94.
44. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA et al. Gastrintestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin. 2004; 20:565-72.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87. 2009.
46. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. Diabetes Res Clin Pract. 2012; 97:359-67.
47. Koca R, Altinyazar HC, Yenidunya S et al. Psoriasiform drug eruption associated with metformin hydrochloride: a case report. Dermatol Online J. 2003; 9:11.
48. Nammour FE, Fayad NF, Peikin SR. Metformin-induced cholestatic hepatitis. Endocr Pract. 2003; 9:307-9.
49. Packer CD, Hornick TR, Augustine SA. Fatal hemolytic anemia associated with metformin: a case report. J Med Case Rep. 2008; 2:300.
50. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002; 346:393-403.
51. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. Drugs. 2015; 75(10):1071-94.
52. Balsells M, García-Patterson A, Solà I et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2015; 350:h102.
53. Zhu B, Zhang L, Fan YY et al. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ir J Med Sci. 2016; 185:371-81.
54. Spaight C, Gross J, Horsch A et al. Gestational diabetes mellitus. Endocr Dev. 2016; 31:163-78.
55. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2008; 358:47-54.

56. Andy C, Flake D, French L. Do insulin-sensitizing drugs increase ovulation rates for women with PCOS? J Fam Pract. 2005; 54:156-60.
57. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012; 142:1592-609.
58. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2004; 64:1339-58.
59. Schernthaner G. Gliclazide modified release: a critical review of pharmacodynamic, metabolic, and vasoprotective effects. Metabolism. 2003; 52(8 Suppl 1):29-34.
60. Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 89:126-33.
61. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest. 2004; 34:535-42.
62. Korytkowski MT. Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on glimepiride. Pharmacotherapy. 2004; 24:606-20.
63. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004; 351:1106-8.
64. Einhorn D, Aroda VR, Henry RR. Glitazones and the management of insulin resistance: what they do and how might they be used. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004; 33:595-616.
65. Bell DS. Type 2 diabetes mellitus: what is the optimal treatment regimen? Am J Med. 2004; 116(Suppl 5A):23S-9S.
66. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007; 356:2457-71.
67. Betteridge DJ. Effects of pioglitazone on lipid and lipoprotein metabolism. Diabetes Obes Metab. 2007; 9:640-7.
68. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al.; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2011; 364:1104-15.
69. Rizos CV, Elisaf MS, Mikhailidis DP et al. How safe is the use of thiazolidinediones in clinical practice? Expert Opin Drug Saf. 2009; 8:15-32.
70. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. Lancet. 2005; 366:1279-89.
71. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM et al.; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care. 2008; 31:845-51.
72. Colucciello M. Vision loss due to macular edema induced by rosiglitazone treatment of diabetes mellitus. Arch Ophthalmol. 2005; 123:1273-5.
73. Levin F, Kazim M, Smith TJ et al. Rosiglitazone-induced proptosis. Arch Ophthalmol. 2005; 123:119-21.
74. Gupta V, Kalral S. Choosing a gliptin. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15:298-308.
75. Chen XW, He ZX, Zhou ZW et al. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015; 42:999-1024.
76. Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. Cleve Clin J Med. 2009; 76(Suppl 5):S28-38.
77. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2010; 70:2089-112.
78. Vilar L, Gusmão A, Albuquerque JL et al. Effectiveness of adding vildagliptin to the treatment of diabetic patients nonresponsive to the combination of metformin and a sulphonylurea. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:260-5.
79. Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. Expert Opin Drug Saf. 2015; 14:505-24.
80. Son JW, Kim S. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a tale of three studies. Diabetes Metab J. 2015; 39:373-83.
81. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2016; 211:88-95.
82. Thomsen RW, Pedersen L, Møller N et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. Diabetes Care. 2015; 38:1089-98.
83. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2003; 59:37-42.
84. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2005; 28:154-63.
85. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003; 290:486-94.
86. Peter S. Acarbose and idiopathic reactive hypoglycemia. Horm Res. 2003; 60:166-7.
87. Yamada M, Ohrui T, Asada M et al. Acarbose attenuates hypoglycemia from dumping syndrome in an elderly man with gastrectomy. J Am Geriatr Soc. 2005; 53:358-9.
88. Davidson JA, Kuritzky L. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and their mechanism for improving glycemia in patients with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2014; 126:33-48.
89. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015; 75:33-59.
90. Lajara R. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Pharmacother. 2014; 15:2565-85.
91. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH et al. Dapagliflozin, metformin XR, orboth: initialpharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2012; 66:446-56.
92. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. Curr Med Res Opin. 2014; 30:163-75.
93. Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N et al. Oral semaglutide: A review of the first oral glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Diabetes Technol Therap. 2020; 22:10-18.
94. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, andmortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:2117-28.
95. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 380:347-57.
96. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:644-57.
97. Wu JHY, Foote C, Blomster J et al. Effects of sodium-glucose cotrans-porter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4:411-9.
98. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019; 380:2295-2306.
99. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Evaluation of bone mineral density and bone mineral biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:157-66.
100. Scheen AJ. Expert Opin Drug Saf. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. 2019; 18:295-311.
101. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care. 2015; 38:1687-93.
102. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006; 368:1696-705.
103. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab. 2016; 18:317-32.
104. Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: review and place in therapy for adults with type 2 diabetes. Can J Diabetes. 2019; 43:136-45.
105. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20:133-41.
106. Sisson EM. Liraglutide: clinical pharmacology and considerations for therapy. Pharmacotherapy. 2011; 31:896-911.
107. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met1TZD). Diabetes Care. 2009; 32:1224-30.
108. Varanasi A, Patel P, Makdissi A. Clinical use of liraglutide in type 2 diabetes, and its effects on cardiovascular risk factors. Endocr Pract. 2012; 18:140-5.

109. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016 Jun 13. [Epub ahead of print.]
110. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: a new option for the treatment of obesity. Pharmacotherapy. 2015; 35:926-34.
111. Armstrong MJ, Barton D, Gaunt P et al.; LEAN trial team. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. BMJ Open. 2013; 3:e003995.
112. Jendle J, Grunberger G, Blevins T et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32:776-90.
113. Povedano ST, Dungan KM, Forst T et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014; 384:1349-57.
114. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlledtrial. Lancet. 2019; 394:121-30.
115. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:1834-44.
116. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. Lancet. 2018; 392:637-49.
117. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20:133-41.
118. Pratley R, Amod A, Hoff ST et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): A Randomised, double-blind, phase 3ª Trial. Lancet. 2019; 394:39-50.
119. Husain M, Brikenfeld AL, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019; 381:841-51.
120. Monami M, Dicembrini I, Nardini C et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:269-75.
121. Leahy JL. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012; 41:119-44.
122. Donner T, Muñoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1405-13.
123. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012; 41:57-87.
124. Sharma AK, Taneja G, Kumar A et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. Life Sci. 2019; 219:90-9.
125. Arnolds S, Rave K, Hövelmann U et al. Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010; 118:662-4.
126. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. Ann Pharmacother. 2015; 49:99-106.
127. Goykhman S, Drincic A, Desmangles JC et al. Insulin Glargine: a review 8 years after its introduction. Expert Opin Pharmacother. 2009; 10:705-18.
128. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia. 2006; 49:442-51.
129. Clements JN, Bello L. Insulin glargine 300 units/ml: a new basal insulin product for diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm. 2016; 73:359-66.
130. Blair HA, Keating GM. Insulin Glargine 300 U/ml: a review in diabetes mellitus. Drugs. 2016; 76:363-74.
131. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X et al. New insulin glargine 300 U/mℓ versus glargine 100 U/mℓ in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). Diabetes Obes Metab. 2016; 18:366-74.
132. Kurtzhals P. Pharmacology of insulin detemir. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36(Suppl 1):14-20.
133. Morales J. Defining the role of insulin detemir in basal insulin therapy. Drugs. 2007; 67:2557-84.
134. Pettus J, Santos Cavaiola T, Tamborlane WV et al. The past, present, and future of basal insulins. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32:478-96.
135. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of Degludec versus Glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:723-32.
136. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More Similarities than differences testing insulin Glargine 300 units/ml versus insulin Degludec 100 units/ml in insulin-naive type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. Diabetes Care. 2018; 41:2147-54.
137. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H et al. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin Lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002; 25:883-8.
138. Niskanen L, Jensen LE, Rastam J et al. Randomized, multinational, open-label, 2-period, crossover comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin lispro 25 and pen devices in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2004; 26:531-40.
139. Brain JD, Amin N, Stewart J et al. Effects of inhaled Technosphere Insulin (TI) on the pulmonary function of patients with T1D and T2D. Insulin. 2016; 1:4.
140. Kaneko S, Chow F, Choi DS et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. Diabetes Res Clin Pract. 2015; 107:139-47.
141. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J et al. Contribution of Liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). Diabetes Care. 2014; 37:2926-33.
142. Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR et al. Efficacy and safety of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine, versus insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: the LixiLan Proof-of-Concept Randomized Trial. Diabetes Care. 2016; 39:1579-86.
143. Moreira RO, Cobas R and Coelho RCLA. Combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist: is this the end of basal insulin alone in the treatment of type 2 diabetes? Diabetol Metab Syndr. 2018; 10:26-35.
144. Bruce W, Bode BW, McGill JB et al. Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial. Diabetes Care. 2015; 38:2266-73.
145. Seaquist ER, Blonde L, McGill JB et al. Hypoglycaemia is reduced with use of inhaled Technosphere Insulin relative to insulin aspart in type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 2020 May;37(5):752-9.
146. Singh-Franco D, Perez A, Harrington C. The effect of pramlintide acetate on glycemic control and weight in patients with type 2 diabetes mellitus and in obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2011; 13:169-80.
147. Hinshaw L, Schiavon M, Dadlani V et al. Effect of pramlintide on postprandial glucose fluxes in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:1954-62.
148. Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. Nat Commun. 2015; 6:7629.
149. Brunetti L, Campbell RK. Clinical efficacy of colesevelam in type 2 diabetes mellitus. J Pharm Pract. 2011; 24:417-25.
150. Sando KR, Taylor J. Bromocriptine: its place in type 2 diabetes Tx. J Fam Pract. 2011; 60:E1-5.
151. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A et al. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. Kidney Int. 2015; 87:308-22.
152. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Clin Pharmacokinet. 2015; 54:1-21.
153. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM et al. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Postgrad Med. 2019; 131:31-42.
154. Davidson JA. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence Postgrad Med. 2019; 131:251-60.
155. Akshintala D, Chugh R, Amer F et al. Nonalcoholic fatty liver disease: the overlooked complication of type 2 diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2019 Jul 9.
156. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. World J Hepatol. 2015; 7:1652-9.
157. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Liver Int. 2016; 36:936-48.
158. Pratley RE, Gilbert M. Clinical management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2012; 124:133-43.
159. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes – 2020. Older adults. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl 1):S152-62.
160. Patti AM, Giglio RV, Pafili K et al. Pharmacotherapy for gestational diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2018; 19:1407-14.
161. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl. 1):S163-82.

162. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U et al. Liraglutide in children and adolescents withtype 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 381:637-46.
163. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes. Lancet. 2012; 379:2300-11.
164. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. N Engl J Med. 2017; 376:641-51.
165. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Obes Surg. 2017; 27:2-21.

59

Diabetes Melito Tipo 2 no Idoso

Icaro Sampaio Inácio • Patrícia Sampaio Gadelha • Luciano Albuquerque • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

A prevalência do diabetes melito tipo 2 (DM2) entre idosos vem crescendo gradualmente, acompanhando o aumento da expectativa de vida. Atualmente, nos EUA, aproximadamente um quarto das pessoas com 65 anos ou mais tem DM2 e metade tem pré-diabetes.[1,2] No Brasil, cerca de 20% dos indivíduos nesse grupo etário têm DM2.[3] Os idosos com diabetes apresentam taxas mais altas de morte prematura, incapacidade funcional, perda muscular acelerada e doenças coexistentes, como hipertensão, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) quando comparados aos não diabéticos (Figura 59.1). A prevalência dessas complicações tende a aumentar com o progredir da idade (Figura 59.2).[1,2,4]

De forma semelhante ao que é preconizado para a população jovem diabética, os objetivos do tratamento do diabetes nos idosos incluem o controle da hiperglicemia e dos fatores de risco. No entanto, a população geriátrica tem uma estrutura heterogênea, de modo que as comorbidades e limitações funcionais dos indivíduos devem ser levadas em consideração para estabelecer metas de tratamento. Portanto, o tratamento deve ser individualizado.[5]

FISIOPATOLOGIA

Os idosos têm alto risco de desenvolver DM2 devido aos efeitos combinados de influências genéticas, estilo de vida e envelhecimento. Esses fatores contribuem para a hiperglicemia através de efeitos na capacidade secretória de insulina das células β e na sensibilidade do tecido à insulina (Figura 59.3).[6]

Declínios consistentes na função das células β e na secreção de insulina são características do envelhecimento em roedores e humanos.[7] A exposição crônica à hiperglicemia, por sua vez, pode piorar a resistência à insulina e prejudicar ainda mais a função das células β pancreáticas. A lipotoxicidade resultante da exposição prolongada a produtos da lipólise também pode contribuir para esse ciclo vicioso, assim como a obesidade visceral.[8,9]

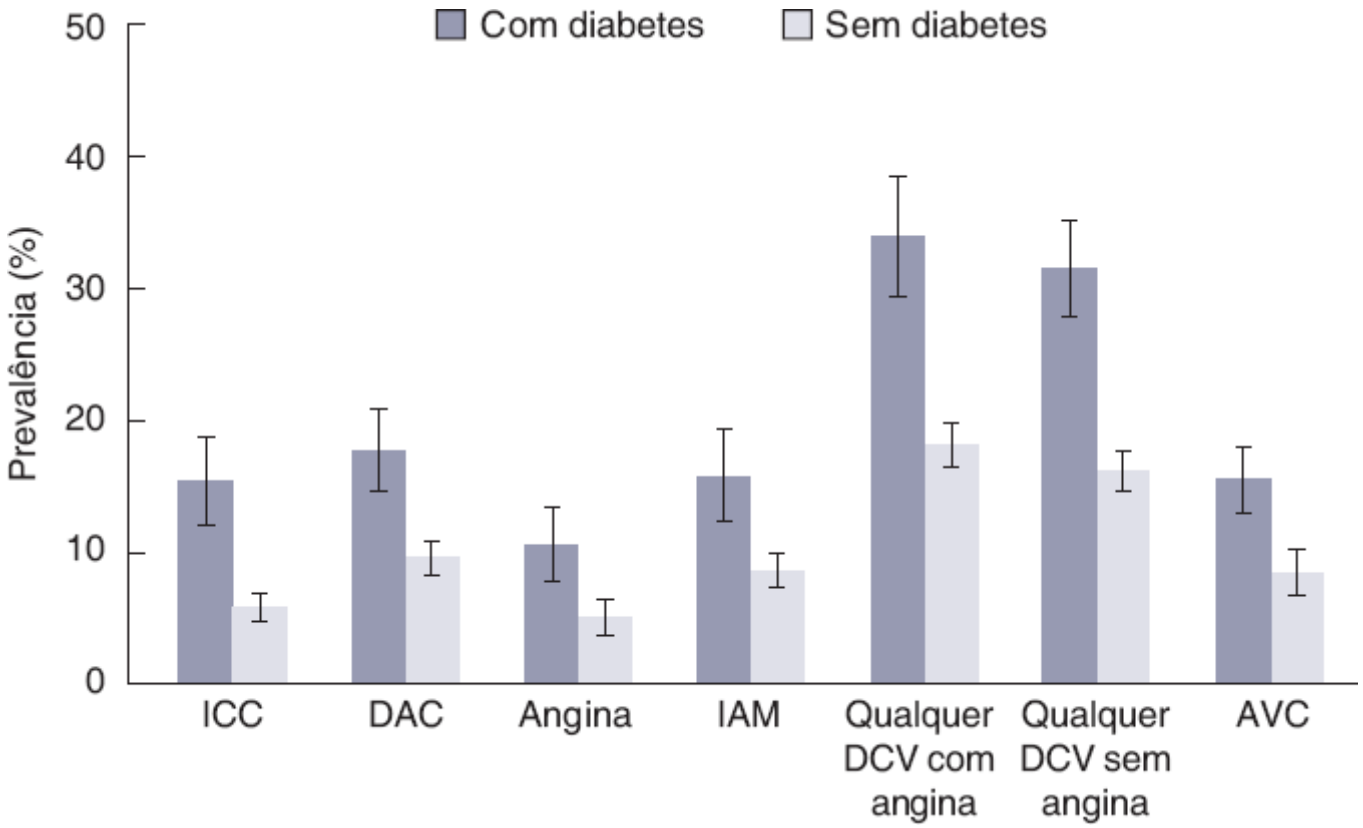


Figura 59.1 Complicações cardiovasculares em adultos nos EUA (2007-2010) com idade ≥ 65 anos foram mais frequentes na população diabética. ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; DCV: doença cardiovascular; AVC: acidente vascular cerebral. (Adaptada de LeRoith et al., 2019.)[2]

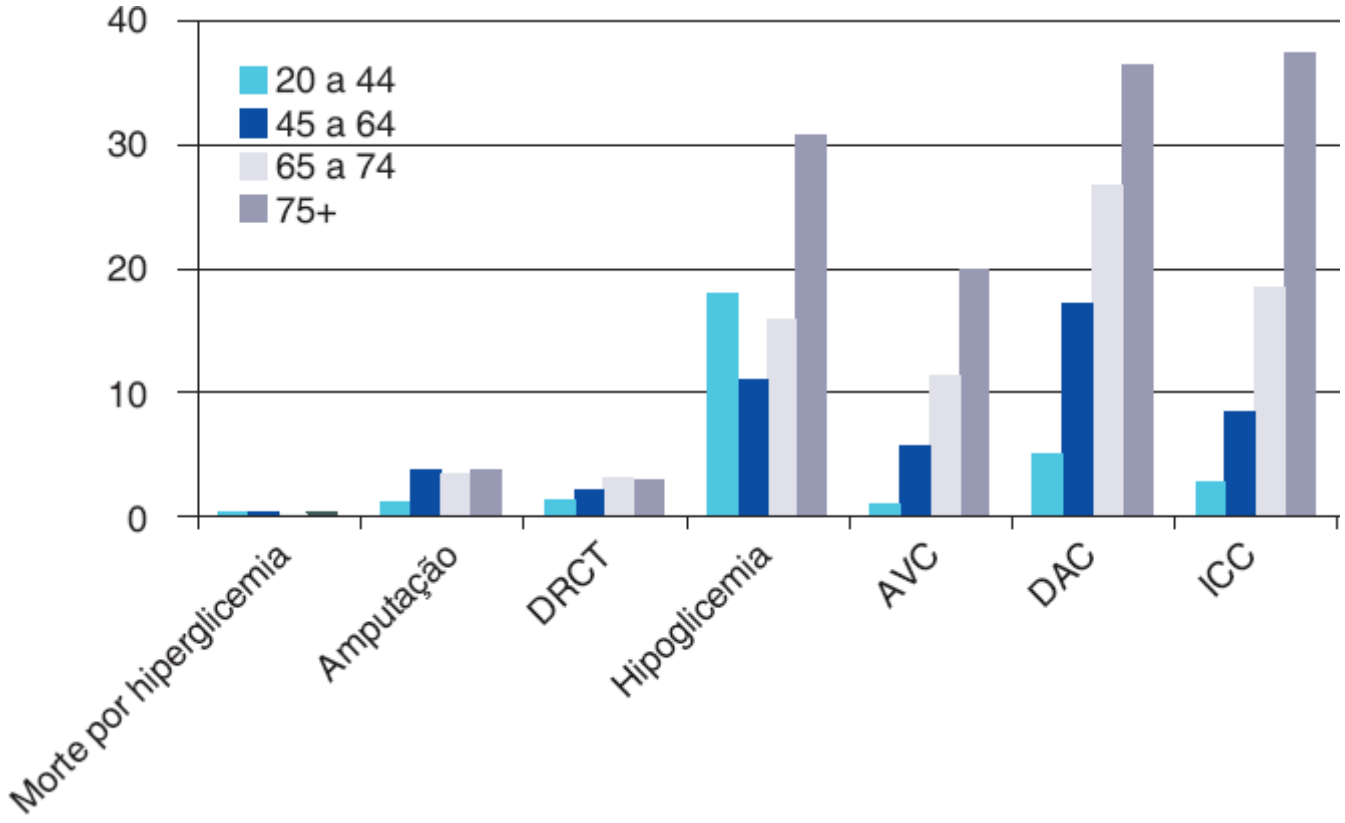


Figura 59.2 Incidência (por 1.000) das principais complicações do diabetes, de acordo com a idade, entre adultos com diabetes. Notar que as complicações cardiovasculares são mais frequentes na população com idade ≥ 65 anos. DRCT: doença renal crônica terminal; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva. (Adaptada de LeRoith et al., 2019.)[2]

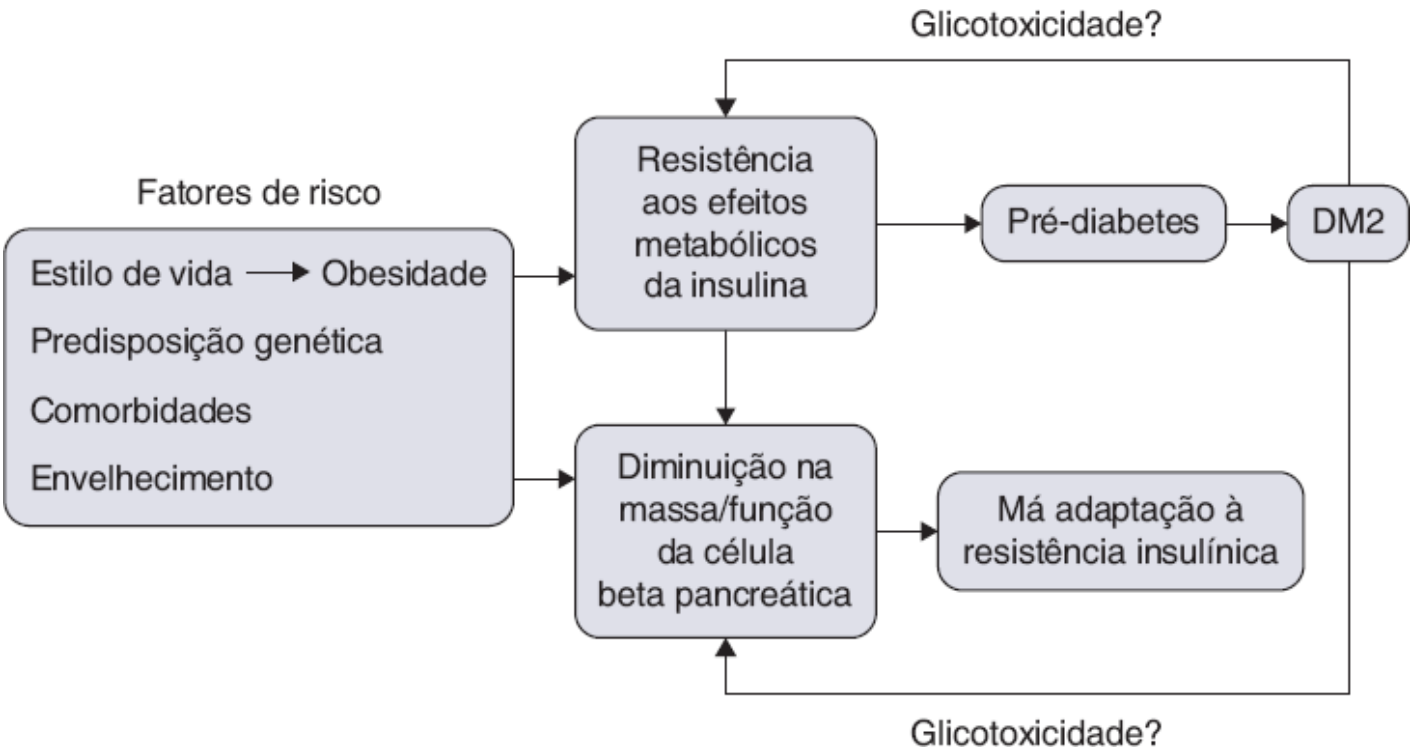


Figura 59.3 Modelo para os mecanismos envolvidos na patogênese do diabetes melito tipo 2 (DM2) no idoso. (Adaptada de LeRoith et al., 2019.)[2]

METAS TERAPÊUTICAS

Ao estabelecer as estratégias e metas de tratamento para a população geriátrica, é fundamental considerar os aspectos que diferenciam essa população das demais faixas etárias. Deve-se ter em mente a expectativa de vida do paciente em questão, as comorbidades associadas, a presença ou não de polifarmácia, a capacidade de autocuidado, o apoio social e a estrutura familiar, além do custo das medicações antidiabéticas, bem como o risco associado a uma eventual hipoglicemia.

AVALIAÇÃO DO ESTADO GLOBAL DE SAÚDE

Pacientes idosos com diabetes necessitam de avaliação criteriosa quanto à presença de várias síndromes geriátricas comuns (Quadro 59.1). Essas condições podem afetar as habilidades de automanejo do diabetes e a qualidade de vida, se deixadas sem tratamento.[4,10]

Quadro 59.1 Condições geriátricas comuns em idosos diabéticos.

- Sarcopenia
- Depressão
- Comprometimento cognitivo
- Polifarmácia
- Tendência a quedas
- Incontinência urinária

Adaptado de American Diabetes Association, 2020;[4] Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.[10]

Comprometimento cognitivo

Os idosos com diabetes apresentam maior risco de declínio cognitivo que, muitas vezes, pode passar despercebido.[11] Uma metanálise incluindo mais de um milhão de pessoas demonstrou um risco relativo (RR) geral para demência (doença de Alzheimer e demência vascular) em pessoas com diabetes de 1,73 (intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 1,65 a 1,82) em comparação com indivíduos não diabéticos.[12]

O declínio cognitivo tem sido associado ao aumento do risco de hipoglicemia e, inversamente, a hipoglicemia grave tem sido associada ao aumento do risco de demência. Portanto, é importante rastrear rotineiramente os idosos quanto a comprometimento cognitivo e discutir os achados com os pacientes e seus cuidadores.[13]

Sarcopenia

Sarcopenia é uma perda de massa muscular relacionada com a idade que se encontra acelerada na presença de diabetes. Tal condição indica que o paciente apresenta maior probabilidade de exigir cuidados no futuro, além de apresentar risco aumentado de quedas e fraturas que podem encurtar a expectativa de vida saudável. A presença da sarcopenia impõe uma modificação do estilo de vida, sendo fundamental incluir exercício físico contrarresistência (musculação), bem como dieta prescrita por nutricionista com um aporte proteico maior que o habitual.[10,14]

Polifarmácia

A terapia medicamentosa múltipla tornou-se o padrão de atendimento no tratamento de doenças crônicas. Quanto ao tratamento do DM2, antes da aprovação da metformina nos EUA em 1995, apenas insulina e sulfonilureias estavam disponíveis. Agora, múltiplas classes de agentes orais, análogos de insulina e agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) de uso subcutâneo aumentam as oportunidades para o sucesso no tratamento, bem como o potencial para polifarmácia.[15]

Os regimes de medicamentos dos pacientes precisam de revisão e avaliação para garantir que medicamentos desnecessários e redundantes sejam descontinuados. Pacientes e os profissionais precisam discutir ativa e regularmente os objetivos da terapia e abordar preocupações sobre adesão, custo, efeitos colaterais e outros assuntos de importância na realização de um plano terapêutico individualizado e realista.[2,5]

RISCO DE HIPOGLICEMIA

Os idosos com diabetes são especialmente vulneráveis à hipoglicemia, uma vez que apresentam um número desproporcionalmente alto de complicações clínicas e comorbidades. Além disso, em caso de hipoglicemia, a capacidade de glicogenólise pode ser insuficiente, com consequente maior dificuldade de recuperação dela e maior potencial para eventos graves hipoglicêmicos (com necessidade de auxílio de terceiros ou mesmo manifestações neurológicas graves como convulsão e coma).[2] Portanto, no manejo do DM2, deve-se ter um cuidado especial na prevenção de hipoglicemia, particularmente as hipoglicemias graves que implicam risco aumentado de arritmias cardíacas, hipertensão arterial, eventos macro e microvasculares, bem como mortalidade cardiovascular e por todas as causas.[2,16,17]

A American Diabetes Association (ADA) propõe uma abordagem individualizada para o estabelecimento de metas glicêmicas na população geriátrica. Idosos saudáveis, com poucas doenças crônicas coexistentes, função cognitiva intacta e bom *status* funcional devem ter metas glicêmicas mais baixas. Em contraste, aqueles com várias doenças crônicas coexistentes, comprometimento cognitivo ou dependência funcional, devem ter metas menos rigorosas (Quadro 59.2).[4]

A última diretriz da Endocrine Society, publicada em 2019, sugere metas baseadas em uma avaliação global de saúde, categorizando os pacientes em boa saúde (Grupo 1), saúde intermediária (Grupo 2) e saúde debilitada (Grupo 3).[2] Para os pacientes do Grupo 2, seriam aceitáveis glicemias de jejum de até 150 mg/dℓ, e para aqueles do Grupo 3, valores de até 180 mg/dℓ poderiam ser tolerados. No caso dos pacientes do Grupo 1, as metas são semelhantes àquelas dos pacientes jovens, sendo aceitável uma glicemia de jejum de até 130 mg/dℓ (Quadro 59.3).[2]

Quadro 59.2 Definição das metas de tratamento para idosos com diabetes melito tipo 2 de acordo com as condições de saúde.

Condições de saúde do paciente	HbA1c (%)	Glicemia de jejum ou pré-prandial (mg/dℓ)	Glicemia ao deitar (mg/dℓ)
Grupo 1 Poucas doenças crônicas coexistentes, *status* cognitivo e funcional intactos	< 7,5	90 a 130	90 a 150

Grupo 2 Várias doenças crônicas coexistentes, ou prejuízo de 2+ AIVD, ou comprometimento cognitivo leve a moderado	< 8,0	90 a 150	100 a 180
Grupo 3 Doenças crônicas em estágio terminal, ou dependência para 2+ AVD, ou comprometimento cognitivo moderado a grave	< 8,5	110 a 200	110 a 200

HbA_{1c}: hemoglobina glicada; AIVD: atividades instrumentais da vida diária; AVD: atividades da vida diária. Adaptado de American Diabetes Association, 2020.[4]

TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA

Modificações do estilo de vida

■ *Dieta*

Os planos de nutrição para pacientes com diabetes geralmente são dietas saudáveis individualizadas com base em preferências e objetivos de tratamento. As diretrizes alimentares recomendam um aumento na ingestão de fibras (25 a 35 g/dia).[18] Escolher legumes, grãos integrais e cereais matinais ricos em fibras é a melhor maneira de aumentar o consumo de fibras, embora o aumento da fibra deva ser evitado nos casos de esvaziamento gástrico tardio (gastroparesia). Além disso, atender às recomendações de ingestão de líquidos é importante para prevenir constipação intestinal e impactação fecal em idosos.[2]

Em pacientes com 65 anos de idade ou mais, com diabetes e fragilidade, a diretriz da Endocrine Society sugere o uso de dietas ricas em proteínas (1,2 a 1,5 g/kg/dia) e energia para prevenir a desnutrição e a perda de peso.[2] Para os idosos sarcopênicos ou caquéticos, os *experts* têm proposto uma ingestão diária de pelo menos 1,5 g/kg/dia (15 a 20% da ingestão calórica total).[19] O uso de suplementos proteicos pode eventualmente ser considerado. No entanto, os estudos sobre nutrientes específicos (p. ex., suplementos proteicos, aminoácidos de cadeia ramificada e creatina) não têm mostrado benefícios consistentes.[20] Nos pacientes com sarcopenia, é recomendável a suplementação de vitamina D3 para manter os níveis de 25-OH vitamina D > 30 mg/dℓ.[21]

■ *Atividade física*

A prescrição de atividades físicas deve ser guiada pelas condições gerais do paciente: condicionamento físico, preferências, habilidades e limitações, como osteoartroses, artrites, tremores, sequelas de AVC, DAC etc. Por outro lado, é preciso evitar subestimar a capacidade do idoso de modificação de hábitos.[10]

Aos indivíduos funcionalmente independentes deve ser oferecida uma atividade aeróbica moderada de pelo menos 30 minutos, 5 dias por semana. Pacientes com alto risco de queda devem ser direcionados à fisioterapia para exercícios de equilíbrio e fortalecimento muscular antes do treino.[3]

Quadro 59.3 Medicações usadas para tratar a hiperglicemia em idosos com doença renal crônica (DRC) ou doença cardiovascular aterosclerótica (DCVa).

Classe de medicação	Uso em idosos sem DRC ou DCVa	Uso em idosos com DRC (estágios 3 a 5)	Uso em idosos com DCVa
Insulina	• Pode causar hipoglicemia	• Redução do *clearance* renal;	• Pode agravar retenção de líquidos

		ajustes de doses podem ser necessários • Risco aumentado de hipoglicemia	quando usada com as glitazonas • Devem-se evitar hipoglicemias pelo potencial risco de arritmias, HAS e AVC
Metformina	• Iniciar com 500 mg (dose máxima de 2 g/dia); para idosos frágeis, uma dose máxima de 1 g/dia pode ser preferível • Não causa hipoglicemia • Pode causar intolerância gastrintestinal • Pode causar deficiência de vitamina B12 (fazer dosagens anuais)	• Reduzir dose para 1.000 mg/dia em caso de eTFG entre 30 e 45 ml/min; não iniciar se eTFG < 45 mℓ/min; suspender se eTGF < 30 mℓ/min • Suspender também diante de risco de lesão renal aguda (contrastes radiológicos, hipotensão, sepse, choque, hipoxia)	• Pode ser benéfica em pacientes com DAC; evitar em casos de IC grave (maior risco de acidose láctica)
Sulfonilureias	• Podem causar hipoglicemia e ganho de peso • Risco de hipoglicemia em ordem decrescente: gliclazida MR < glimepirida < glipizida < glibenclamida • Evitar glibenclamida	• Glibenclamida: não usar se eTFG < 60 mℓ/min • Gliclazida MR e glimepirida: evitar se eTFG < 30 mℓ/min • Glipizida: usar com cautela se eTFG < 30 mℓ/min	• Hipoglicemias graves causam arritmias e HAS, além de aumentar a ocorrência de eventos cardiovasculares e a mortalidade cardiovascular
Glitazonas	• Não causam hipoglicemia • Aumentam o risco de fraturas • Podem causar ganho de peso • Causam retenção hídrica, podendo exacerbar ou desencadear IC • Dose recomendada: 15 a 30 mg/dia	• Maior risco de retenção hídrica e IC, se houver DRC • Sem necessidade de ajustes de dose na DRC	• Pioglitazona (PGZ) reduz a mortalidade por DCVa • Em contrapartida, causa retenção hídrica, podendo exacerbar ou desencadear IC • PGZ contraindicada se houver IC
Inibidores da DPP-4			

	• Dose usual: vildagliptina (50 mg, 2 vezes/dia); sitagliptina (100 mg, 1 vez/dia); saxaglitpina (5 mg/dia); linaglitpina (5 mg/dia); alogliptina, (25 mg/dia) • Bem tolerados • Não causam hipoglicemia	• Necessários ajustes de doses (exceto com linagliptina [5 mg/dia]) • Vildagliptina: ◦ eTFG: > 50 mℓ/min: 100 mg/dia ◦ eTFG: 30 a 50 mℓ/min*:* 50 mg/dia ◦ eTFG: < 30 mℓ/min: 25 mg/dia • Sitagliptina: ◦ eTFG: > 50 mℓ/min: 100 mg/dia ◦ eTFG: 30 a 50 mℓ/min: 50 mg/dia ◦ eTFG: < 30 mℓ/min: 25 mg/dia • Saxagliptina: ◦ eTFG: > 50 mℓ/min: 2,5 ou 5 mg/dia • Alogliptina: ◦ eTFG: > 60 mℓ/min: 25 mg/dia ◦ eTFG: 30 a 60 mℓ/min: 12,5 mg/dia ◦ eTFG: < 30 mℓ/min: 6,25 mg/dia	• Risco aumentado de hospitalização por IC foi relatado em usuários de saxagliptina
Inibidores do SGLT2	• Dose usual: dapagliflozina (10 mg/dia); canagliflozina (100 mg); empagliflozina (25 mg/dia) 1 vez/dia • Bem tolerados • Não causam hipoglicemia • Empagliflozina, canagliflozina e vildagliptina podem reduzir eventos	• Canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina: evitar o uso se eTFG < 45 mℓ/min • Canagliflozina a dapagliflozina podem causar lesão renal aguda	• Reduzem MACE e IC • Devem ser prescritos em indivíduos com IC ou DCVa estabelecida

	cardiovasculares e a progressão de doença renal do diabetes • Efeitos adversos de depleção de volume mais comuns em idosos; o mesmo para infecções fúngicas genitais • Riscos aumentados de amputações em pés e fraturas foram relatados apenas com a canagliflozina • Raramente causam cetoacidose diabética	• Podem reduzir progressão da DRD	
Agonistas do receptor de GLP-1	• Particularmente indicados se houver obesidade ou não controle adequado da glicemia com 3 ADO • Doses usuais: liraglutida (1,2 a 1,8 mg/dia); dulaglutida (1,5 mg, 1 vez/semana); semaglutida (0,25 a 1 mg, 1 vez/semana); exenatida (5 mg, 2 vezes/dia); lixisenatida (20 mg/dia) • Não causam hipoglicemia • EA-GI são frequentes	• Exenatida: eTFG < 30 mℓ/min: evitar uso • Lixisenatida: evitar se eTFG < 15 mℓ/min • Liraglutida, dulaglutida, semaglutida: sem necessidade de ajuste de dose • EA-GI podem ser mais prevalentes se houver DRC	• Liraglutida, semaglutida e dulaglutida reduzem MACE

HAS; hipertensão arterial sistêmica; AVC: acidente vascular cerebral; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; DAC: doença arterial coronariana; IC: insuficiência cardíaca; MACE: eventos adversos cardiovasculares maiores; DRD: doença renal do diabetes; ADO: agentes antidiabéticos orais; EA-GI: efeitos adversos gastrintestinais.

Tratamento medicamentoso

As estratégias de manejo glicêmico devem ser ajustadas para as necessidades individuais dos pacientes com mais de 65 anos de idade. Fatores específicos em relação a certas classes de medicamentos são particularmente importantes para idosos com diabetes, principalmente aqueles com doença renal crônica e cardiopatias.

■ *Agentes antidiabéticos orais*

Metformina

A metformina é recomendada como tratamento inicial de idosos com DM2, sempre associada às mudanças do estilo de vida. Além de ser altamente eficaz na redução da glicemia, pode reduzir eventos cardiovasculares e não causa hipoglicemia ou ganho de peso.[2,22,23]

Apesar dos benefícios, metformina não deve ser iniciada em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 45 mℓ/min e deve ser suspensa se a TFGe cair abaixo de < 30 mℓ/min, devido ao maior risco de acidose láctica. Pela mesma razão, metformina deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, metformina pode causar efeitos colaterais gastrintestinais e redução no apetite, o que pode ser problemático para pacientes idosos, sobretudo aqueles com a saúde debilitada (Grupo 3).[4,23]

A metformina deve ser administrada inicialmente na dose de 500 a 850 mg, 1 vez/dia, preferencialmente após o jantar. Esta dose pode ser aumentada, se necessário, a cada 15 a 30 dias até se atingir a meta desejada de glicemia ou a dose máxima de 2.550 mg/dia (divididos em 2 a 3 doses diárias). Doses > 2.000 mg/dia habitualmente não trazem benefícios adicionais e, sobretudo, para pacientes frágeis (Grupo 3), uma dose máxima de 1.000 a 1.500 mg/dia pode ser desejável.[10,22]

Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (gliptinas)

Os inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) são uma opção de tratamento bastante atraente para idosos diabéticos, uma vez que podem ser administrados em dose única diária, são bem tolerados, têm baixo risco de hipoglicemia e apresentam efeito neutro no peso.[23] Os representantes dessa classe disponíveis para uso clínico são alogliptina (25 mg, 1 vez/dia), sitagliptina (100 mg, 1 vez/dia), vildagliptina (50 mg, 2 vezes/dia), saxagliptina (5 mg, 1 vez/dia) e linagliptina (5 mg, 1 vez/dia).[23,24]

Sulfonilureias

As sulfonilureias devem ser utilizadas com cautela em pacientes idosos, pois estão fortemente associadas à hipoglicemia. Se utilizadas, deve-se dar preferência à gliclazida de liberação modificada (MR) que é bem tolerada e causa menos hipoglicemia que as demais sulfonilureias. Se possível, deve-se usar dose máxima de 60 mg/dia. Uma alternativa à gliclazida MR é a glimepirida, na dose de 1 a 4 mg/dia. Deve-se evitar a glibenclamida pelo risco excessivo de hipoglicemia. Tal risco aumenta principalmente em pacientes com hipoglicemia. O risco de hipoglicemia aumenta principalmente em pacientes com insuficiência renal, idade acima de 75 anos, pacientes com demência, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e diabetes de longa duração.[25,26]

Tiazolidinedionas (glitazonas)

A pioglitazona (PGZ) é única representante desta classe atualmente comercializada. Embora não cause hipoglicemia, ela deve ser administrada com cautela em idosos, uma vez que favorece a retenção de líquidos e pode agravar ou precipitar insuficiência cardíaca. Está também associada a ganho de peso e, mais raramente, edema macular. Também implica aumento de fraturas em mulheres na pós-menopausa, particularmente em úmero, mãos e pés. Portanto, seu uso deve ser evitado naqueles pacientes que estejam em risco de desenvolver ou tenham insuficiência cardíaca congestiva, osteoporose, quedas frequentes/fraturas e edema macular.[24,27,28]

PGZ pode ser uma alternativa para idosos nos quais o uso de metformina, inibidores da DPP-4 ou sulfonilureias estiver contraindicado ou não for bem tolerado. No paciente idoso, deve-se iniciar com 15 mg/dia, ajustando a dose até 30 mg/dia, se necessário.[10]

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (gliflozinas)

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) – dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina – reduzem a HbA_{1c} em 0,8%, podem reduzir o peso e não causam hipoglicemia. Em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou alto risco cardiovascular, esses agentes mostraram ser capazes de reduzir a mortalidade cardiovascular.[28-30] Também foi definido que as gliflozinas são benéficas para pacientes com insuficiência cardíaca e naqueles com a doença renal do diabetes.[29-31] Assim, são fármacos considerados de escolha para prevenção secundária de eventos cardiovasculares, associados à metformina.

As gliflozinas causam elevação no volume urinário e aumentam o risco de infecções urogenitais por *Candida*, sobretudo em idosos. No *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS), a canagliflozina associou-se a maior risco de amputações de membros inferiores em relação ao placebo. Risco aumentado de fraturas foi também relatado com a canagliflozina.[29] Por isso, tem sido recomendado que, em idosos ou naqueles com eTFG < 60 mℓ/min, a dose máxima da canagliflozina seja de 100 mg/dia. Casos muito raros de cetoacidose diabética foram relatados em pacientes com DM2 em uso de gliflozinas, incluindo pacientes com idade superior a 65 anos.[4,32] É importante ressaltar

que, pelo seu efeito glicosúrico, ocorre uma consequente diurese osmótica, o que pode favorecer a hipovolemia e a hipotensão postural. Esta última pode levar a quedas principalmente em idosos mais frágeis.[2,24]As gliflozinas não devem ser administradas a indivíduos com TFGe < 45 mℓ/min (devido ao menor efeito glicosúrico e, consequentemente, à menor redução da glicemia), situação relativamente frequente em idosos com diabetes.[15,28] Devido ao aparente melhor perfil de segurança da dapagliflozina e empagliflozina, atualmente, a maioria dos endocrinologistas têm dado preferência a esses dois fármacos.

■ *Agentes antidiabéticos injetáveis*

Agonistas do receptor de GLP-1

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) estão particularmente indicados quando há obesidade ou diante da falta de controle glicêmico adequado, a despeito do uso de três agentes antidiabéticos orais.[2,5]

Os GLP-1RA têm mecanismo de ação bastante abrangente. De fato, eles aumentam a liberação da insulina, diminuem a secreção de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico, suprimem o apetite e aumentam a saciedade. Além disso, reduzem o risco de eventos cardiovasculares e apenas raramente causam hipoglicemia.[2,28] Náuseas são um efeito colateral comum (devido ao retardo no esvaziamento gástrico) que pode durar algumas semanas. Vômitos e diarreia também podem ocorrer. Esses efeitos gastrintestinais podem ser uma limitação importante para o uso dos GLP-1RA em idosos. Outras características negativas são a via de administração subcutânea e o alto custo do tratamento.[33-35] A perda de peso causada por essa classe de hipoglicemiantes pode também ser um fator limitante para idosos desnutridos, mas, em contrapartida, pode ser uma boa opção para os obesos.[5,10]

Em pacientes com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, foi evidenciado benefício com liraglutida, semaglutida, dulaglutida e albiglutida na prevenção de novos eventos maiores (AVC não fatal, infarto agudo do miocárdio não fatal ou morte cardiovascular).[33-35] A inicial preocupação com um risco aumentado de pancreatite não foi comprovada em estudos subsequentes.[36] Dentre os diversos representantes dessa classe de medicamentos disponíveis no Brasil, deve-se dar preferência a dulaglutida, liraglutida e semaglutida, por serem mais eficazes em induzir perda ponderal (em ordem crescente) e por terem confirmados benefícios cardiovasculares.[32-35]

Insulinoterapia

Em pacientes com DM2, a insulinoterapia geralmente é iniciada quando a combinação de agentes orais com GLP-1RA não fornece um controle glicêmico adequado.[36,37] Esse tratamento depende da capacidade do paciente idoso de administrar insulina por conta própria ou da assistência de um cuidador. As doses de insulina devem ser tituladas para atingir alvos glicêmicos individualizados e evitar hipoglicemias.[2,15]

Inicialmente, um análogo de insulina de ação prolongada pode ser adicionado, com ajuste de dose para manter a glicemia de jejum na faixa desejada.[37,38] As insulinas glargina U300 (300 unidades por mℓ) e degludeca são preferíveis à glargina U100 como insulina basal, uma vez que permitem menores variabilidade glicêmica e ocorrências de hipoglicemias noturnas ou graves. Também propiciam maior flexibilidade no horário de aplicação, em virtude da maior meia-vida.[37-40]

Recentemente, medicamentos contendo a combinação de doses fixas de GLP-1RA e insulina basal, como insulina degludeca e liraglutida (IDegLira) por exemplo, tornaram-se disponíveis em uma única caneta, sendo necessária apenas uma aplicação diária subcutânea. Os estudos com essa combinação relataram excelente redução na HbA_{1c} com menos hipoglicemia e menos ganho de peso, em comparação com o aumento da titulação de insulina basal isolada ou intensificação com esquema basal-*bolus*.[41]

No Quadro 59.3 estão listadas as principais medicações usadas no tratamento do DM2 em indivíduos com idade ≥ 65 anos.

AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

A HbA_{1c} continua sendo o teste mais utilizado para avaliar o controle glicêmico. No entanto, vários fatores comumente observados em idosos podem aumentar ou diminuir falsamente a HbA_{1c}. O envelhecimento em si está associado a uma elevação da mesma.[42-44]

Também é importante lembrar que a HbA_{1c} reflete a glicemia média durante um período de 90 dias. É um marcador fraco da variabilidade glicêmica ou do risco de hipoglicemia. Assim, é importante lembrar que a simples flexibilização dos

objetivos da HbA_{1c} nessa população não elimina o risco de hipoglicemia. Deve-se evitar a dependência da HbA_{1c} como único parâmetro de objetivos glicêmicos em idosos frágeis com múltiplas comorbidades.[45,46]

Quando a HbA_{1c} não for confiável, os valores da glicemia capilar serão de grande auxílio para orientar a terapia. Além deles, temos disponível um dispositivo para o monitoramento da glicemia no líquido intersticial, que permite aos pacientes a avaliação sem necessidade de puntura digital e com mais frequência (Freestyle Libre®).[47] Instalado pelo próprio paciente ou por algum cuidador, o sensor em questão funciona de forma ininterrupta por até 2 semanas, sendo trocado após esse período. Trata-se, portanto, de opção promissora para pacientes nos quais se busca menor impacto de automonitoramento, assim como pacientes com maior risco de hipoglicemia, ou em períodos de descontrole glicêmico.[10,47]

▸ Resumo

O diabetes melito, particularmente o tipo 2 (DM2), está se tornando mais prevalente na população em geral, especialmente em indivíduos com idade superior a 65 anos. A fisiopatologia da doença nesses pacientes tem a participação dos efeitos diretos do envelhecimento na regulação metabólica. Durante o manejo do DM2 no idoso, antes de se estabelecerem metas glicêmicas e uma estratégia de tratamento, devem-se considerar a saúde geral de cada paciente, a coexistência de condições clínicas, preferências pessoais, capacidade de enfrentamento e fatores que afetem a qualidade de vida. Se não houver contraindicações, a metformina é recomendada como o agente antidiabético oral inicial para idosos com DM2, sempre associada às mudanças do estilo de vida. O uso de inibidores do SGLT-2, como terapia adjuvante, deve ser sempre ser considerado em pacientes com albuminúria persistente, insuficiência cardíaca ou doença cardiovascular aterosclerótica. Quando a insulinoterapia for necessária, as insulinas basais de ação prolongada (degludeca e glargina U300) devem constituir a primeira opção, em virtude da menor incidência de hipoglicemias graves e hipoglicemias noturnas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes in America, 3rd edition, 2018. Disponível em: www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/diabetes-in-america-3rd-edition. Acesso em: 06/05/2020.
2. LeRoith D, Biessels GJ, Susan S Braithwaite SS et al. Treatment of diabetes in older adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:1520-74.
3. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri OS et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Epidemiol Serv Saúde. 2015; 24:305-14.
4. American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020; 43(Supplement 1): S152-S162.
5. Yakaryılmaz FD, Öztürk ZA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. World J Diabetes. 2017; 8:278-85.
6. Lee PG, Halter JB. The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: clinical considerations. Diabetes Care. 2017; 40:444-52.
7. Halter JB. Aging and insulin secretion. In: Masoro EJ, Austad SN, eds. Handbook of the Biology of Aging. 7th ed. Waltham, MA: Elsevier; 2011; 373-84.
8. Maedler K, Schumann DM, Schulthess F et al. Aging correlates with decreased b-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1. Diabetes. 2006; 55:2455-62.
9. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia. 2010; 53:1270-87.
10. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da SBD 2019-2020. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRE-TRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf.
11. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes–systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia. 2005; 48:2460-9.
12. Gudala K, Bansal D, Schifano F et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. J Diabetes Investig. 2013; 4:640-50.
13. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. Diabetologia. 2018; 61:1956-65.
14. Murata Y, Kadoya Y, Yamada S et al. Sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and related clinical factors. Diabetol Int. 2017; 9:136-42.
15. Austin RP. Polypharmacy as a risk factor in the treatment of type 2 diabetes. Diabet Spectrum. 2006; 19:13-6.
16. Matthew C. Riddle MC, Ambrosius WT et al. Epidemiologic relationships between A1C and All-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care. 2010; 33:983-90.
17. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010; 363:1410-8.

18. Otten JJ, Pitzi Hellwig J, Meyers J eds. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
19. Op den Kamp CM, Langen RC, Haegens A, Schols AM. Muscle atrophy in cachexia: can dietary protein tip the balance? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12:611-6.
20. Baldwin C, Spiro A, Ahern R et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2012; 104:371-85.
21. Borba VZC, Costa TL, Moreira CA et al. Mechanisms of endocrine disease: Sarcopenia in endocrine and non-endocrine disorders. Eur J Endocrinol. 2019; 180:R185-R199.
22. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care. 2012; 35:2650-64.
23. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. Clin Ther. 2011; 33:1868-82.
24. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018; 41:2669-701.
25. American Geriatrics Society 2015. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2015; 63:2227-46.
26. Holstein A, Hammer C, Hahn M et al. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. Expert Opin Drug Saf. 2010; 9:675-81.
27. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:4059-66.
28. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2015; 58:2238-46.
29. Li L, Shen JT, Bala MM et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. BMJ. 2014; 348:g2366.
30. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377: 644-57.
31. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:323-34.
32. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 380:347-57.
33. Erondu N, Desai M, Ways K et al. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. Diabetes Care. 2015; 38:1680-86.
34. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394:121-30.
35. Kristensen SL, Rørth R, Jhund OS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:776-85.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-22.
37. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patientcentered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38:140-9.
38. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2014; 311:2315-25.
39. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D et al. Comparison of insulin glargine 300 units/ml and 100 units/ml in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. Diabetes Care. 2017; 40:554-60.
40. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:723-32.
41. Freemantle N, Mamdani M, Vilsbøll T et al. Ideglira versus alternative intensification strategies in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin therapy. Diabetes Ther. 2015; 6:573-91.
42. Pani LN, Korenda L, Meigs JB et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2004. Diabetes Care. 2008; 31:1991-6.
43. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl 1):S66-S76.
44. Munshi MN, Segal AR, Slyne C et al. Shortfalls of the use of HbA1C-derived eAG in older adults with diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2015; 110:60-5.
45. Lipska KJ, Warton EM, Huang ES et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. Diabetes Care. 2013; 36:3535-42.
46. Munshi MN, Slyne C, Segal AR et al. Liberating A1C goals in older adults may not protect against the risk of hypoglycemia. J Diabetes Complications. 2017; 31:1197-9.
47. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM et al. Approach to using trend arrows in the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring systems in adults. Endocr Soc. 2018; 2:1320-37.

60

Prevenção da Doença Cardiovascular no Paciente com Diabetes Melito

Rodrigo O. Moreira • Marcello C. Bertoluci

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma das mais importantes complicações do diabetes melito (DM) tipo 2 (DM2). Pacientes com DM2 têm 2 a 4 vezes mais chances de desenvolver doença coronariana e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, e 1,5 a 3,6 vezes mais chances de morrer devido a essas complicações.[1] O DM2 é também um fator de risco maior para insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e complicações microvasculares, afetando a qualidade e a expectativa de vida. Estima-se que, em geral, o DM2 reduza essa expectativa de vida em torno de 4 a 8 anos, comparada à de indivíduos sem a doença.[2] A adequada prevenção das complicações cardiovasculares não pode ser limitada ao controle da hiperglicemia. O estudo STENO[3] mostrou que uma intervenção intensiva focada no controle de múltiplos fatores de risco pode reduzir desfechos cardiovasculares em até 50%. Desta forma, é necessária uma combinação de estratégias de combate a vários outros fatores de risco para haver eficácia na prevenção da DCV em pacientes com diabetes.

Em 2017, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) uniram-se para elaboração de um documento que abordasse a avaliação, a prevenção e o tratamento das DCV nos pacientes com DM2.[4] O documento intitulado *Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM)*[4] é a base para este capítulo, incluindo a atualização de algumas informações publicadas após a edição do mesmo.

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A primeira etapa na avaliação cardiovascular no paciente com DM é a estratificação do risco,[5] extremamente importante por definir alvos de perfil lipídico e pressão arterial, assim como a necessidade do uso de antiagregantes plaquetários.

Os pacientes com DM podem ser classificados em quatro categorias de risco com base na previsão da taxa de eventos cardiovasculares em 10 anos (risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto) (Quadro 60.1). Essa estratificação deve levar em conta *idade*, *fatores de estratificação de risco* (FER) (Quadro 60.2), *aterosclerose subclínica* (ATS) (Quadro 60.3) e *doença aterosclerótica clinicamente significativa* (DACS) (Quadro 60.4).

Os pacientes de *risco baixo* são os mais jovens, sem qualquer evidência de FER, ATS ou DACS. Os pacientes de *risco intermediário* estão em uma faixa etária acima daquela dos de baixo risco, mas não apresentam FER, ATS ou DACS. São considerados pacientes de *risco alto* aqueles que apresentam pelo menos um FER ou ATS, mas não têm eventos cardiovasculares prévios. Os de *risco muito alto* são aqueles de qualquer idade que apresentem DACS.

Quadro 60.1 Estratificação do risco cardiovascular em pacientes com diabetes melito.

Categoria de risco	Eventos em 10 anos (%)	Idade (anos)	Condição clínica associada
Baixo	< 10	Homem: < 38 Mulher: < 46	Sem outros fatores
Intermediário	10 a 20	Homem: 38 a 49 Mulher: 46 a 56	
Alto	20 a 30	Homem: > 49 Mulher: > 56	FER ou ATS
Muito alto	> 30	Qualquer idade	DACS

FER: fatores de estratificação de risco; ATS: aterosclerose subclínica; DACS: doença aterosclerótica clinicamente significativa.

Quadro 60.2 Fatores de estratificação de risco.

- Idade > 49 anos em homens e > 56 anos em mulheres
- Duração do diabetes melito superior a 10 anos*
- História familiar de doença coronariana prematura**
- Síndrome metabólica***
- Diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (com ou sem tratamento)
- Tabagismo atual****
- Taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60 ml/min/1,73 m^2
- Albuminúria acima de 30 mg/g de creatinina
- Neuropatia autonômica cardiovascular
- Retinopatia diabética

*Apenas para pacientes com diagnóstico após os 18 anos de idade. **Eventos cardiovasculares em parentes de 1º grau antes dos 55 anos de idade em homens e 65 anos de idade em mulheres. ***De acordo com o critério da International Diabetes Federation.[6] ****Último episódio de consumo há menos de 1 ano.

Quadro 60.3 Critérios para diagnóstico de aterosclerose subclínica.

- Escore de cálcio coronariano > 10 Agatston*
- Placas no eco-Doppler colorido de carótidas e vertebrais
- Angiotomografia de coronárias com placa**
- Índice tornozelo–braquial < 0,9
- Aneurisma de aorta abdominal

*Exame de escolha para reestratificação de pacientes inicialmente classificados como baixo risco ou risco intermediário. **Não deve ser solicitado rotineiramente para pacientes com diabetes melito sem sintomas cardiovasculares.

Quadro 60.4 Definição de doença aterosclerótica clinicamente significativa.

- Síndrome coronariana aguda: IAM ou angina instável
- Angina estável ou IAM prévio
- AVC isquêmico ou AIT prévio
- Revascularização de carótidas, coronárias ou membros inferiores
- Doença arterial obstrutiva periférica ou amputação de membros inferiores
- Doença aterosclerótica com obstrução acima de 50% em qualquer território vascular

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório.

Vale a pena ressaltar que a maioria dos critérios para definição dos FER são clínicos ou laboratoriais e que, na maioria das vezes, não é necessária a realização de exames de imagem para a estratificação de risco. Entretanto, a realização de exames pode ser necessária principalmente para pacientes sem qualquer FER, conforme descrito adiante neste capítulo.

INVESTIGAÇÃO DA ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA

Deverá ser sempre realizada nos pacientes de risco intermediário ou supostamente quando existir a necessidade de reestratificação do risco. Isto pode ser necessário em pacientes de risco intermediário com forte história de DCV na família.

Escore de cálcio coronariano

O exame de escolha para a investigação da ATS é o escore de cálcio coronariano (ECC), particularmente indicado nos indivíduos com risco intermediário. Vale a pena ressaltar que está sendo abordado apenas o ECC, sem o aprofundamento sobre a necessidade de realização de angiotomografia de coronária. A presença de calcificação nas coronárias é considerada um marcador de aterosclerose e importante preditor de eventos cardiovasculares em pacientes com DM. Quanto maior o ECC, maior o risco cardiovascular de um indivíduo.[7] Uma importante metanálise envolvendo 8 estudos e 6.521 pacientes com DM2 mostrou que o risco relativo de mortalidade por todas as causas e/ou eventos cardiovasculares é 5,47 vezes maior no grupo com ECC > 10 em comparação a pacientes com ECC < 10.[8] Desta forma, pacientes com DM e ECC > 10 devem ser considerados como risco alto, e pacientes com ECC < 10 podem ser considerados como risco baixo ou risco intermediário**,** dependendo da idade. Caso o ECC não esteja disponível (principalmente devido ao alto custo), as opções custo-efetivas mais viáveis são o eco-Doppler colorido das artérias carótidas e vertebrais (ECV) ou a realização do índice tornozelo–braquial (ITB). As duas ferramentas podem ser utilizadas para reestratificar pacientes de *baixo risco* ou *risco intermediário* para *alto risco*.

Eco-Doppler colorido de carótidas

Uma placa arterial de qualquer tamanho (definida como espessura da íntima média carotídea [EIMC] > 1,5 mm) é suficiente para reestratificar o paciente em *alto risco*.[9] Embora a quantificação da EIMC seja amplamente utilizada na pesquisa clínica, ela não deve ser empregada na prática clínica diária.

Índice tornozelo–braquial

O ITB é um exame de simples realização que também pode ser utilizado para a reestratificação de risco. O ITB é obtido pela medida da pressão sistólica na posição supina em ambas as artérias braquiais e nas artérias tibiais posteriores com o uso de Doppler com um sensor de 5 mHz. Em cada medida, será usado o maior valor, e o ponto de corte de < 0,9 é a referência. ITB baixo está associado a um elevado risco cardiovascular.[5]

INVESTIGAÇÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA

Isquemia miocárdica silenciosa é definida pela evidência objetiva de isquemia em um paciente sem angina e sem equivalente anginoso. Geralmente é detectada em pacientes que apresentam um teste ergométrico com alterações transitórias do segmento ST ou por cintilografia miocárdica de estresse com defeito reversível de perfusão, sem seus sintomas.

A prevalência de isquemia miocárdica silenciosa em pacientes com DM2 depende de fatores como idade, tempo de diabetes, fatores de risco, alterações no segmento ST e método utilizado para diagnóstico. Em pacientes com DM2 assintomáticos com idade entre 40 e 65 anos, sem doença coronariana conhecida, sem doença arterial (AVC ou DAOP), sem insuficiência renal, sem retinopatia proliferativa e sem hipertensão grave, o estudo transversal *Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes* (MISAD) mostrou uma prevalência de 6,4% de isquemia, confirmada por cintilografia miocárdica de estresse, em um total de 112 pacientes testados.[10] Esta prevalência é 3 vezes maior do que a encontrada em indivíduos sem DM em condições semelhantes. No outro extremo, o estudo randomizado multicêntrico *Basel Asymptomatic high-Risk Diabetics' Outcome Trial* (BARDOT) avaliou, mediante cintilografia miocárdica de estresse, 400 pacientes com DM2, também sem doença arterial coronariana (DAC) conhecida, assintomáticos, porém com alto risco cardiovascular.[11] Nestas condições, a prevalência de positividade na cintilografia foi de 22%. Em pacientes com DM2, encaminhados para avaliação cardiovascular por queixas inespecíficas, a prevalência de isquemia miocárdica detectada em cintilografia miocárdica tende a ser bem maior. Em um estudo de coorte que avaliou 1.737 pacientes com DM encaminhados para cintilografia miocárdica de estresse por motivos variados (como angina estável e dispneia), ou aparentemente assintomáticos, a cintilografia miocárdica de estresse positiva foi encontrada em 39% dos 826 assintomáticos.[12] Em relação ao prognóstico, uma parte desses pacientes (n = 1.430) foi acompanhada durante uma mediana de 2 anos para o surgimento de desfechos cardiovasculares, como IAM ou morte cardíaca. Durante o acompanhamento desses pacientes, ocorreram 98 eventos, cuja taxa anual foi de 2,2% nos assintomáticos, 3,2% nos pacientes com angina típica e 7,7% nos pacientes com dispneia em comparação com os demais grupos. O estudo mostrou a importância de se valorizarem sintomas relacionados a equivalente anginoso, especialmente a dispneia, nesses pacientes.

Apesar de a isquemia miocárdica silenciosa estar associada a um aumento de morbidade nos pacientes com DM2, evidências de que o rastreamento universal possa reduzir desfechos cardiovasculares nessa população ainda são escassas. Dois estudos randomizados não mostraram diferenças significativas entre rastrear ou não rastrear pacientes assintomáticos com cintilografia miocárdica de estresse. O estudo DIAD avaliou a eficácia em reduzir desfechos cardiovasculares do rastreamento de rotina em pacientes com DM2 assintomáticos e sem DAC conhecida.[13] O DIAD randomizou 1.123 pacientes para serem rastreados por cintilografia miocárdica de estresse ou simplesmente acompanhados. Após o acompanhamento médio de 4,8 anos, ocorreram eventos em 2,7% dos pacientes rastreados comparativamente a 3% dos não rastreados, o que não foi significativo. Em outro estudo randomizado e aberto objetivando avaliar a eficácia do rastreamento com cintilografia de estresse farmacológico ou por exercício, o DYNAMIT, foram incluídos 631 pacientes com DM2, assintomáticos, e sem doença coronariana conhecida, porém com alto risco cardiovascular.[14] Os pacientes foram randomizados para rastreamento de isquemia silenciosa ou apenas para seguimento clínico. O DYNAMIT não mostrou diferença significativa entre os grupos. Considerando estss evidências, o *Position Statement* de 2017 não recomenda o rastreamento universal de isquemia miocárdica silenciosa em pacientes com DM sem sintomas cardiovasculares.[4] O documento reforça, entretanto, a necessidade de controle dos fatores de risco por meio de tratamento intensivo da dislipidemia e uso de anti-hiperglicemiantes. Para o controle da glicemia, a recentemente publicada Diretriz Luso-Brasileira recomenda o uso de fármacos com comprovado benefício cardiovascular (ver adiante).[15]

O *Position Statement* de 2017 recomenda que pacientes com DM com risco cardiovascular intermediário, alto ou muito alto devem realizar anualmente um eletrocardiograma (ECG) de repouso.[4] O estudo EDIC demonstrou que, em pacientes com DM tipo 1 (DM1) acompanhados durante 19 anos, alterações no ECG, especialmente do segmento ST, aumentam em 2 vezes o risco para eventos cardiovasculares em comparação aos pacientes sem anormalidades no ECG.[16] No estudo UKPDS, 1 em cada 6 novos diagnósticos de DM2 tinham evidências de IAM silencioso ao ECG de repouso.[17] No estudo MISAD (detalhado anteriormente), em 925 pacientes com DM2 e assintomáticos, alterações do segmento ST no ECG de repouso associaram-se fortemente com doença coronariana, sendo o único fator identificado tanto em homens como mulheres.[10]

Existem, no entanto, situações em que a investigação complementar de isquemia silenciosa em pacientes com DM deve ser considerada:

- Presença de anormalidades no ECG de repouso
- Existência de sintomas cardiovasculares típicos ou atípicos (dispneia inexplicável, dor ou desconforto precordial atípico)
- Evidência de DACS (ataque isquêmico transitório prévio, AVC prévio ou diagnóstico de DAOP)
- Pacientes com ECC acima de 400 A.

Quando for necessária a investigação nesses pacientes, o exame com maior nível de evidência é o *teste ergométrico*, que tem sensibilidade de 78% e especificidade de 70% para detectar DAC.[18] Um importante estudo acompanhou cerca de 2.800 pacientes com DM2 por 16 anos e demonstrou que aqueles indivíduos sem anormalidades no teste ergométrico apresentavam menor incidência de eventos cardiovasculares.[19] Caso o paciente não possa realizar o teste ergométrico, a cintilografia do miocárdio de estresse é o exame de melhor custo-efetividade. Outras alternativas seriam o ecocardiograma com estímulo farmacológico, a angiotomografia de coronárias (ATC) ou, ainda, a ressonância magnética do coração.

Embora a ATC em pacientes com DM venha sendo cada vez mais utilizada na prática clínica em pacientes assintomáticos, as evidências indicam que, pelo menos nesses pacientes, os benefícios são questionáveis. O principal estudo que avaliou a ATC em pacientes com DM, FACTOR 64, não demonstrou benefício de sua utilização na redução de eventos cardiovasculares após acompanhamento médio de 4 anos.[20] Por outro lado, em pacientes com sintomas atípicos, a ATC pode ser considerada o exame de escolha para diagnóstico diferencial da dor precordial, já que apresenta um bom valor preditivo negativo.[21]

MANEJO DA DISLIPIDEMIA

De modo geral, o desenvolvimento de aterosclerose no paciente com DM está relacionado com o controle glicêmico (em menor grau) e com a resistência à insulina (RI), em maior grau. A dislipidemia aterogênica observada nesses pacientes é caracterizada por níveis elevados de triglicerídeos – consequentes à elevação do VLDL-colesterol (VLDL-c) – e níveis reduzidos de HDL-colesterol (HDL-c), sem alterações significativas no LDL-colesterol (LDL-c).[22,23] O mecanismo responsável por esse perfil mais aterogênico está diretamente associado ao impacto da RI na estrutura do LDL-c. Resumidamente, a combinação de VLDL-c elevado e HDL-c baixo favorecerá a formação de moléculas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) mais densas e menores, denominadas LDL pequenas e densas (pdLDL). Essas lipoproteínas, apesar de menores, são mais propensas à oxidação e à glicosilação. As modificações estruturais e funcionais favorecem que as pdLDL sejam transportadas mais facilmente através da íntima das artérias, propiciando o fenômeno de fagocitose e de aterogênese vascular de forma mais acelerada e intensa.[22,23] Assim, não apenas os níveis séricos do colesterol são agravantes na aterogênese do paciente com DM, mas também suas propriedades biomoleculares são potencialmente mais danosas.

O manejo adequado da dislipidemia no paciente com DM só é possível após a determinação do risco cardiovascular. O tratamento da dislipidemia nos pacientes de *risco baixo* ou *intermediário* poderá ser menos agressivo. As metas propostas para esses pacientes são LDL-c < 100 mg/dℓ e colesterol não HDL (não HDL-c) < 130 mg/dℓ. A diferença consiste no fato de que, para os pacientes de risco baixo, o uso de estatina é opcional, e nos pacientes de risco intermediário, o uso desse fármaco deve ser sempre considerado. Mais uma vez, vale a pena ressaltar que esses pacientes são a minoria dos pacientes com DM2. Estes níveis foram recomendados com base em uma metanálise envolvendo 14 estudos e quase 19.000 pacientes que demonstrou que a redução de eventos cardiovasculares com estatinas é proporcional à redução do LDL-c, independentemente da história prévia de DCV ou condição de base.[24]

Nos pacientes estratificados como de *risco alto*, por sua vez, o uso de estatinas é altamente recomendado. Três alvos terapêuticos podem ser definidos para essa população:

- Redução do LDL-c > 50% em relação ao nível basal
- LDL-c abaixo de 70 mg/dℓ (para pacientes já em uso de estatina)
- Não HDL-c < 100 mg/dℓ.

Nesses pacientes, o esquema de estatinas recomendado é o de alta potência, conforme apresentado no Quadro 60.5. O paciente deve ser monitorado inicialmente a cada 3 meses até que os alvos terapêuticos sejam alcançados. Caso isso não ocorra, o tratamento deve ser intensificado, tanto com o aumento da dose da estatina como com a associação de ezetimiba.

Pacientes de *risco muito alto* têm como mandatório o uso de estatinas de alta potência. Assim como pacientes de alto risco, 3 alvos terapêuticos podem ser definidos:

- Redução do LDL-c > 50% em relação ao nível basal
- LDL-c < 50 mg/dℓ (para pacientes já em uso de estatina)
- Não HDL-c < 80 mg/dℓ.

As recomendações de monitoramento e intensificação de tratamento são as mesmas do paciente de risco alto. As metas de tratamento da dislipidemia encontram-se resumidas no Quadro 60.6. Para os pacientes que não conseguiram alcançar as metas terapêuticas com a dose máxima de estatina e com a associação de ezetimiba (ou que não toleram a utilização de estatina), a introdução dos inibidores da pró-proteína convertase subtilisina kexina do tipo 9 (PCSK9) – evolocumabe e alirocumabe – pode ser considerada. Os estudos FOURIER[25] e ODYSSEY-OUTCOMES[26] (com evolocumabe e alirocumabe, respectivamente) demonstraram que a utilização dessas medicações em pacientes com risco muito alto e fora da meta proporcionou uma redução adicional e significativa às estatinas dos níveis de LDL-c e de eventos cardiovasculares, especialmente na população com DM2. O Quadro 60.7 apresenta as características dos dois inibidores da PCSK9.

Quadro 60.5 Classificação das estatinas de acordo com a potência na redução do LDL-colesterol.

Potência moderada (redução de 30 a 50%)	Alta potência (redução > 50%)
• Sinvastatina 10 a 40 mg • Pravastatina 10 a 80 mg • Atorvastatina 10 a 20 mg • Rosuvastatina 5 a 10 mg • Pitavastatina 1 a 4 mg	• Atorvastatina 40 a 80 mg • Rosuvastatina 20 a 40 mg • Ezetimiba 10 mg + sinvastatina 40 mg

Quadro 60.6 Metas do tratamento da dislipidemia aterogênica em pacientes com diabetes melito.

Risco	Sem uso de estatina (% de redução desejado)	Em uso de estatina	
		LDL-colesterol (mg/dℓ)	Não HDL-colesterol (mg/dℓ)
Baixo*	30 a 50	< 100	< 130
Intermediário	30 a 50	< 100	< 130
Alto	> 50	< 70	< 100
Muito alto	> 50	< 50	< 80

*O uso de estatina é opcional nessa população.

Quadro 60.7 Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina kexina do tipo 9 (PCSK9) disponíveis no mercado brasileiro.

Substância	Nome comercial	Posologia
Alirocumabe	Praluent®	75 mg a cada 2 semanas 150 mg a cada 2 semanas
Evolocumabe	Repatha®	140 mg a cada 2 semanas 520 mg a cada 4 semanas

MANEJO DA HIPERGLICEMIA

O bom controle glicêmico é decisivo na redução das complicações microvasculares e importante, a longo prazo, para redução de complicações macrovasculares do DM. Grandes estudos clínicos randomizados (UKPDS,[27] ADVANCE[28] e DCCT)[29] que testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo em relação a um controle menos rígido da glicemia, tanto no DM1 como no DM2, mostraram inequivocamente que reduzir a hemoglobina glicada (HbA_{1c}) para abaixo de 7% promovia uma redução significativa e robusta de desfechos microvasculares (retinopatia, doenças microvasculares e neuropatia) em alguns anos.

As evidências para redução de desfechos macrovasculares são menos robustas, já que derivam de estudos antigos ou observacionais de muito longo prazo. A principal evidência deriva do estudo UKPDS.[30] Os dados desse estudo demonstraram que, para cada redução de 1% na HbA_{1c}, existe uma diminuição de 14% em IAM fatal e não fatal e de 12% em AVC fatal e não fatal (Figura 60.1). Em 2018, um importante estudo envolvendo 271.000 pacientes com DM2 também reforçou a importância do controle glicêmico/HbA_{1c} como preditor de IAM e morte por todas as causas.[31] Finalmente, em pacientes com DM1, a análise dos dados do DCCT/EDIC[32] demonstrou que pacientes tratados intensivamente apresentam uma redução de 57% no risco de desfechos cardiovasculares após um longo período de acompanhamento. Desta maneira, o *Position Statement* de 2017 recomenda que pacientes adultos, não gestantes, sem limitação evidente na expectativa de vida devam buscar a meta HbA_{1c} menor que 7%.[4] Esta meta, no entanto, deve ser flexibilizada para cima em indivíduos com importante limitação da expectativa de vida, além de graves comorbidades ou indivíduos fragilizados e com tendência à hipoglicemia grave.[4]

Em 2020, houve uma atualização do tratamento da hiperglicemia publicada conjuntamente pela SBEM e SBD, agora com a parceria da Sociedade Portuguesa de Diabetologia e a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM).[15] O tratamento passa a ser individualizado, de acordo com as características clínicas do paciente. Além do nível de controle glicêmico, devem ser consideradas as presenças de DACS, IC e doença renal crônica.[15] A seguir será apresentado um resumo do documento.

Pacientes com DM2 sem complicações vasculares ou renais | Prevenção primária

Em pacientes com DM2 sem complicações vasculares ou renais conhecidas, recentemente diagnosticados e sem tratamento prévio, o nível inicial de HbA_{1c} é que define a recomendação.

HbA_{1c} entre 6,5 e 7,5%. A monoterapia com metformina em doses diárias entre 500 mg e 2 g é a primeira escolha,[33] devendo ser titulada para minimizar efeitos adversos gastrintestinais. Opcionalmente, pode-se optar por terapia dupla, associando um inibidor da dipeptidil peptidase tipo 4 (DPP-4) juntamente com a metformina, com o objetivo de reduzir a taxa de falha do tratamento.[15] Como foi observado no estudo VERIFY,[34] a associação de metformina com a vildagliptina foi mais eficaz em reduzir a taxa de falha do tratamento (tanto o aumento sustentado da HbA_{1c} acima de 7%, como a necessidade de iniciar insulina) do que a monoterapia com metformina.

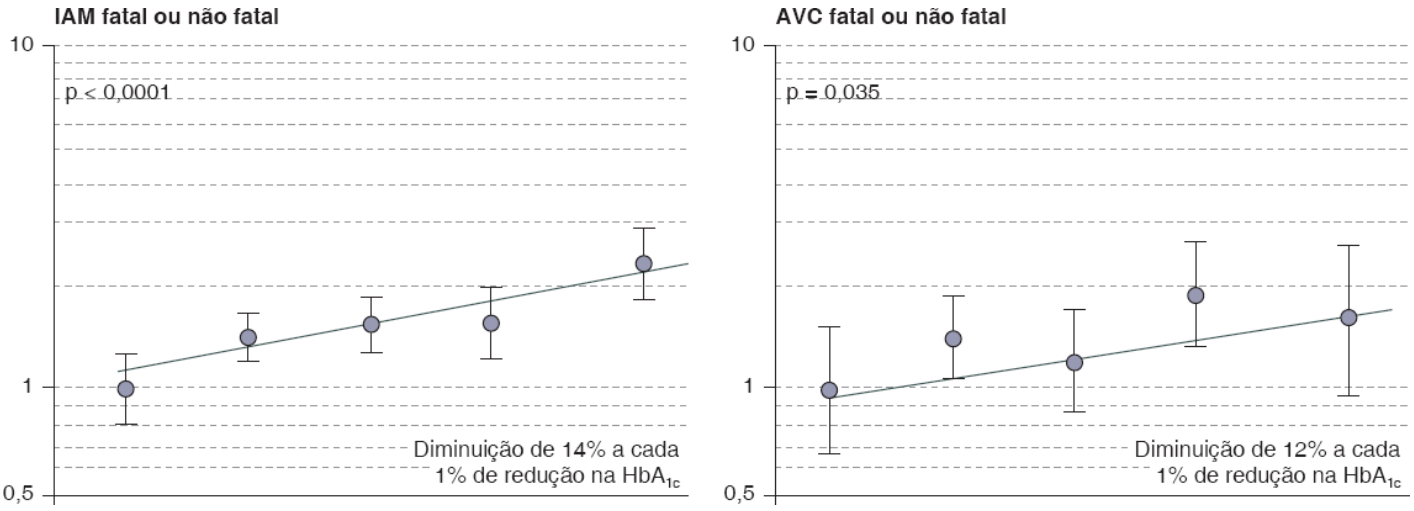


Figura 60.1 Efeitos da redução da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) nos desfechos macrovasculares em pacientes com diabetes melito tipo 2. Resultados do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral. (Adaptada de Stratton et al., 2000.)[27]

HbA_{1c} entre 7,5 e 9%. Recomenda-se iniciar diretamente com terapia dupla, preferencialmente com um fármaco com comprovado benefício cardiovascular e renal (AD1), ou seja, um inibidor do transportador de sódio e glicose-2 (iSGLT-2) ou um dos análogos do GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1; *glucagon-like peptide*-1 [aGLP-1]), também chamados agonistas do receptor do GLP-1. Nesses casos, a terapia dupla é comprovadamente superior à metformina isoladamente no alcance da meta de HbA_{1c}.[35] O início precoce reduz a inércia do tratamento e a maior exposição à hiperglicemia, especialmente na fase inicial do DM2.

A escolha por um AD1 em pacientes de prevenção primária justifica-se pelo efeito protetor renal e pela proteção cardiovascular dessas duas classes. Em termos de proteção renal, uma análise de subgrupo derivada de uma metanálise[36] incluindo os estudos CANVAS PROGRAM,[37] EMPAREG OUTCOMES,[38] DECLARE TIMI 58[39] e CREDENCE[40] mostrou que os iSGLT-2 reduzem de forma robusta o desfecho renal composto (perda sustentada de 40% da taxa de filtração glomerular [TFG], doença renal terminal e morte de causa renal) mesmo em pacientes sem doença renal prévia e com TFG normal. Em relação à proteção cardiovascular (*prevenção primária*), a análise de subgrupo nos pacientes sem doença aterosclerótica clínica não mostrou, contudo, benefício na redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE) com os iSGLT-2.[41]

Em relação aos aGLP-1, as análises de subgrupo de uma metanálise[42] que incluiu LEADER,[43] SUSTAIN-6[44] e REWIND,[45] demonstraram que liraglutida, semaglutida e dulaglutida reduzem eventos cardiovasculares, tanto em pacientes de prevenção primária como secundária. Desta forma, a escolha de um AD1 para terapia dupla com metformina deve basear-se na avaliação do risco renal e do risco cardiovascular do paciente. Caso não esteja disponível um AD1, qualquer outro fármaco com segurança cardiovascular demonstrada (AD) também pode ser utilizado com o objetivo de controlar a glicemia. O Quadro 60.8 apresenta a lista de medicações antidiabéticas e sua classificação de acordo com a Diretriz Luso-Brasileira (AD1 e AD).[15]

HbA_{1c} > 9,0. Nos pacientes sintomáticos sem tratamento prévio, o início da terapia dupla deve considerar a associação de metformina com insulina para redução mais rápida da hiperglicemia. A terapia baseada em insulina (insulina basal, esquema basal–*bolus* ou combinação fixa insulina/aGLP-1) é mandatória, quando houver sintomas (poliúria, polidipsia e perda de peso); no entanto, ela pode ser trocada posteriormente por um AD1 (preferencialmente) ou qualquer AD para manutenção, após a resolução da hiperglicemia aguda.

O controle glicêmico deve ser avaliado a cada 3 meses após o início do tratamento. Se a meta de HbA_{1c} não for atingida, deve-se considerar a intensificação do tratamento (terapia tríplice ou quádrupla). As evidências não indicam superioridade de fármaco sobre outro em terapia tríplice no controle da glicemia.[46] No entanto, recomenda-se a associação de um iSGLT-2 com um aGLP-1 devido aos efeitos protetores renais e cardiovasculares de cada um. A terapia quádrupla também é uma opção, quando a terapia tríplice não atingir a meta de HbA_{1c}.[15]

Quadro 60.8 Principais medicações antidiabéticas disponíveis no Brasil para o DM2 e sua classificação de acordo com o potencial de proteção renal e de redução de desfechos cardiovasculares.

	Descrição	Agentes
AD1	Agentes com benefício demonstrado em redução de desfechos cardiovasculares e/ou mortalidade cardiovascular e/ou hospitalização por insuficiência cardíaca e/ou desfechos renais (independentemente do efeito na glicemia)	• Inibidores do SGLT-2: empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina • Análogos do GLP-1 (aGLP-1): liraglutida, semaglutida, dulaglutida e exenatida LAR
AD	Agentes com segurança cardiovascular demonstrada e eficácia em reduzir a glicemia	• Sulfonilureias de 2ª geração: gliclazida MR e glimepirida • Inibidores da DPP-4: vildagliptina, sitagliptina, alogliptina, saxagliptina e linagliptina

		• Glitazonas: pioglitazona
Terapia baseada em insulina	Diferentes estratégias de tratamento	• Insulinas basais: degludeca, glargina, detemir, NPH • Esquema basal-*bolus* • Associação de insulina e aGLP-1: degludeca + liraglutida • Combinação fixa de insulina e aGLP-1: degludeca + liraglutida

DM2: diabetes melito tipo 2; SGLT-2: transportador de sódio e glicose-2; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon-1; DPP-4: dipeptidilpeptidase-4; MR: liberação modificada. Adaptado de Bertoluci et al., 2020.[15]

Pacientes com doença aterosclerótica clinicamente significativa

Em pacientes com DACS, a primeira recomendação é iniciar terapia dupla com metformina associada a um AD1 (iSGLT-2 ou aGLP-1) desde o momento do diagnóstico (Figura 60.2). Nesta situação, ambas as classes mostraram benefícios cardiovasculares.[41,42] Nestes pacientes, os iSGLT-2 têm benefício definido na redução de eventos cardiovasculares, principalmente morte cardiovascular e hospitalização por IC.

Em relação aos aGLP-1, observou-se uma redução significativa de eventos cardiovasculares e da mortalidade cardiovascular em metanálise.[42] A recomendação para se associar metformina a um AD1 deve-se ao fato de que, em todos os ensaios clínicos com desfechos cardiovasculares, tanto com iSGLT-2 como com aGLP-1, cerca de 70 a 80% dos pacientes estavam usando metformina. Além disso, uma metanálise[47] de estudos randomizados e observacionais mostrou associação de metformina com menor mortalidade cardiovascular e, em pacientes com infarto agudo prévio, redução da mortalidade por todas as causas.

Pacientes com insuficiência cardíaca

Os pacientes com IC e fração de ejeção (FE) reduzida (FE < 40%) têm benefício inequívoco com o uso de iSGLT-2; porém, ainda é incerto se o mesmo ocorre em pacientes em IC com FE preservada. Os iSGLT-2 reduzem significativamente o desfecho composto por hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular.[38,39] Dados mais recentes sugerem que esses efeitos também se estendem a pacientes sem diabetes.[48] O efeito dos aGLP-1 na redução de desfechos ligados à IC é bem menos claro. Os aGLP-1 parecem reduzir a internação hospitalar por IC, porém de forma bem menos robusta do que os iSGLT-2.[42]

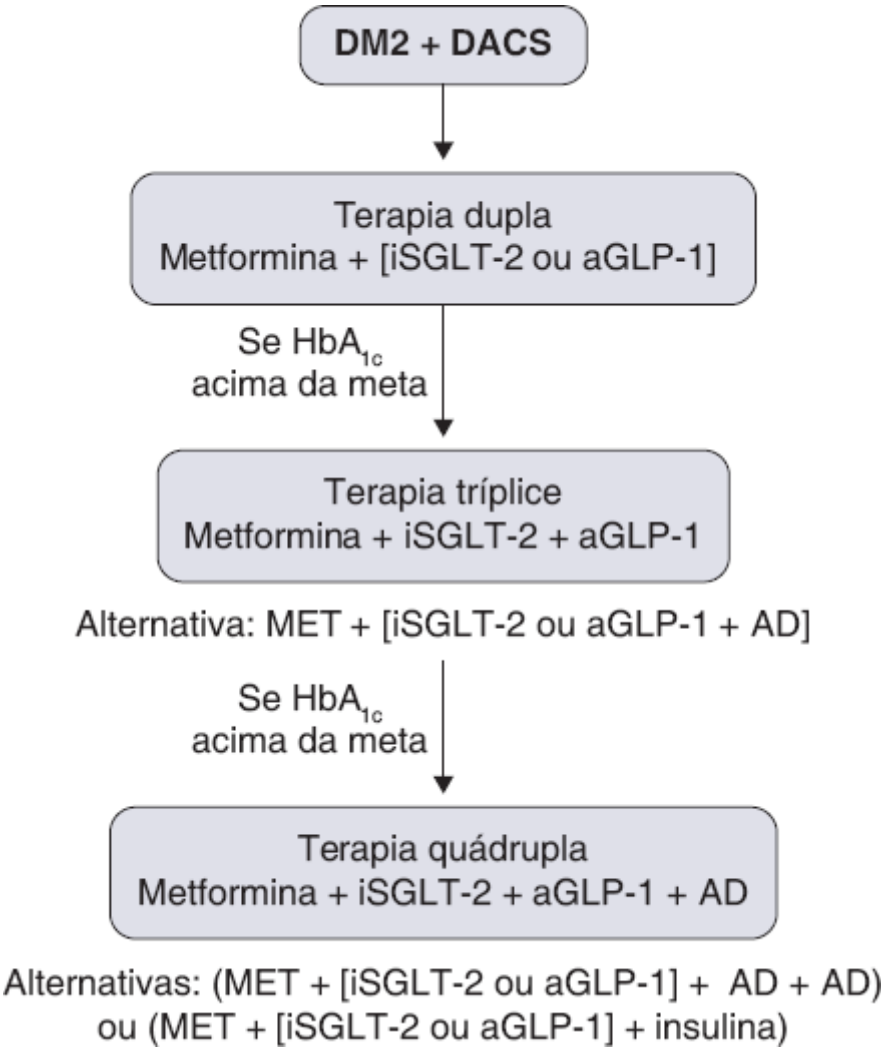


Figura 60.2 Tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) e doença aterosclerótica clinicamente significativa (DACS). AD: fármaco com segurança cardiovascular demonstrada; MET: metformina;iSGLT-2: inibidor do transportador de glicose 2; aGLP-1: análogo do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). (Adaptada de Bertoluci et al., 2020.)[15]

A estratégia da Diretriz Luso-Brasileira[15] para tratamento da hiperglicemia em pacientes com IC recomenda o uso precoce dos iSGLT-2. A indicação, no entanto, é limitada pela filtração glomerular. Atualmente, dapagliflozina e canagliflozina são recomendadas em bula para serem utilizadas com TFG > 45 mℓ/min/1,73 m^2, enquanto a empagliflozina é permitida com TFG > 30 mℓ/min/1,73 m^2. Em pacientes com TFG > 45 mℓ/min/1,73 m^2, deve-se associar metformina, desde que o paciente esteja estável em relação à IC. A utilização de metformina em pacientes com TFG entre 30 e 45 mℓ/min/1,73 m^2 é permitida, desde que com redução de dose, ao passo que ela deve ser suspensa se a TFG for < 30 mℓ/min/1,73 m^2 (maior risco de acidose láctica). A recomendação para o uso associado com metformina deve-se ao fato de que nos estudos em IC os pacientes também usavam metformina em grande escala.

Quando a meta de HbA_{1c} não for atingida nos pacientes usando terapia dupla com iSGLT-2 e metformina, a terapia tripla com a inclusão de um aGLP-1 deverá ser considerada. Alternativamente, um outro AD poderá ser usado em substituição ao aGLP-1 com objetivo de controlar a glicemia (Figura 60.3). Neste caso, é importante salientar que a pioglitazona, a saxagliptina e a alogliptina não devem ser utilizadas em pacientes com IC por estarem associadas direta ou indiretamente a aumento de hospitalização por IC. A terapia à base de insulina é outra alternativa que deve ser considerada a qualquer momento do tratamento.

Pacientes com doença renal crônica

A doença renal crônica no DM manifesta-se tanto por redução da TFG como pelo surgimento de albuminúria persistente. Esquemas distintos para o tratamento da hiperglicemia no DM2 são utilizados para pacientes com TFG maior ou menor do que 30 mℓ/min/1,73 m^2. Em pacientes com TFG > 30 mℓ/min/1,73 m^2, os iSGLT-2 são recomendados para proteção renal.[15]O estudo CREDENCE com canagliflozina avaliou pacientes com DM2 e TFG entre 30 e 90 mℓ/min/1,73 m^2.[40] O desfecho primário composto foi doença renal terminal (diálise e transplante renal) ou TFG < 15 mℓ/min/1,73 m^2),

duplicação da creatinina sérica, ou morte renal ou por causas cardiovasculares. A canagliflozina reduziu o desfecho composto renal em 30% (*hazard ratio* [HR], 0,7; intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 0,59 a 0,82) em relação ao placebo.[40] Em torno de 58% dos pacientes também usavam metformina. Desta forma, a recomendação inicial para pacientes com doença renal crônica também é terapia dupla com iSGLT-2 associado à metformina. Se o paciente, apesar da terapia dupla, ainda permanecer com a HbA_{1c} acima da meta, a terapia tripla com metformina, iSGLT-2 e aGLP-1 deve ser considerada. Alternativamente, um outro AD poderá ser usado no lugar do aGLP-1, se a meta de HbA_{1c} não for atingida. Posteriormente, uma terapia quádrupla, com ou sem inclusão de insulina, poderá ser utilizada, se necessário (Figura 60.4).[15]

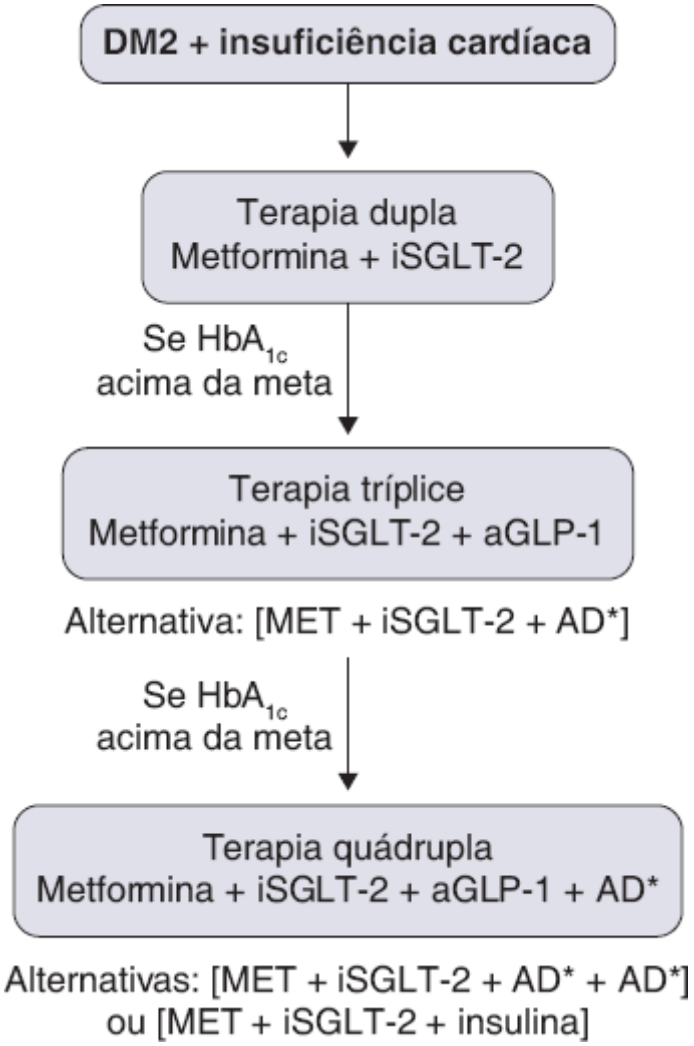


Figura 60.3 Tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) e insuficiência cardíaca. *Evitar pioglitazona, saxagliptina ou alogliptina. AD: fármaco com segurança cardiovascular demonstrada; MET: metformina; iSGLT-2: inibidor do SGLT-2; aGLP-1: análogo do GLP-1. (Adaptada de Bertoluci et al., 2020.)[15]

Em pacientes com TFG < 30 mℓ/min/1,73 m^2, há limitações para o uso da metformina e dos iSGLT-2. Há três opções em monoterapia que são viáveis nesta situação:

- Usar um inibidor de DPP-4 com ajuste de dose para a função renal (exceto linagliptina, que não requer ajuste de dose), que poderá ser extensivo mesmo em pacientes em hemodiálise
- Usar apenas insulina basal, com redução de dose (–15%) devido à menor excreção renal
- Usar um aGLP-1 (liraglutida e dulaglutida), isoladamente ou em associação fixa com insulina, diante de TFG entre 15 e 30 mℓ/min/1,73 m^2.

Em caso de não se atingir a meta de HbA_{1c}, os inibidores de DPP-4 ainda poderão ser combinados à insulina. A insulina basal e as combinações fixas insulina/GLP-1 poderão ser tituladas. O esquema de insulina basal–*bolus* é a melhor alternativa, quando as opções anteriores não forem suficientes para se atingir a meta de HbA_{1c}.

MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Assim como no manejo da dislipidemia, a conduta na hipertensão arterial sistêmica (HAS) do paciente com DM também baseia-se na definição de metas. Existem algumas situações em que medicações são indicadas, devido a possíveis benefícios específicos.

Em pacientes com DM sem DACS, o alvo da pressão arterial (PA) de 130 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) e 80 mmHg de pressão arterial diastólica (PAD) parece razoável. Embora não exista um estudo específico que defina esta meta, há evidências que sugerem benefícios com a utilização desse alvo terapêutico. Em uma metanálise envolvendo 144.220 pacientes de 42 estudos clínicos randomizados,[49] demonstrou-se que pacientes que mantiveram sua PA entre 120 e 124 mmHg tiveram uma redução significativa de mortalidade em comparação a pacientes com PA entre 130 e 134 mmHg. Vale a pena ressaltar que essa meta se torna recomendada para pacientes com albuminúria (relação albumina-creatinina urinária [RAC_u] > 30 mg/g), em que os benefícios na proteção renal se tornam inequívocos.

Um aspecto importante deve ser levado em conta em pacientes com DM e história de doença coronariana: a PA não deve ser reduzida para níveis inferiores a 120/70 mmHg. Dados de pelo menos 3 grandes estudos clínicos (INVEST,[50] CLARIFY[51] e ARIC)[52] sugerem que parece existir um aumento do risco de morte cardiovascular e de eventos cardiovasculares em virtude de reduções mais agressivas da PA. A possível explicação para esse fato seria a necessidade de uma PAD normal para manter a perfusão das artérias coronárias, que ocorre principalmente durante a diástole.

Existe uma importante dúvida se existiria uma medicação de escolha para pacientes com DM. De acordo com o *Position Statement* de 2017,[4] qualquer uma das quatro classes terapêuticas (inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECA], bloqueadores do receptor da angiotensina II [BRA], bloqueadores dos canais de cálcio [BCC] ou diuréticos tiazídicos) pode ser utilizada como terapia inicial. A escolha deverá ser baseada na eficácia, tolerabilidade, custo e presença de comorbidades. Esta recomendação foi baseada principalmente nos dados do estudo ALLHAT,[53] que comparou lisinopril, anlodipino e clortalidona. Os resultados do estudo não demonstraram diferenças entre as três medicações nos desfechos primários.

Entretanto, em pacientes com DM e albuminúria (RAC_u > 30 mg/g), é recomendada a utilização de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou de um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA). Dados de pelo menos três grandes estudos[54-56]demonstraram que o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona em pacientes com albuminúria reduz significativamente os desfechos renais, e existem dados também demonstrando uma diminuição de eventos cardiovasculares nessa população. Vale a pena ressaltar, entretanto, que essas medicações nunca devem ser combinadas, já que existe um aumento significativo do risco de perda de função renal, síncope e hipercalemia.[57-59]

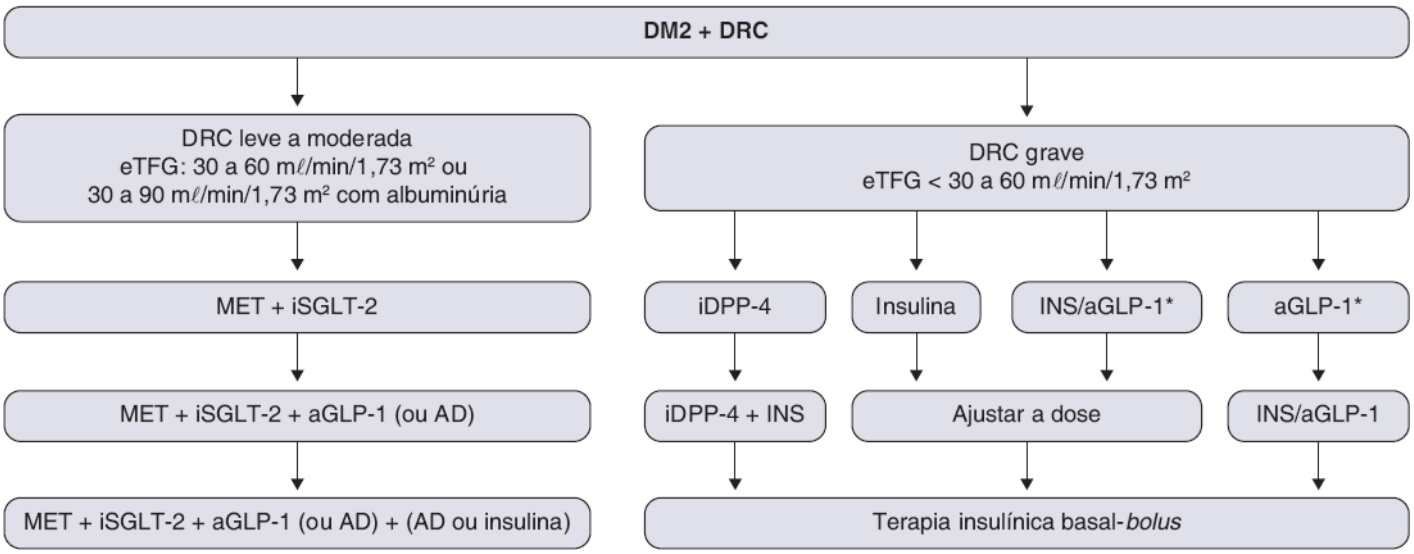


Figura 60.4 Tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC). *Somente se taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) estiver entre 15 e 30 mℓ/min/1,73 m². AD: fármaco com segurança cardiovascular demonstrada; MET: metformina; iSGLT-2: inibidor do SGLT-2; aGLP-1: análogo do GLP-1; iDPP-4: inibidor da dipeptidil peptidase 4; INS: insulina; INS/aGLP-1: fármaco contendo combinação fixa de insulina e aGLP-1. (Adaptada de Bertoluci et al., 2020.)[15]

A maioria dos pacientes com DM não consegue a atingir as metas sugeridas de PA apenas com uma classe de anti-hipertensivos. Desta forma, a combinação de diferentes classes torna-se necessária; nesses casos é razoável a combinação de um IECA ou BRA com um bloqueador dos canais do cálcio (BBC) di-hidropiridínico (p. ex., anlodipino, felodipino, nifedipino, nitrendipino etc.). Essa recomendação baseia-se principalmente no estudo ACCOMPLISH, que comparou a combinação de benazepril com anlodipino *versus* benazepril com hidroclorotiazida.[60] O estudo demonstrou que a primeira combinação (IECA + BCC) foi mais efetiva na redução dos desfechos cardiovasculares, mesmo atingindo níveis de PA semelhantes aos da combinação IECA + diurético.[60] Finalmente, caso sejam necessárias três diferentes classes de anti-hipertensivos, a combinação de IECA ou BRA + BCC + diurético tiazídico pode ser útil.

USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

De modo geral, a indicação para o uso de antiagregantes plaquetários por pacientes com DM vem mudando constantemente nas últimas duas décadas. No passado recente, existia um conceito de que todo paciente com DM2 deveria ser considerado de alto risco cardiovascular e utilizar ácido acetilsalicílico (AAS) (ou clopidogrel). Este conceito tem sido, contudo, revisto com base nos últimos estudos e revisões. Dessa forma, atualmente torna-se evidente que a estratificação de risco é essencial para definir em quais pacientes os benefícios do uso do AAS irão se sobrepor aos riscos.

Não existe indicação para a utilização de AAS (Aspirina®) ou clopidogrel (Iscover®) em pacientes de baixo risco, risco intermediário ou alto risco. Isto é, *não* existe hoje indicação de prescrição de antiagregantes plaquetários para a *prevenção primária* de eventos cardiovasculares em pacientes com DM.[15] Parte dessa conclusão origina-se de uma importante metanálise publicada envolvendo seis estudos e aproximadamente 10.000 participantes com DM e sem DCV.[61] Quando o AAS foi comparado com placebo, não houve diferença em incidência de eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular ou morte por todas as causas.[61]

Por outro lado, a utilização de antiagregantes plaquetários é recomendada para todos os pacientes de risco muito alto, ou seja, pacientes de prevenção secundária.[15] Outra importante metanálise[62] com 287 estudos e aproximadamente 135.000 indivíduos demonstrou os benefícios do AAS em prevenir desfechos cardiovasculares em pacientes com DACS, incluindo IAM, AVC, angina estável ou instável, ataque isquêmico transitório, doença arterial obstrutiva periférica e fibrilação atrial.[15] Para aqueles pacientes com indicação de antiagregação, mas que são alérgicos ao AAS ou que desenvolvem intolerância gástrica, o clopidogrel pode ser utilizado como alternativa.[15]

Existe também uma recomendação para a utilização de AAS e clopidogrel combinados após síndrome coronariana aguda.[15] Nestes pacientes, a terapia dupla deve ser mantida até 1 ano após a alta hospitalar, com base em resultados de pelo menos 5 grandes estudos.[63-67] Vale a pena ressaltar que, em pacientes com baixo risco de sangramento, parece ser razoável continuar com a combinação de dois antiagregantes por um período maior de tempo.[15]

▸ Resumo

A prevenção de eventos cardiovasculares deve ser um dos grandes objetivos no tratamento do paciente com diabetes melito. Essa prevenção, entretanto, não pode ser feita com apenas uma intervenção. A única maneira de reduzir eventos cardiovasculares é mediante uma abordagem ampla do paciente, com adequação das metas à estratificação de risco cardiovascular, implicando um adequado controle da hiperglicemia, da hipertensão arterial e da dislipidemia, bem como o uso de antiagregantes plaquetários em pacientes de muito alto risco para eventos cardiovasculares (prevenção secundária).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375:2215-2.
2. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. Diabetes Care. 1998; 21:1138-45.
3. Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348:383-93.
4. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). Diabetol Metab Syndr. 2017; 9:53.
5. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2017; 9:25.

6. Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 56:1113-32.
7. Rahmani S, Nakanishi R, Budoff MJ. Imaging atherosclerosis in diabetes: current state. Curr Diab Rep. 2016; 16:105.
8. Kramer CK, Zinman B, Gross JL et al. Coronary artery calcium score prediction of all-cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013; 346:f1654.
9. Baber U, Mehran R, Sartori S et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. J Am Coll Cardiol. 2015; 65:1065-74.
10. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Am J Cardiol. 1997; 79:134-9.
11. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7:1001-10.
12. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. Eur Heart J. 2004; 25:543-50.
13. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA. 2009; 301:1547-55.
14. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. Trials. 2011; 12:23.
15. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J et al. Portuguese-Brazilian Evidence-Based Guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2020; 12:45.
16. Soliman EZ, Backlund JC, Bebu I et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiovascular disease risk in type 1 diabetes: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Diabetes Care. 2017; 40:793.
17. Davis TM, Coleman RL, Holman RR, Group U. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. Circulation. 2013; 127:980-7.
18. Hill J, Timmis A. ABC of clinical electrocardiography – Exercise tolerance testing. BMJ. 2002; 324:1084-7.
19. Lyerly GW, Sui X, Church TS et al. Maximal exercise electrocardiography responses and coronary heart disease mortality among men with diabetes mellitus. Circulation. 2008; 117:2734-42.
20. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in highrisk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. JAMA. 2014; 312:2234-43.
21. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. Diabetes Care. 2010; 33:1358-63.
22. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia. 2015; 58:886-99.
23. Filippatos T, Tsimihodimos V, Pappa E et al. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia. Curr Vasc Pharmacol. 2017; 15:566-75.
24. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008; 371:117-25.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Comitee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 376:1713-22.
26. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018; 379:2097-107.
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000; 321:405-12.
28. ADVANCE Collaborative Group et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:2560-72.
29. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1987; 10:1-19.
30. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359:1577-89.
31. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018; 379:633-44.
32. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2005; 353:2643-53.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998; 352:854-65.
34. Matthews DR, Paldánius PM, Proot P et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019; 394:1519-29.
35. Cai X, Gao X, Yang W et al. Efficacy and safety of initial combination therapy in treatment-naïve type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Ther. 2018; 9:1995-2014.
36. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:845-54.
37. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:644-57.

38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:2117-28.
39. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 380:347-57.
40. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019; 380:2295-306.
41. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019; 393:31-9.
42. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:776-85.
43. Marso SP, Daniels GH, Brown- Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-22.
44. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:1834-44.
45. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394:131-8.
46. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Ann Intern Med. 2011; 154:672-9.
47. Han Y, Xie H, Liu Y et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2019; 18:96.
48. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381:1995-2008.
49. Bundy JD, Li C, Stuchlik P et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Cardiol. 2017; 2:775-81.
50. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med. 2006; 144:884-93.
51. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet. 2016; 388:2142-52.
52. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. J Am Coll Cardiol. 2016; 68:1713-22.
53. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial: major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA. 2002; 288:2981-97.
54. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int. 2004; 65:2309-20.
55. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kidney Dis. 2005; 45:281-7.
56. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000; 355:253-9.
57. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 367:2204-13.
58. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. JAMA. 2013; 309:1125-35.
59. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358:1547-59.
60. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2010; 56:77-85.
61. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009; 339:b4531.
62. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324:71-86.
63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357:2001-15.
64. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCICURE study. Lancet. 2001; 358:527-33.
65. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006; 354:1706-17.
66. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361:1045-57.
67. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015; 372:1791-800.

To print, please use the print page range feature within the application.

62

Insulinoterapia no Diabetes Melito Tipo 1

Mauro Scharf

INTRODUÇÃO

O diabetes melito tipo 1 (DM1) resulta de deficiência absoluta de insulina por destruição geralmente autoimune das células beta. Portanto, a administração de insulina é a única opção de tratamento para essa doença.[1] No que pese a possibilidade de uso de outras medicações já estudadas como coadjuvantes à terapia do DM1, sua utilização ainda é restrita, especialmente em crianças, e citaremos no final deste capítulo.[2] Contudo, esmiuçaremos aqui a insulinoterapia em si, com todas suas *nuances*, peculiaridades e formas práticas de utilizá-la em benefício do paciente.

HISTÓRIA DA INSULINA

A descoberta da insulina há mais de 80 anos é considerada um dos maiores avanços médicos do século XX. Inicialmente, as insulinas eram cheias de impurezas e variavam de potência em até 25%. Desde sua descoberta, em 1921, até o aprimoramento técnico da fabricação e a descoberta dos análogos de insulina, os processos de fabricação e evolução das formulações e novas descobertas possibilitaram às insulinas maior qualidade, menor antigenicidade, menor variabilidade de potência. Dessa maneira, permitiram também a aproximação cada vez maior das insulinas industrializadas às características farmacodinâmicas e farmacocinéticas da insulina endógena humana.[3-5]

Durante muitos anos, dispunha-se no mercado apenas de insulinas de origem animal (bovina, suína e mista). Com o advento da biologia molecular, via DNA recombinante, nos anos 1980, iniciou-se a era das insulinas humanas sintéticas, com a proscrição das insulinas animais (Quadro 62.1).[3-5]

O estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) envolveu 1.441 pacientes com DM1 e comparou o tratamento convencional (uma a duas aplicações ao dia das insulinas NPH ou Lenta com a Regular) com o intensificado (bomba de insulina ou múltiplas aplicações de insulina/dia,) com monitoramento glicêmico domiciliar, objetivando glicemias o mais próximo possível da normalidade e hemoglobina glicada (HbA_{1c}) < 7%.[6] Seus resultados, relatados em 1993, demonstraram redução de 39 a 76% nas complicações crônicas microvasculares e macrovasculares no grupo intensificado (Quadro 62.2). Ficou demonstrado o valor do controle glicêmico intensivo no retardo ou na prevenção das complicações crônicas do diabetes melito (DM).[6]

Quadro 62.1 Breve histórico da insulinoterapia.

- Em 1921, descoberta a insulina por Frederick Banting e Charles Best
- Em 1924, comercializada a primeira insulina (insulina Regular ou insulina “R”)
- Entre 1930 e 1940, desenvolvidas as primeiras insulinas de ação intermediária (IAI): NPH e a insulina protamina zinco
- Em 1953, lançamento da insulina Lenta, uma IAI desprovida de protamina

- Em 1973, comercializada uma insulina porcina livre de peptídeos imunogênicos (*insulina monocomponente*)
- Em 1982, a insulina recombinante humana foi aprovada pela FDA
- Em 1997, a insulina Lispro foi aprovada pela FDA
- Em 2000, as insulinas Glargina e Aspart foram aprovadas pela FDA
- Em 2004, a insulina Glulisina foi aprovada pela FDA
- Em 2006, foi aprovada pela FDA a primeira insulina inalável (Exubera®), retirada do mercado no ano seguinte
- Em 2009, a insulina Detemir foi aprovada pela FDA
- Em 2014, uma nova insulina inalada (Afrezza®) foi aprovada pela FDA
- Em 2015, as insulinas Degludeca e Glargina U300 foram aprovadas pela FDA
- Em 2019/2020, a insulina Aspart de ação mais rápida foi aprovada pela FDA

FDA: Food and Drug Administration.

Tais limitações motivaram pesquisas buscando o desenvolvimento de insulinas mais seguras que se aproximassem mais do perfil de ação fisiológico. Com a utilização da técnica de DNA recombinante, mediante alterações estruturais na molécula da insulina humana, surgiram os análogos de insulina, liberados para uso clínico no final dos anos 1990 (ver Quadro 62.2). Eles são caracterizados por perfis de ação que proporcionam regimes de tratamento mais flexíveis e com menor risco do surgimento de hipoglicemia,[4,5] como detalhado adiante.

INSULINOTERAPIA INTENSIVA

Durante a insulinoterapia no DM1 deve-se procurar ao máximo mimetizar os padrões fisiológicos de secreção de insulina observados nos indivíduos saudáveis.[7,8] A insulina é secretada continuamente em pequenas quantidades (insulinemia basal). Todas as vezes que nos alimentamos, eleva-se a glicemia e as células beta secretam agudamente insulina, com o intuito de manter a normoglicemia.[7] É justo dizer então que, para realizar cada alimentação, é necessário aplicar uma dose de insulina rápida ou insulina prandial.

Quadro 62.2 Insulinoterapia intensiva – resultados do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

Complicação	Redução no risco (%)
Retinopatia inicialmente ausente	76
Retinopatia inicialmente leve	54
Evolução para retinopatia grave	47
Evolução para microalbuminúria (> 40 µg/24 h)	39
Evolução para albuminúria (> 300 µg/24 h)	54
Aparecimento de neuropatia clínica	60
Aparecimento de hipercolesterolemia (LDL-c > 160 mg/dℓ)	34
Aparecimento de doença macrovascular*	41

*Não estatisticamente significativo. Adaptado de Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993.[6]

A insulinoterapia intensiva visa repor a insulina basal e evitar os picos pós-prandiais de glicose, sendo por isso chamada de *terapia basal-bolus*.[7,9] Sua importância no controle agudo e crônico do DM, bem como na redução de suas complicações crônicas micro e macrovasculares, ficou bem sedimentada com os resultado do DCCT.[6] A modalidade mais usual do esquema basal-*bolus* é a terapia de múltiplas doses de insulina (TMDI).[7,9-11] Uma eficiente alternativa à TMDI são os sistemas de infusão subcutânea contínua de insulina (SICI),[9] conhecidos como bombas de insulina.

Além de procurar mimetizar o padrão secretório fisiológico da insulina (Figura 62.1), a terapia basal-*bolus* permite que o médico adéque a melhor terapia ao paciente, levando-se em conta as preferências pessoais, rotinas diárias do paciente, necessidades específicas a cada faixa etária, medicamentos disponíveis ao paciente por seu seguro-saúde ou pelo estado.[7,10]

O fato de a terapia de múltiplas doses com análogos de insulina e o SICI terem custo mais elevado tem sido um obstáculo à implementação do uso desses métodos em muitos países. Neste ponto, é justo lembrarmos que o DCCT intensificou a insulinoterapia utilizando as insulinas NPH e Regular, reforçando a possibilidade de uma terapia intensiva usando esses agentes. Entretanto, a literatura aponta redução significativa dos eventos de hipoglicemia com a utilização dos novos análogos, mantendo controle glicêmico semelhante.[7,9-11]

Estudos demonstraram diferentes perfis farmacocinéticos dos análogos da insulina em crianças e adolescentes quando comparados com adultos.[12-15] Tal fato demonstra relevância na adequação da prescrição às diferentes faixas etárias.

TIPOS DE INSULINA E SUAS FORMULAÇÕES

Muitas formulações diferentes de insulina estão disponíveis no Brasil e no mundo. É de fundamental importância conhecermos peculiaridades de cada uma delas, para sua correta prescrição (Quadro 62.3 e Figura 62.2). Também é importante ressaltar que o tempo de ação e pico podem ser dose-dependentes, com uma dose menor implicando menor duração do efeito e pico mais precoce.[16,17] No entanto, de acordo com algumas publicações,[18,19] as insulinas Lispro e Aspart apresentam o mesmo tempo de ação, independentemente da dose aplicada.

Insulina Regular

A insulina Regular humana ainda é muito utilizada em nosso país. Tem início de ação entre 30 minutos e 1 hora após sua aplicação e seu pico varia entre 1 e 3 horas, com duração de efeito que se estende de 3 até 5 horas. Quando usada, deve ser aplicada de 20 a 30 minutos antes da refeição, podendo ser aplicada isoladamente ou em conjunto, na mesma seringa ou caneta, com a insulina NPH. Utiliza-se a insulina Regular 2, 3 e até 4 vezes/dia.[7,10]

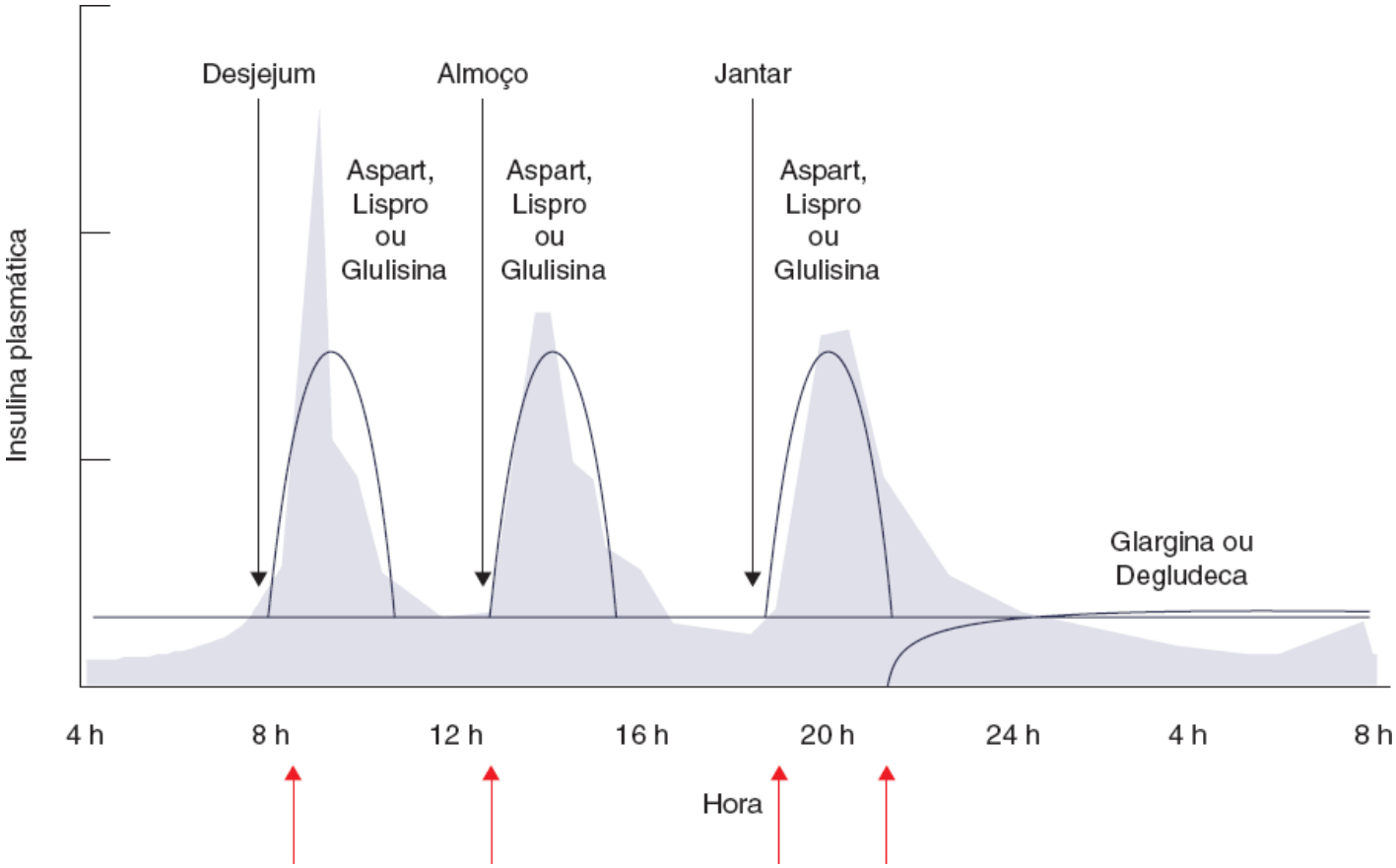


Figura 62.1 Representação da terapia basal-*bolus*, com a administração de Glargina ou Degludeca pela manhã ou à noite e os análogos Aspart, Lispro ou Glulisina antes das refeições.

Quadro 62.3 Principais insulinas disponíveis no Brasil.

Tipo de insulina	Via de administração	Início da ação (h)	Pico de ação (h)	Duração da ação (h)
Ação ultrarrápida				
Faster Aspart (Fiasp®)	SC	0,1 a 0,2	1 a 3	3 a 5
Análogos ultrarrápidos (Lispro [Humalog®], Aspart [NovoRapid®] e Glulisina [Apidra®])	SC	0,15 a 0,35	1 a 3	3 a 5
Insulina inalável de tecnosfera (Afrezza®)	Inalável	≤ 0,16	0,13 a 0,25	3 a 4
Ação rápida				
Insulina Regular (Humulin R®; Novolin R®)	SC	0,5 a 1	2 a 4	5 a 8
Ação intermediária				

NPH (Humulin N®; Novolin N®)	SC	1 a 3	8 a 12	12 a 18
Ação longa				
Glargina (Lantus®)	SC	2 a 4	8 a 12	22 a 24**
Glargina U300 (Toujeo®)*	SC	2 a 6	Pico mínimo	30 a 36
Detemir (Levemir®)	SC	1 a 2	4 a 7	18 a 24**
Ação ultralonga				
Degludeca (Tresiba®)	SC	0,5 a 1,5	Pico mínimo	> 42

*Ainda não aprovada para o uso pediátrico em 2020. **A duração pode ser mais curta, dependendo da dose empregada. SC: via subcutânea. Adaptado de Danne et al., 2018.[7]

Análogos de insulina de ação ultrarrápida

Há basicamente três análogos ultrarrápidos injetáveis aprovados para crianças: as insulinas Aspart, Lispro e Glulisina. Todas apresentam alteração molecular específica (Quadro 62.4), porém, em comum, não se observa diferença significativa de início de ação, de pico e de duração entre elas, tanto em adultos como em crianças.[18-20] Há nítidas vantagens na utilização dos análogos de insulina sobre a insulina Regular, especialmente em crianças, como melhor controle glicêmico (incremento médio de 0,15% na redução da HbA_{1c}) e maior flexibilidade no horário de aplicação, menor risco de hipoglicemia, bem como menor ganho de peso.[7,10,21-25]

Quadro 62.4 Características dos análogos insulínicos.

Análogo insulínico	Alteração na molécula da insulina humana
Lispro	Inversão dos aminoácidos prolina e lisina nas posições 28 e 29 da cadeia B
Aspart	Substituição da prolina pelo ácido aspártico na posição 28 da cadeia B (B28)
Glulisina	Substituição da asparagina pela lisina na posição 3 + substituição da lisina pelo ácido glutâmico na posição 29
Glargina	Substituição da asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia alfa + adição de duas moléculas de arginina nas posições B31 e B32
Detemir	Acilação do ácido mirístico na posição B29, onde está posicionada a lisina + remoção da treonina da posição B30
Degludeca	Adição do ácido hexadecanoico ao aminoácido lisina na posição B29

Algumas considerações importantes devem ser observadas para a prescrição dos análogos de rápida ação:

- Devem ser aplicados antes das refeições, entre 15 minutos a imediatamente antes, pois isso reduz o risco de hiperglicemia pós-prandial, assim como pode também reduzir as hipoglicemias noturnas.[22-24] Somente em casos excepcionais, como lactentes e crianças pré-escolares com inconsistência de previsibilidade alimentar, deve-se aplicar esses análogos imediatamente após a alimentação[7,26]
- Devem ser usados preferencialmente em SICI, pois, nesta situação, o uso de análogos de ação rápida é superior à insulina Regular, devido ao fato de possibilitarem redução de taxas de hiperglicemia pós-prandial e hipoglicemia noturna.[27,28] As

insulinas Lispro, Aspart e Glulisina são todas aprovadas para uso com SICI[7]

- Recentemente, uma nova formulação de insulina Aspart foi aprovada no Brasil (Fiasp®). Ela foi conseguida após a adição de nicotinamida (vitamina B3), resultando em absorção, início da ação e pico de ação mais rápidos, por isso vem sendo chamada de "Aspart de ação mais rápida" (*Faster acting Aspart*).[29] Em comparação com a insulina Aspart original, tem início de ação 5 minutos antes, pico 11 minutos mais cedo e, já nos primeiros 15 minutos da aplicação, maior quantidade de insulina é disponibilizada na circulação.[29,30] Ela pode ser aplicada imediatamente antes das refeições ou até 20 minutos após seu início.[30] Em estudos randomizados, envolvendo pacientes submetidos ao esquema basal-*bolus*, o controle da hiperglicemia pós-prandial mostrou-se superior com Fiasp®em comparação à insulina Aspart original.[31,32]

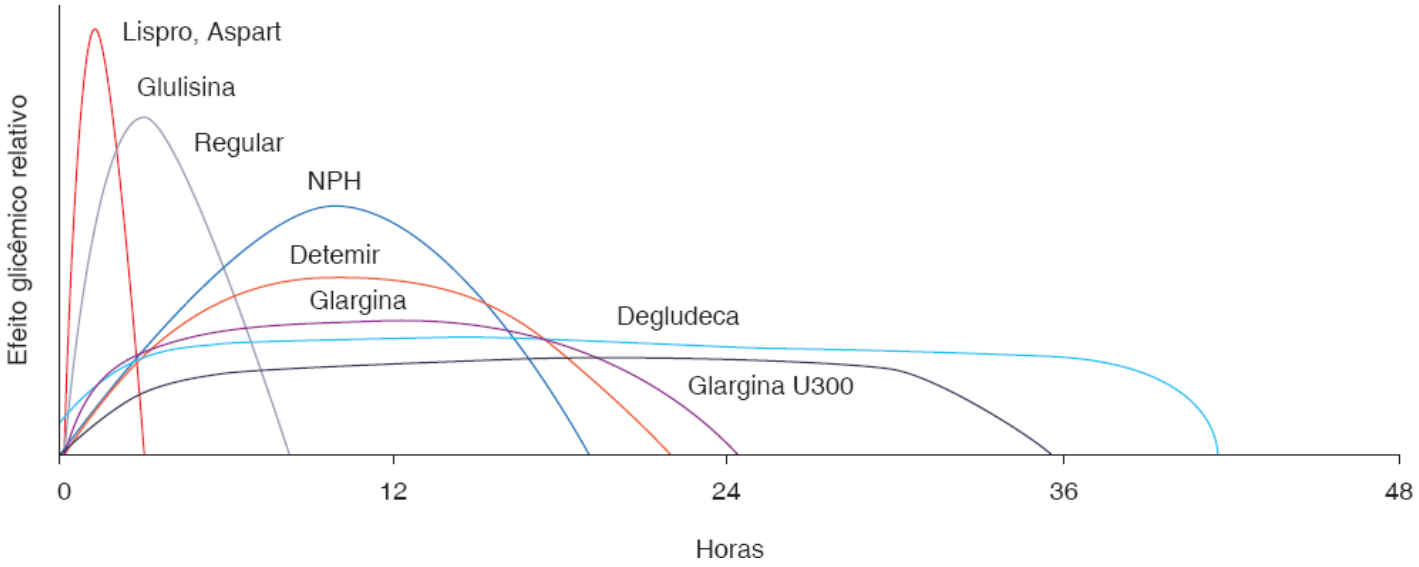


Figura 62.2 Perfil de ação das diferentes insulinas.

Insulina humana inalável

Recentemente foi aprovada, para adultos com DM1 ou DM2, uma nova insulina humana em pó inalável (Afrezza®), para ser aplicada antes das refeições, como alternativa à insulina Regular (da qual ela é derivada) e aos análogos insulínicos de rápida ação.[33] Após a inalação de 4 a 8 U, o início de ação ocorre rapidamente, com tempo de concentração máxima plasmática ($t_{máx}$) de 8 a 15 minutos (*versus* 50 a 60 minutos com a Lispro) e duração de ação de 180 a 240 minutos (*versus* 280 minutos com a Lispro).[33-35] Mais recentemente, foi relatado caso de adolescente com a rara síndrome da resistência à insulina subcutânea que foi tratada com sucesso com Afrezza® antes das refeições e Glargina, 1 vez/dia, por via intramuscular.[36]

Insulinas de ação intermediária

O principal representante deste grupo é a insulina NPH (Protamina Neutra Hagedorn). Seu perfil de ação pode ser adequado para esquemas de 2 vezes/dia e, eventualmente, para uso 3 vezes/dia, ou até mesmo 4 vezes/dia.[7] Aplicações mais fracionadas são especialmente úteis em crianças com maior risco de hipoglicemia e hipoglicemias noturnas. No esquema basal-*bolus*, pode ser usada pela manhã e à noite e, preferencialmente, a dose noturna de NPH deve ser deslocada para o mais tarde possível, na hora de dormir.[7,37] Devido ao seu mecanismo de ação com pico de ação entre 4 e 12 horas (ver Quadro 62.3), a NPH nunca deve ser usada apenas 1 vez/dia (com a possível exceção da fase de lua de mel), visto que não conseguirá a cobertura basal adequada.[7] Esquemas variantes com NPH em pequenas doses no almoço e/ou no jantar podem compor o esquema terapêutico, sempre com o cuidado do risco da sobreposição de curva de ação e sua relação com o risco aumentado de hipoglicemias.[10] As maiores desvantagens da NPH são as amplas variações diárias interindividuais e intraindividuais e a duração dos picos, que, quando comparadas aos análogos de ação prolongada, podem resultar em controle metabólico abaixo do ideal e aumento do risco de hipoglicemia noturna.[7,10] A NPH também necessita de ressuspensão adequada.[38] Em um estudo, a concentração de insulina em frascos e cartuchos usados de insulina NPH que não haviam sido misturados completamente variou entre 5 e 200 U/mℓ, o que demonstra a grande armadilha que pode ocorrer com o uso inadequado dessa insulina.[39]

Análogos de insulina basais

Os análogos de insulina basais atualmente disponíveis são as insulinas Glargina (U100 e U300), Detemir e Degludeca, que apresentam diferentes modos e tempos de ação (ver Quadro 62.3).[5] Eles se mostraram seguros e eficazes em crianças e adolescentes com DM1. Quando comparados à insulina NPH, exibem um efeito insulínico mais previsível, com menor variação glicêmica de um dia para outro, além de possibilitarem redução na ocorrência de episódios de hipoglicemia, sobretudo hipoglicemia noturna.[40-44] São, portanto, preferíveis, sempre que disponíveis.[7]

■ *Insulina Glargina*

A insulina Glargina, originalmente, está disponível em produto contendo 100 unidades por mℓ (U100), como a maioria das insulinas. Ela tem duração de ação de até 24 horas, mas, em alguns pacientes, o efeito da medicação diminui após 20 horas.[7] Ela é frequentemente administrada 1 vez/dia, mas muitas crianças podem necessitar de duas injeções diárias.[7,41,44] Recomenda-se que seja administrada aproximadamente no mesmo horário todos os dias.[7] Tal administração pode ser feita no café da manhã, no jantar ou na hora de deitar, com a mesmo eficácia.[7]Contudo, em um estudo randomizado, hipoglicemia noturna ocorreu com frequência significativamente menor quando a insulina foi aplicada após a o café da manhã.[44] Quando comparada à NPH, a Glargina propiciou um controle glicêmico superior ou igual, associado a menor risco de hipoglicemias noturnas.[39,40,43] Ao substituir a NPH pela Glargina, deve-se empregar uma dose total de insulina cerca de 20% menor para evitar hipoglicemia. Depois disso, a dose deve ser ajustada individualmente.[7,42,45,46]

Em 2015, foi comercializada a Glargina U300, cuja maior meia-vida lhe permite uma única aplicação diária, com uma variação de 2 a 3 horas para mais ou para menos em relação ao horário habitual.[47-49] Em relação à Glargina, a Glargina U300 apresenta, ao longo de 24 horas, perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos mais planos e duração de ação mais duradoura (até 36 horas), devido a uma liberação mais gradual e prolongada do depósito subcutâneo mais compacto.[7,47] Em estudo com 549 casos de DM1, as duas insulinas propiciaram similares controles glicêmicos (à custa de uma dose de Glargina U300 20% maior) e frequências de hipoglicemias.[48] Em um estudo de vida real mais recente, melhora do controle glicêmico com a troca da Glargina pela Glargina U300 apenas foi observada em pacientes com $HbA_{1c} > 7,5\%$.[49]

■ *Insulina Detemir*

A Detemir é um análogo da insulina com duração de ação de até 23 horas. Ela pode ser administrada 1 a 2 vezes/dia, com base nas necessidades metabólicas e no monitoramento da glicemia.[7] Em um estudo pediátrico, 70% dos pacientes usaram Detemir 2 vezes/dia.[50] Em outro estudo, a administração da insulina 2 vezes/dia não mostrou vantagem clínica em relação à aplicação única diária; contudo, os pacientes na puberdade geralmente precisaram de duas doses diárias.[51]

Detemir é caracterizada por um perfil farmacocinético mais reprodutível de que a Glargina e a NPH.[7,52] Entre crianças e adolescentes com DM1, em estudos com 52 semanas de duração, Detemir propiciou um risco reduzido de hipoglicemia noturna em comparação à NPH,[42] e se mostrou não inferior à Glargina[53] em termos de controle glicêmico e ocorrência de hipoglicemias. Em outro estudo, o controle glicêmico foi também similar com Glargina e Detemir (com uma dose média de insulina 19% maior).[54] Ademais, um número de pacientes cerca de 2 vezes maior no grupo da Detemir precisou de duas injeções diárias de insulina basal (62,5 *versus* 32,9%; $p = 0,004$).[54]

Portanto, ao realizar a troca de outras insulinas basais pela Detemir, deve-se estar ciente de que maior quantidade de insulina pode ser necessária para se alcançar o mesmo controle glicêmico.[7,54] Outro aspecto interessante é que a Detemir, em comparação com outras insulinas basais, induz menor ganho de peso, tanto em adultos quanto no grupo pediátrico,[43,51]por um mecanismo ainda não bem-definido.[7]

■ *Insulina Degludeca*

Degludeca é um análogo de ação ultralonga que forma multi-hexâmeros solúveis após a administração subcutânea, que depois se dissociam lentamente e resultam em um processo lento e liberação estável de monômeros na circulação, prolongando a ação por até 42 horas.[55,56]O perfil de ação ultralonga da Degludeca possibilita maior flexibilidade no horário de aplicação habitual (3 horas para mais ou para menos).[7,10] Outra característica é que, diferentemente da Glargina e da Detemir, ela pode ser misturada com insulinas de ação rápida ou ultrarrápida na mesma solução, sem o risco de formar hexâmeros híbridos e nem de farmacocinética ou farmacodinâmica erráticas.[7] Em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2), quando comparada à Glargina, Degludeca resultou em menor ocorrência de hipoglicemia noturna,[57] o que não foi observado quando comparada com a Glargina U300.[58] Em estudo comparativo com a Detemir, em pacientes com DM1, evidenciou-se similar controle glicêmico, usando-se uma dose de Degludeca 30% menor.[59] As taxas de hipoglicemia não

diferiram significativamente entre os dois grupos de tratamento; no entanto, a frequência de hiperglicemia com cetose foi significativamente menor com a Degludeca, potencialmente oferecendo um benefício específico para pacientes propensos à cetoacidose diabética.[59]

Insulinas pré-misturadas

Dispomos também em nosso país de pré-misturas de insulinas em doses fixas contendo NPH (70%) + Regular (30%); Lispro protamina (75%) + Lispro (25%); Lispro protamina (50%) + Lispro (50%) e Aspart protamina (70%) + Aspart (30%).

Não há, contudo, evidências de benefícios do uso de pré-misturas em crianças e adolescentes, e sua utilização pode causar dificuldades de aderência e um "engessamento" que dificulta a variação da dose de acordo com a dinâmica necessidade do estilo de vida desses pacientes.[10] Portanto, sua maior utilidade seria para os casos de DM2.

PRESCRIÇÃO DE INSULINOTERAPIA

Como comentado no início do capítulo, o esquema basal-*bolus* é a forma mais fisiológica de se tratar o paciente com DM1.[7] A quantidade de insulina basal prescrita deve ficar entre 30% (ao usar a Regular) e 50% (ao usar os análogos de ação rápida) da quantidade diária de insulina.[7,10,60] Pode-se prescrever a NPH em 2 a 3 vezes/dia ou, preferencialmente, análogos de longa ação 1 vez/dia. Glargina frequentemente é administrada 1 vez/dia, mas até um terço das crianças pode necessitar de duas aplicações diárias.[54] Detemir pode ser aplicada 1 vez/dia, mas até 70% das crianças e adolescentes vão precisar de duas aplicações diárias para obterem um adequado controle glicêmico.[50,54] Em contraste, Degludeca[55] e Glargina U300[47] necessitam apenas de única aplicação diária. O complemento dessa dose deve ser feito com o uso de insulina Regular ou, de preferência, com Lispro, Aspart ou Glulisina, sendo divididos em 3 a 4 vezes/dia, antes de cada refeição.[7,10,60]

Esquemas com duas aplicações diárias (p. ex., antes do café da manhã e do jantar), combinação de insulinas de ação intermediárias (p. ex., NPH) com insulinas de ação rápida (Regular) ou ultrarrápida não são recomendados.[7,10] Contudo, de acordo com as diretrizes de 2018 da International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), eles poderiam ser considerados em situações muito especiais: (1) quando a adesão ao tratamento for um problema; (2) durante o período de lua de mel; ou (3) pacientes com acesso muito limitado aos cuidados do diabetes.[7]

Dose da insulina

A dose diária de insulina no DM1 recém-diagnosticado ou logo após a recuperação da cetoacidose diabética varia entre 0,5 e 1,0 U/kg.[60,61] Frequentemente, podem ser necessárias doses maiores para a recuperação do equilíbrio metabólico, caracterizado pela reposição dos depósitos corporais de glicogênio, proteína e gordura que foram exauridos durante a descompensação diabética. Para crianças pré-púberes, em geral, a dose vai variar de 0,7 a 1,0 U/kg/dia.[60-62] Na puberdade e em períodos de estresse físico ou emocional, as doses podem aumentar substancialmente, acima de 1 U/kg, podendo chegar a 2 U/kg/dia. De fato, as doses de insulina tendem a aumentar na puberdade de ambos os sexos ou em períodos menstruais de adolescentes e mulheres adultas.[61] Elas devem ser constantemente ajustadas de forma gradual, tendo em mente o alcance do alvo glicêmico (70 a 180 mg/dℓ) e da HbA_{1c} < 7,5%, preferencialmente < 7,0%, sem a presença de hipoglicemia graus 2 e 3.[60-62]

Importante lembrar que determinadas condições implicam a necessidade de modificação da dose diária de insulina, para mais (infecções, puberdade, período menstrual, estresse etc.) ou para menos (insuficiência renal, hipotireoidismo, doença de Addison, síndromes de má absorção etc.).[4-7,10]

Alguns pacientes podem espontaneamente normalizar as glicemias, na chamada *fase de lua de mel* ou *remissão parcial*, após a introdução da insulinoterapia. Normalmente, esse período não dura mais que poucas semanas. Recomenda-se, entretanto, que a terapia insulínica não seja suspensa, mas mantida em doses baixas (0,2 a 0,5 U/kg/dia), com cuidado para evitar hipoglicemias.[7,10,60,61]

É fundamental ensinar ao paciente uma maneira prática de corrigir as hiperglicemias a partir do cálculo do índice de sensibilidade e do *bolus* de correção.[7,10] A correta contagem de carboidratos e é outro ponto de suma importância para o correto cálculo da dose das insulinas prandiais,[63,64] como comentado a seguir.

Fator de sensibilidade e *bolus* de correção

Define-se fator de sensibilidade (FS) como a quantidade de glicose sanguínea (em mg/dℓ) que sofrerá diminuição em 2 a 4 horas após a administração de 1 U de insulina *bolus* (insulina de ação rápida). Vários métodos podem ser usados para determinar o FS de um indivíduo. Um dos mais utilizados é a chamada "regra dos 1.800", na qual o FS é encontrado dividindo-se 1.800 pela dose diária total de insulina que vem sendo usada pelo paciente e proporcionando controle glicêmico adequado. Por exemplo, se o paciente estiver usando 30 UI de insulina no dia (basal + *bolus*), seu FS será 1.800 ÷ 30 = 60. Isso significa que a aplicação de 1 UI de análogo de insulina de ação rápida irá reduzir a glicemia em 60 mg/dℓ (Quadro 62.5).[4,31,65] Se o paciente utilizar insulina Regular, usa-se 1.500 ÷ dose total de insulina.[59]

O FS é útil na redução das glicemias elevadas antes das refeições ou em qualquer outro momento em que ocorrer hiperglicemia. O *bolus* de correção (BC) pode ser calculado pela divisão da diferença entre a glicemia atual (GAT) e a glicemia-alvo (GAL) pelo FS (BC = GAT – GAL ÷ FS) (Quadro 62.6). Para a maioria dos pacientes, a glicemia-alvo é de 100 mg/dℓ. Entretanto, em pacientes com maior tendência à hipoglicemia, a GAL deve ser maior (120 a 140 mg/dℓ), enquanto na gravidez esse alvo deve ser menor (90 mg/dℓ). Se tomarmos como exemplo um paciente com FS de 30, glicemia de 220 mg/dℓ e meta glicêmica de 100 mg/dℓ (portanto, 220 – 100 ÷ 30 = 4), a aplicação de 4 UI de insulina de ação rápida trará a glicemia em 2 a 4 horas para 100 mg/dℓ (ver Quadro 62.6).

Quadro 62.5 Cálculo do fator de sensibilidade (FS).

Análogos insulínicos de ação rápida

FS = 1.800 ÷ dose total de insulina (basal + *bolus*)

Exemplo:

- Dose total: 30 unidades
- FS = 1.800 ÷ 30 = 60

Insulina Regular

FS = 1.500 ÷ dose total de insulina (basal + *bolus*)

Exemplo:

- Dose total: 30 unidades
- FS = 1.500 ÷ 30 = 50

Quadro 62.6 Cálculo do *bolus* de correção (BC).

$$BC = \frac{\text{Glicemia atual} - \text{Glicemia-alvo}}{\text{Fator de sensibilidade}}$$

Exemplo:

- Glicemia atual: 220 mg/dℓ
- Glicemia-alvo: 100 mg/dℓ
- Fator de sensibilidade: 40
- $BC = \frac{220 - 100}{30} = 4$ unidades de insulina de ação rápida

Relação insulina/carboidrato e *bolus* de alimentação

Esta relação, obtida com a contagem de carboidratos, é muito importante pelo fato de possibilitar maior flexibilidade na qualidade e na quantidade de carboidratos a serem ingeridos durante uma refeição ou um lanche e manter um bom controle glicêmico pós-prandial. Ela traduz a quantidade de insulina (em unidades) capaz de metabolizar uma determinada

quantidade de carboidratos (em gramas). Ela é individual e pode variar desde 1 unidade de insulina a cada 5 g de carboidratos até 1 unidade a cada 25 g de carboidratos ou mais, em raras situações.[63,64]

A aplicação desse processo envolve o aprendizado do sistema de contagem de carboidratos e o monitoramento frequente das glicemias pré e pós-prandiais. Inicia-se com o valor obtido pela "regra dos 500", em que o número 500 é dividido pela dose diária total de insulina que vem sendo usada pelo paciente e proporcionando controle glicêmico adequado (Quadro 62.7). Por exemplo, em um indivíduo que usa 50 UI de insulina/dia, a relação insulina/carboidrato (relação I/C) será 500 ÷ 50, ou seja, 10. Isso significa que 1 unidade de insulina Regular ou análogo de insulina de ação rápida metabolizará 10 g de carboidratos. Um segundo método é o da utilização do peso corporal do paciente. Quanto maior o peso, maior será a necessidade insulínica para metabolização glicídica (Quadro 62.8).[62,63] O monitoramento glicêmico pré e pós-prandial frequente tornará possível a determinação mais precisa da relação insulina/carboidrato. Essa relação varia intensamente durante as 24 horas. Ela é maior ao despertar (*fenômeno do alvorecer*), diminui e permanece estável até o fim do dia, eleva-se de novo ao entardecer e cai progressivamente até alcançar necessidades menores de insulina durante a noite e a madrugada.[63,64]

Para determinar a relação I/C inicial em pacientes com DM1 recém-diagnosticado, nos quais ainda não é possível saber a dose total diária de insulina que proporcionará controle glicêmico ideal, a regra de 500 pode não ter precisão adequada. Nesta situação, pode também ser utilizado o peso corporal (ver Quadro 62.7). Em crianças com menos de 50 kg, inicia-se o tratamento com relação I/C igual a 30.[63,64,66,67]

Com base no que foi exposto anteriormente, exemplifica-se o caso de uma criança de 8 anos de idade com DM1; dose total de insulina por dia, 20 UI (NPH + Regular). Glicemia antes do café da manhã: 175 mg/dℓ; meta glicêmica, 100 mg/dℓ. Café da manhã consistindo em 1 copo de leite (12 g de carboidratos), 1/2 pão francês com requeijão (14 g de carboidratos) e 1 maçã pequena (12 g); total de carboidratos: 38 g. *Qual deveria ser a quantidade de insulina Regular a ser aplicada?*

Quadro 62.7 Relação insulina/carboidrato (I/C).

Relação I/C = 500 ÷ dose total diária de insulina

Exemplo:

- Paciente usa 50 unidades de insulina/dia
- Relação I/C = 500 ÷ 50 = 10
- Cada 1 UI de insulina de ação rápida irá metabolizar 10 g de carboidratos

Quadro 62.8 Relação insulina/carboidrato, de acordo com o peso do paciente.

Peso (kg)	Razão
45 a 49	1:16
49,5 a 58	1:15
58,5 a 62,5	1:14
63 a 67	1:13
67,5 a 76	1:12
76,5 a 80,5	1:11
81 a 85	1:10
85,5 a 89,5	1:9
90 a 98,5	1:8

99 a 107,5	1:7
≥ 108	1:6

- Passo 1: calcule o fator de sensibilidade pela regra dos 1.500. Assim, 1.500/20 = 75; ou seja, 1 unidade de insulina Regular reduzirá 75 mg/dℓ de glicose; **FS = 75**
- Passo 2: calcule a dose do BC: glicemia atual – meta glicêmica ÷ FS. Então, o BC: 175 – 100 ÷ 75 = 1 U; **BC = 1 UI**
- Passo 3: calcule a relação I/C utilizando a regra dos 500. Assim, 500 ÷ 20 = 25, ou seja, 1 unidade de insulina ultrarrápida cobrirá 25 g de carboidratos, **relação I/C = 25**
- Passo 4: calcule o *bolus* de alimentação (BA): total de carboidratos ÷ relação I/C. BA: 38 ÷ 25= 1,5, ou seja, 1,5 UI irá metabolizar 38 g de carboidrato. **BA = 1,5**
- Passo 5: calcule a dose total: dose BC + dose BA = 1 U + 1,5 U = 2,5 U.

Em resumo, para esta criança, é necessário aplicar 2,5 UI de insulina regular, meia hora antes da refeição. Caso a insulina utilizada seja um análogo de ação rápida, deve ser utilizada a regra de 1.800 e a dose total (BC + BA) deverá ser aplicada 15 minutos antes da refeição ou lanche.

Em determinadas situações o paciente se torna mais sensível à insulina (necessitando de doses menores), como pessoas com baixo peso, atletas bem condicionados e DM1 recém-diagnosticado. Às vezes, ocorre o contrário, ou seja, maior resistência à insulina: período puberal, obesidade, estados infecciosos, último trimestre da gestação e pessoas em uso de glicocorticoides, entre outras.

Locais de aplicação

Os locais habituais de injeção da insulina são mostrados na Figura 62.3:

- Abdome: o local preferido quando é necessária uma absorção mais rápida e pode ser menos afetado pela atividade muscular ou pelo exercício

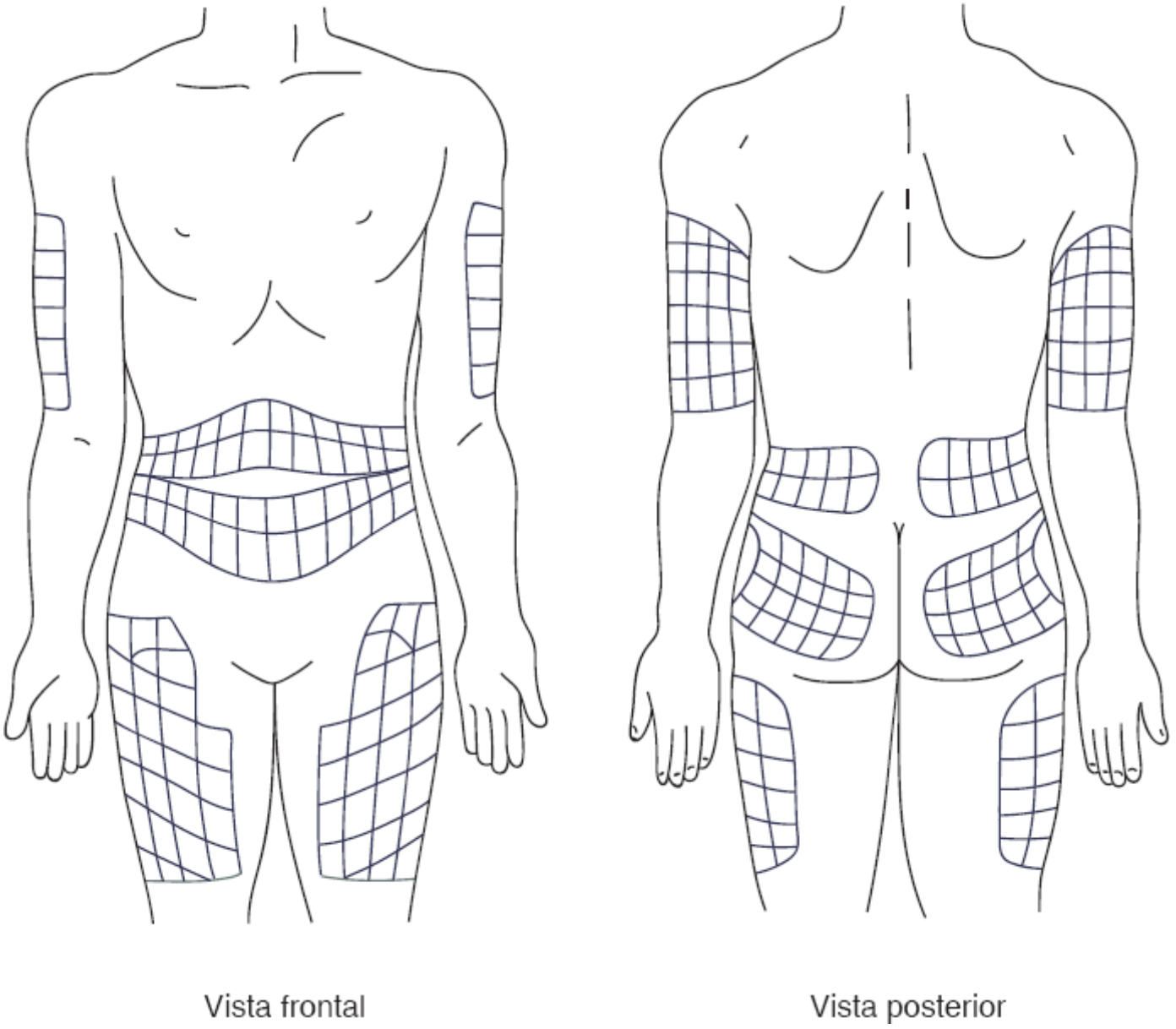


Figura 62.3 Locais habituais de aplicação subcutânea da insulina.

- Coxa (parte frontal ou lateral): local preferido para absorção mais lenta de insulinas de ação mais longa)
- Nádegas (quadrante lateral superior)
- Braço (face lateral): em crianças pequenas com pouca gordura subcutânea, a injeção neste local pode resultar mais facilmente em injeção intramuscular, com o surgimento de dor e hematomas desagradáveis.[7]

A rotação dos locais de injeção também é importante para evitar lipo-hipertrofia (ver adiante). A limpeza ou desinfecção da pele não é necessária, a menos que a falta de higiene seja um problema real. Tampouco é necessário massagear o local da aplicação, visto que pode acelerar a absorção da insulina.[7]

Insulinoterapia para a atividade física

A atividade física geralmente exige ajustes na dosagem de insulina, quer basais ou nas insulinas rápidas, e pode necessitar também de ingestão adicional de carboidratos. A variação da dose de insulina e a quantidade de carboidratos que deve ser ingerida antes, durante ou após a prática do exercício dependerá do tipo de atividade, se aeróbica ou anaeróbica, da intensidade do exercício e da duração da atividade física. O estado atlético do indivíduo e o nível do condicionamento físico também podem influenciar.[68-70]

Existe a necessidade de ajustes da insulina e da ingestão de carboidratos durante o período em atividade física. Esses ajustes devem ser, contudo, individualizados.[68,71,72] Para usuários de bombas de insulina, a suspensão da taxa basal durante o exercício por até 120 minutos reduz o risco de hipoglicemia durante o exercício.[68,73] Nos pacientes em uso de insulina basal-*bolus*, há um risco aumentado de hipoglicemia noturna, devido ao aumento da taxa metabólica basal e

consequente aumento do consumo de glicose por muitas horas após o exercício.[74] Esse risco pode ser reduzido com o aumento do consumo de carboidrato durante ou logo após a atividade e o consumo de um lanche noturno, antes de dormir.[74] Muitos atletas precisam reduzir significativamente suas doses de insulina em 50, 75 e até 100% em atividades de *endurance*.[73,75]

Em pacientes em uso de SICI, a infusão de insulina basal deve ser reduzida e até suspensa 90 a 120 minutos antes do início da atividade.[63,64]

Insulinização do paciente em bomba de insulina

O Quadro 62.9 mostra as indicações aceitas pelas sociedades médicas para a indicação da terapia SICI.[76-78]

A dose diária total antes do início da SICI pode ser usada para determinar as configurações iniciais da bomba. Em crianças mais velhas e adolescentes, espera-se uma divisão 50/50 do total da dose para basal-*bolus*; contudo, para crianças abaixo de 7 anos de idade, a administração basal de insulina pode chegar a cerca de 30 a 35% da dose total diária de insulina.[76-78]

Para iniciar a prescrição, pegue a quantia a ser entregue como basal, ou seja, 50% da dose total de insulina, e divida por 24 (que corresponde ao número de horas do dia). Por exemplo, para um paciente com dose total de insulina de 24 unidades/dia, pegue a metade disso, ou seja, 12 unidades e divida esse número por 24, resultando em 0,5 unidade/hora, que você programará na dose de insulina basal desse paciente a cada hora.[76-78] A personalização dessa prescrição pode ser necessária, pois geralmente se necessita maior quantidade de insulina durante a madrugada até período matinal. Pode-se utilizar, nesse caso, as tabelas de Renner.[76]

Quadro 62.9 Recomendações para o uso da bomba de insulina (SICI).

Indicações ou situações em que a bomba de insulina deve ser considerada
• Hipoglicemia grave recorrente
• Grande variabilidade glicêmica, não decorrente de terapia de múltiplas doses desajustada, mesmo na vigência de HbA1c normal
• Mau controle do diabetes (HbA1c fora do alvo para a faixa etária)
• Complicações microvasculares ou risco de complicações macrovasculares
• Comprometimento da qualidade de vida
Circunstâncias em que a SICI pode ser útil
• Crianças pequenas, lactentes e recém-nascidos
• Crianças e adolescentes com o fenômeno do alvorecer pronunciado
• Crianças com fobia de agulhas/picadas
• Adolescentes grávidas, preferencialmente preconcepção
• Indivíduos suscetíveis à cetoacidose
• Atletas competitivos

Adaptado de Danne et al., 2018;[7] Sherr et al., 2018.[78]

Nos usuários de SICI, para a determinação dos fatores de correção/fatores de sensibilidade à insulina, podem ser mantidos os fatores de correção e relações de carboidratos que estiver usando antes da transição para a bomba, ou utilizar a mesma fórmula com fator de correção da regra do 1.800, dividindo 1.800 pela dose total diária de insulina. Dependendo da sensibilidade à insulina, a regra 1.800 pode ser ajustada para cima (2.000/TDD) para os pacientes que são sensíveis à insulina ou para baixo (1.500/TDD) para aqueles que são mais resistentes. Da mesma maneira, para a relação I/C, mantém-se a mesma usada na terapia basal-*bolus* precedente ao início do SICI ou usando a regra dos 500, dividindo 500

pela dose total diária de insulina. Lembre-se que crianças pequenas podem necessitar de doses maiores de insulina ultrarrápida nas refeições. A utilização de rigoroso controle glicêmico por glicemia capilar, ou o uso de sensores em monitoramento contínuo, deve ser para ajustes graduais e personalização das doses de insulina.[76-80]

EFEITOS COLATERAIS DA INSULINA

Hipoglicemia

É a principal e mais temida complicação, sendo mais comum com a insulinoterapia intensiva do que com a convencional.[81] Omissão de refeição e erro na dose de insulina são outros fatores habituais. Entre adolescentes e adultos, atividade física e ingestão de bebidas alcoólicas estão entre os fatores precipitantes mais comuns. No entanto, muitas vezes, a hipoglicemia ocorre sem uma causa aparente.[81]

Ganho de peso

Insulinoterapia implica ganho de peso médio de 3 a 9%. Isso pode ser importante quando há sobrepeso ou obesidade. Um excessivo ganho ponderal pode ser minimizado pelo uso da menor dose possível, a fim de se alcançarem as metas do controle glicêmico. Além disso, dieta e atividade física devem ser incentivadas.[7,10,60]

Reações alérgicas

Pode surgir alergia à insulina como reação no local da injeção (eritema, endurecimento, prurido ou sensação de ardor) ou, mais raramente, como manifestações sistêmicas variadas (de urticária a edema de glote ou choque anafilático). Com o advento das insulinas humanas, reações alérgicas têm sido observadas em menos de 1% dos pacientes tratados.[82] O tratamento mais simples consiste em trocar a insulina por análogos de insulina.[83,84] No entanto, essa conduta nem sempre funciona, uma vez que, eventualmente, o paciente pode também ser alérgico aos análogos.[85]

Outras reações cutâneas

Neste item, incluem-se a lipoatrofia e a lipo-hipertrofia (Figura 62.4). A última resulta da aplicação repetida da insulina em um mesmo local e pode ser prevenida pelo rodízio adequado dos locais das injeções. A lipoatrofia parece ser um fenômeno imunológico e é considerada um achado bastante raro após a introdução da insulina humana e, mais ainda, com o uso dos análogos insulínicos.[60,86] No entanto, relatos recentes indicam que a lipoatrofia tem sido um problema crescente em pacientes tratados com análogos insulínicos, principalmente naqueles que usam bombas.[7,87,88]

Diante de casos de lipoatrofia, deve-se trocar o tipo de insulina, o que nem sempre funciona. Como alternativa, pode-se injetar betametasona juntamente com a insulina (1 µg por unidade de insulina ou 0,075 mg), havendo relatos tanto de sucesso quanto de insucesso com essa abordagem.[89] A experiência do tratamento da lipo-hipertrofia com lipoaspiração é ainda limitada, mas têm sido relatados bons resultados estéticos.[82]

MEDICAMENTOS COADJUVANTES À INSULINOTERAPIA EM PACIENTES COM DM1

Apesar do tratamento do DM1 ter como base exclusivamente a insulinoterapia, alguns fármacos classicamente utilizados para tratamento do DM2 estão sendo constantemente testados em estudos clínicos, como adjuvantes às terapias com insulina para pacientes com DM1. Há poucas e limitadas conclusões científicas relevantes sobre esses fármacos, porém alguns agentes podem ter um papel na otimização do controle metabólico, auxiliando no controle do peso e reduzindo a variabilidade glicêmica em pessoas com DM1. Questões específicas de segurança, incluindo o aumento do risco de hipoglicemia e cetoacidose diabética, bem como os efeitos desses tratamentos nos principais desfechos cardiovasculares, devem ser avaliadas em estudos futuros, antes que essas escolhas terapêuticas se tornem amplamente disponíveis para o tratamento da DM1. Limitações dos ensaios clínicos, pequeno número de estudos e pacientes envolvidos, heterogeneidade nos desenhos dos estudos e resultados explorados são escassos, não levando em consideração a heterogeneidade clínica dos pacientes com DM1 e dentro de desenhos que não refletem a vida ideal dos pacientes.

Figura 62.4 Lipoatrofia (*setas vermelhas*) e lipo-hipertrofia (*setas azuis*) abdominais em adolescentes fazendo uso de insulinas Regular e NPH humanas.

A *metformina* demonstrou possíveis efeitos benéficos sobre o peso corporal, perfil lipídico e redução de doses de insulina, porém sem efeito sustentável sobre a HbA_{1c} e com potencial aumento de risco de hipoglicemias.[90,91]

Os *inibidores de DPP-4*, a despeito do bom perfil de segurança e um possível papel protetor da função da célula beta, não propiciaram efeito significativo sobre a HbA_{1c}.[92]

Os *agonistas do receptor de GLP-1*, por sua vez, demonstraram redução significativa da HbA_{1c}, do peso corporal e, particularmente, uma redução das doses de insulina *bolu*s, porém com aumento igualmente significativo do risco de cetoacidose diabética e hipoglicemia.[93]

Os análogos da amilina foram aprovados pela FDA e demonstraram significativa redução da HbA_{1c}, melhora do peso corporal e redução das doses de insulina. Entretanto, a necessidade de aplicação subcutânea 3 a 4 vezes/dia, além do seu

elevado custo, frearam sua utilização em maior número de pacientes.[94]

Os *inibidores do SGLT-2* também têm sido amplamente estudados e há aprovação por algumas agências regulatórias para adultos com DM1, nos quais demonstraram efeitos favoráveis sobre a redução da HbA_{1c}, melhora de peso corporal e melhora da variabilidade glicêmica. Proteção cardiovascular e renal também tem sido demonstrada em pacientes com DMI. São, portanto, fármacos realmente promissores. Contudo, há uma grande preocupação com a ocorrência de cetoacidose diabética, com possível aumento do risco de mortalidade por tal complicação, além de aumento de infecções genitais e urinárias.[95]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A insulinoterapia é o pilar principal do tratamento do paciente com DM1, porém requer constante supervisão médica, ação de equipe multiprofissional promovendo educação continuada do paciente e da família, suporte nutricional e treinamento adequado em contagem de carboidratos, além de suporte psicológico para todos os envolvidos no cuidado do paciente. A tecnologia vem cada vez mais auxiliando o controle e o tratamento do DM1. Assim, a adoção do uso de tecnologias, aplicativos e ferramentas disponíveis que tragam conforto e satisfaçam a qualidade de vida das pessoas é cada vez mais constante na rotina do especialista.

Resumo

A descoberta da insulina foi o grande marco da história do diabetes melito tipo 1 (DM1), uma vez que, até então, a doença era geralmente fatal. A primeira insulina disponibilizada foi a Regular. Subsequentemente, Hagedorn acrescentou a protamina à insulina, criando, assim, a insulina NPH. Nos anos 1950, foi sintetizada uma insulina desprovida de protamina, denominada insulina Lenta. Com o advento da biologia molecular, passou-se a sintetizar, pela técnica do DNA recombinante, a insulina humana sintética, menos antigênica que as insulinas de origem animal (bovina e suína). Nas últimas duas décadas, vários análogos insulínicos sintéticos têm sido desenvolvidos, por modificações na cadeia B da insulina, para serem usados como insulina basal (insulinas Glargina, Detemir e Degludeca) ou para o controle da glicemia pós-prandial (insulinas Lispro, Aspart e Glulisina). Em comparação às insulinas NPH e Regular, os referidos análogos têm a vantagem de causar menos hipoglicemia, o principal temor dos pacientes submetidos à insulinoterapia. A insulinoterapia intensiva representa a melhor forma de tratamento para o DM1, seja na forma de múltiplas injeções de insulina (esquema basal-*bolus*), seja por meio de bombas de infusão contínua de insulina subcutânea, com o objetivo de mimetizar a liberação fisiológica de insulina pelas células beta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenfeld J. Insulin: discovery and controversy. Clin Chem. 2002; 48:2270-88.
2. Perkins BA, Rosenstock J, Skyler JS et al. Exploring patient preferences for adjunct-to-insulin therapy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2019; 42:1716-23.
3. Jackson RL. Historical background in The physiological management of diabetes in children. New York: Medical Examination Publishing; 1986. pp. 6-16.
4. Pires AC, Chacra AR. The evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. Arq Brasil Endocrinol Metabol. 2008; 52:268-78.
5. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13:385-99.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329:977-86.
7. Danne T, Phillip M, Buckingham BA et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018; 19(Suppl 27):115-35.
8. Rorsman P, Braun M. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. Annu Rev Physiol. 2013; 75:155-79.
9. Nimri, Nir J, Phillip M. Insulin pump therapy. Am J Therap. 2020;27:e30-e41.
10. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. Paediatr Drugs. 2014; 16:141-50.
11. Candido R, Wyne K, Romoli E. A review of basal-bolus therapy using insulin glargine and insulin lispro in the management of diabetes mellitus. Diabetes Ther. 2018; 9:927-49.
12. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) *versus* traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. Diabetologia. 2004; 47:622-9.

13. Karges B, Kapellen T, Wagner VM et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2017; 18:51-8.
14. Danne T, Kordonouri O, Hopfenmüller W et al. Experience with insulin analogues in children. Horm Res. 2002; 57(Suppl 1):46-53.
15. Mortensen HB, Olsen BS, Hylleberg B et al. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. Eur J Pediatr. 2000; 159:483-8.
16. Howey DC et al. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. Diabetes. 1994; 43:396-402.
17. Nosek L, Roggen K, Heinemann L et al. Insulin aspart has a shorter duration of action than human insulin over a wide dose-range. Diabetes Obes Metab. 2013; 15:77-83.
18. Hirsch IB. Insulin analogues, N Engl J Med. 2005; 352:174-83.
19. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab. 2012; 14:780-8.
20. Philotheou A, Danne T, Blatniczky L et al. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2011; 13:327-34.
21. Kaiserman K, Jung H, Imane Benabbad I et al. 20 years of insulin lispro in pediatric type 1 diabetes: a review of available evidence. Pediatr Diabetes. 2017; 18:81-94.
22. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. Diabet Med. 2004; 21:769-75.
23. Home PD, Lindholm A, Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. Human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabet Med. 2000; 17:762-70.
24. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK et al. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. Clin Ther. 2002; 24:629-38.
25. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K et al. Short-acting insulin analogues *versus* regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 6:CD012161.
26. Danne T, Aman J, Schober E et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003; 26:2359-64.
27. DiMeglio LA, Kreher NC, Greene DM et al. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. J Pediatr. 2004; 145:380-4.
28. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. Diabetes. 1997; 46:440-3.
29. Heise T, Pieber TR, Danne T et al. Pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. Clin Pharmacokinet. 2017; 56:551-9.
30. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L et al. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin Aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Technol Ther. 2017; 19:25-33.
31. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care. 2017; 40:943-50.
32. Mathieu C, Bode BW, Franek E et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. Diabetes Obes Metab. 2018; 20:1148-55.
33. Pettus J, Santos Cavaiola T, Edelman SV. Recommendations for initiating use of afrezza inhaled insulin in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2018; 20:448-51.
34. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. Ann Pharmacother. 2015; 49:99-106.
35. Kim ES, Plosker GL. AFREZZA® (insulin human) inhalation powder: A review in diabetes mellitus. Drugs. 2015; 75:1679-86.
36. Agarwal S, Gupta M, Gunn S. Use of inhaled insulin in a patient with subcutaneous insulin resistance syndrome: A rare condition. AACE Clin Case Rep. 2019; 5:e187-e191.
37. Gabbay MA, Mori D, Giuffrida F, Dib SA. Comparison of pre-dinner regular *versus* pre-lunch NPH as a third insulin application in adolescents with type 1 diabetes from a public health service. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48:48:828-34.
38. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagendorn (NPH) insulin in pens. Lancet. 1999; 354:1604-7.
39. Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NPH insulin in type 1 diabetes: the importance of appropriate resuspension before subcutaneous injection. Diabetes Care. 2015; 38:2204-10.
40. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001; 24:2005-6.
41. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. Diabet Med. 2004; 21:1213-20.
42. Thalange N, Bereket A, Larsen J et al. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. Diabet Med. 2013; 30:216-25.
43. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. Diabetes Care. 2003; 26:590-6.
44. Chase HP, Dixon B, Pearson J et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. J Pediatr. 2003; 143:737-40.
45. Hamann A, Matthaei S, Rosak C et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003; 26:1738-44.

46. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2004; 5:80-6.
47. Goldman J, White JR Jr. New insulin glargine 300 U/mL for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother. 2015; 49:1153-61.
48. Home PH, Bergenstal RM, Bolli GB et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL *versus* glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4). Diabetes Obes Metab. 2017; 43:351-8.
49. Pujante Alarcón P, Rodríguez Escobedo R et al. Experience after switching from insulin glargine U100 to glargine U300 in patients with type 1 diabetes mellitus. A study after one year of treatment in real life. Endocrinol Diabetes Nutr. 2019; 66:210-6.
50. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2007; 24:27-34.
51. Nimri R, Lebenthal Y, Shalitin S et al. Metabolic control by insulin detemir in basal-bolus therapy: treat-to-target study in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2013; 14:196-202.
52. Danne T, Lüpke K,Walte K et al. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003; 26:3087-92.
53. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. Clin Ther. 2009; 31:2086-97.
54. Abalı S, Turan S, Atay Z et al. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2015; 16:361-6.
55. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B et al.; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26- week extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1154-62.
56. Biester T, Blaesig S, Remus K et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2014; 15:27-33.
57. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of Degludec *versus* Glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:723-32.
58. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More similarities than differences testing insulin Glargine 300 units/ml versus insulin Degludec 100 units/ml in insulin-naive type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. Diabetes Care. 2018; 41:2147-54.
59. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2015; 16:164-76.
60. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD et al. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. Endocr Pract. 2008; 14:1095-101.
61. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. Paediatr Drugs. 2014; 16:141-5.
62. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Diabet Med. 1998; 15:752-9.
63. Trout KT, Rickels MR, Schutta MH et al. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study. Diabetes Technol Ther. 2007; 9:176-82.
64. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? Diabetes. 2005; 54:1-7.
65. Fath M, Kordonouri O, Biester T et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2017; 18:903-10.
66. Gökşen D, Atik Altınok Y, Ozen S et al. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014; 6:74-8.
67. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglini L et al. Carbohydrate counting in children and adolescents with type 1 diabetes. Nutrients. 2018; 10:E109.
68. Kordonouri O, Vazeou A, Scharf M et al.; SWEET Group. Striving for control: lessons learned from a successful international Type 1 Diabetes Youth Challenge. Acta Diabetol. 2017; 54:403-9.
69. Farinha JB, Krause M, Rodrigues-Krause J et al. Exercise for type 1 diabetes mellitus management: General considerations and new directions. Med Hypotheses. 2017; 104:147-53.
70. Pivovarov JA, Taplin CE, Riddell MC. Current perspectives on physical activity and exercise for youth with diabetes. Pediatr Diabetes. 2015; 16:242-55.
71. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2006; 29:20-5.
72. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WBT et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. Diabetes Care. 2006; 29:2200-4.
73. Perkins BA, Riddell MC. Type 1 diabetes and exercise: using the insulin pump to maximum advantage. Can J Diabetes. 2006; 30:72-9.
74. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr. 2005; 147:528-34.
75. Adolfsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: special needs for children. Pediatr Diabetes. 2017; 18:255-61.
76. Renner R, Pfützner A, Trautmann M et al. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. Diabetes Care. 1999; 22:784-8.
77. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and

Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2007; 30:1653-62.

78. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. Pediatr Diabetes. 2018; 19(Suppl 27):302-25.
79. Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M et al. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. Diabetes TechnolTher. 2012; 14:418-22.
80. Hanas R, Adolfsson P. Bolus calculator settings in well-controlled prepubertal children using insulin pumps are characterized by low insulin to carbohydrate ratios and short duration of insulin action time. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11:247-52.
81. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care. 2003; 26:1902-12.
82. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. Am J Clin Dermatol. 2003; 4:661-7.
83. Abraham MR, Al-Sharafi BA, Saavedra GA et al. Lispro in the treatment of insulin allergy. Diabetes Care. 1999; 22:1916-7.
84. Kumar D. Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. Diabetes Care.1997; 20:1357-9.
85. Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N. Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. Diabetes Care. 2003; 26:2216.
86. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. Expert Opin Drug Saf 2010; 9:225-31.
87. Forsander GA, Malmodin OC, Kordonuri O et al. An ISPAD survey insulin-induced lipoatrophy. Pediatric Diabetes 2013; 14:1.
88. Schnell K, Biester T, Tsioli C et al. Lipoatrophy in a lagre pediatric diabetes outpatient service. Pediatric Diabetes 2013; 14:20.
89. Ramos AJ, Farias M. Human insulin-induced lipoatrophy: a successful treatment with glucocorticoid. Diabetes Care. 2006; 29:926-7.
90. Gin H, Messerchmitt C, Brottier E et al. Metformin improved insulin resistance in type I, insulin-dependent, diabetic patients. Metabolism. 1985; 34:923-5.
91. Karras SN, Koufakis T, Zebekakis P et al. Pharmacologic adjunctive to insulin therapies in type 1 diabetes: The journey has just begun; World J Diabetes. 2019; 10:234-40.
92. Wang Q, Long M, Qu H et al. DPP-4 Inhibitors as treatments for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Res. 2018; 2018:5308582.
93. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. Diabetes Care. 2016; 39:1702-10.
94. Lee NJ, Norris SL, Thakurta S. Efficacy and harms of the hypoglycemic agent pramlintide in diabetes mellitus. Ann Fam Med. 2010; 8:542-9.
95. Chen J, Fan F, Wang JY et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017; 7:44128.

63

Controle Glicêmico no Ambiente Hospitalar

Silmara A. O. Leite • M. Cecilia Lansang • Guillermo E. Umpierrez

INTRODUÇÃO

Hiperglicemia hospitalar em pacientes com e sem histórico de diabetes melito (DM) está associada a resultados adversos, incluindo o aumento das taxas de infecção, tempo de permanência hospitalar e mortalidade.[1-3] Estudos clínicos randomizados em pacientes muito graves e pacientes de menor gravidade com hiperglicemia demonstram que a melhora do controle glicêmico pode reduzir as complicações hospitalares, as infecções sistêmicas e os custos de hospitalização.[4-6] No entanto, o controle glicêmico intensivo está associado ao aumento do risco de hipoglicemia, fator associado com maiores morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados.[7] A preocupação com a hipoglicemia tem levado à revisão das recomendações das metas de glicemia-alvo pelas sociedades médicas, bem como a uma busca por opções alternativas de tratamento.[8]

Neste capítulo serão abordados os cuidados necessários para os pacientes hospitalizados, desde a transição da casa para o hospital no pronto atendimento, na unidade intensiva, no ambiente não crítico clínico e cirúrgico até a alta hospitalar.

AVALIAÇÃO DA GLICEMIA NO AMBIENTE HOSPITALAR

Monitoramento da glicemia

Todos os pacientes internados com diagnóstico de DM e aqueles com hiperglicemia descoberta após a admissão hospitalar devem ser monitorados de perto.[7,8] A frequência do monitoramento da glicemia vai depender da ingestão nutricional, do tratamento do paciente e do esquema de insulinoterapia.[8,9] Há alguma controvérsia sobre o melhor método para monitorar a glicemia. No entanto, considerando a conveniência e a ampla disponibilidade dos aparelhos para medição da glicemia capilar à beira do leito, sugerimos sua utilização como a melhor abordagem. É imprescindível, contudo, que se empregue um dispositivo de monitoramento que demonstre precisão.[7,8] Além disso, deve-se atentar às condições clínicas gerais que podem afetar o valor da glicemia capilar, como valor do hematócrito, perfusão e medicamentos.[8-10]

Vários estudos relataram a eficácia do sistema de monitoramento contínuo da glicose (CGMS; do inglês, *continuous glucose monitoring system*) em pacientes tratados com insulina no hospital. Os dispositivos CGMS fornecem valores estimados de glicose a cada 5 a 15 minutos, resultando em melhor avaliação do controle glicêmico do que os testes de glicemia capilar. No entanto, o uso do CGMS no hospital permanece em investigação, com muitos estudos em andamento avaliando seu uso em diversas populações de pacientes internados.

A hemoglobina glicada (HbA_{1c}) deve ser medida em pacientes com hiperglicemia e diabetes prévio se ela não tiver sido avaliada nos últimos 2 a 3 meses. Em pacientes hiperglicêmicos sem histórico de diabetes, uma $HbA_{1c} > 6,5\%$ sugere que o diabetes precede a hospitalização. Em pacientes com história de diabetes, HbA_{1c} é útil na avaliação do controle glicêmico antes da admissão e na adaptação do regime de tratamento no momento da alta hospitalar.[7-9]

O Quadro 63.1 resume os possíveis cronogramas para o monitoramento da glicemia com base na ingestão nutricional e no esquema medicamentoso do paciente.

Hiperglicemia por estresse

A hiperglicemia por estresse (HPE), principal diagnóstico diferencial do DM em pacientes internados, é caracterizada pela elevação transitória e reversível da glicemia em situações agudas, como doenças graves, cirurgia, trauma, choque, uso de medicamentos e nutrição enteral ou parenteral. Essa condição afeta em torno de 10% dos internados e está associada a um prognóstico mais grave, com mortalidade de 16%, comparado a 3% nos diabéticos e 1,7% nos não diabéticos.[1]

A HPE é decorrente das respostas hormonal (epinefrina, glucagon, hormônio do crescimento [GH] e cortisol) e inflamatória (fator de necrose tumoral alfa e interleucinas) ao estresse que elevam a produção hepática de glicose, geram ou agravam a resistência à insulina e pioram a função da célula beta. A administração de glicocorticoides, catecolaminas e glicose agrava esse estado. A hiperglicemia causa distúrbios hidreletrolíticos, disfunção dos neutrófilos e do endotélio, além de aumentar o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica (Figura 63.1).[1,8,10]

Quadro 63.1 Programa de monitoramento da glicemia com base em ingestão nutricional, esquema de insulina e situação especial do paciente.

Dieta	Esquema de insulina	Monitoramento da glicemia	Advertências especiais
Jejum	Infusão de insulina IV	A cada 1 a 2 h	–
Jejum	Insulina Regular SC, a cada 6 h (às 6h, 12h, 18h e 24h)	A cada 6 h (antes de aplicar a dose de insulina SC)	–
Jejum	Apenas insulina basal (p. ex., Glargina)	A cada 6 h (às 6h, 12h, 18h e 24h)	–
Com três refeições por dia	Esquema basal-*bolus* com insulina de longa ação (p. ex., Glargina) + análogo de insulina de ação rápida às refeições (Asparte, Lispro, Glulisina)	4 vezes/dia: antes do café da manhã, antes do almoço, antes do jantar e ao deitar	Considerar checagem de glicemia naqueles com alto risco de hipoglicemia
Alimentações enterais noturnas e ingestão oral durante o dia	O esquema varia de acordo com o estado clínico: (1) insulina basal mais correções; (2) basal-*bolus*; ou (3) insulina basal, de manhã, e baixa dose de insulina NPH no momento em que se inicia a alimentação enteral à noite	5 vezes/dia: antes do café da manhã, antes do almoço, antes do jantar, ao deitar e às 3h da manhã	–
Alimentação por tubo durante 24 h	(1) Insulina basal mais correção com insulina Regular a cada 4 a 6 h; (2) NPH 2 ou 3 vezes/dia;	A cada 6 h (às 6h, 12h, 18h e 24h)	–

	ou (3) insulina Regular a cada 6 h		
Pacientes que fazem pequenas refeições múltiplas por dia (p. ex., fibrose cística)	(1) Basal-*bolus*, com insulina de ação prolongada e insulina de ação rápida nas refeições + contagem de carboidratos	Pelo menos 4 vezes/dia: antes do café da manhã, antes do almoço, antes do jantar e antes de dormir	Verificações mais frequentes podem ser necessárias para incluir glicemia pós-prandial
Pacientes em uso de altas doses de GC	Basal-*bolus* com insulina de ação prolongada e insulina de ação rápida nas refeições Obs.: pode-se adicionar uma pequena dose de NPH, caso a dose matinal do GC seja elevada	4 vezes/dia: antes do café da manhã, antes do almoço, antes do jantar e ao deitar	–
Jejum ou com três refeições por dia	Em uso de bomba de insulina	4 a 8 vezes/dia: antes do café da manhã, antes do almoço, antes do jantar e antes de dormir	Considerar verificações pós-prandiais

IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; GC: glicocorticoide.

Além de determinar o prognóstico da internação, a HPE indica predisposição ao DM. O risco de desenvolver a doença nos 3 anos seguintes à internação é de 2,6% nos pacientes com glicemia > 126 mg/dℓ e de 9,9% se a glicemia for > 200 mg/dℓ.[4]

Evidências dos efeitos deletérios da hiperglicemia sobre desfechos

Hiperglicemia, independentemente de um diagnóstico prévio de diabetes, está associada a maus desfechos.[1,2] Vários estudos observacionais mostram ainda que a taxa de complicações e mortalidade é maior em pacientes hiperglicêmicos sem histórico de diabetes em comparação com pacientes com diagnóstico conhecido de diabetes.[1,2]

■ *Hiperglicemia no ambiente de cuidados intensivos*

Há evidências substanciais que ligam a hiperglicemia em pacientes criticamente doentes a taxas mais altas de complicações hospitalares, maior tempo de internação, maior utilização de recursos de cuidados de saúde e maior mortalidade hospitalar.[9,10] Apesar de vários estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados sugerirem que o controle glicêmico rigoroso reduz complicações hospitalares e mortalidade,[11] essa meta tem sido difícil de conseguir sem aumentar o risco de hipoglicemia grave. Ensaios recentes realizados na unidade de terapia intensiva (UTI) falharam em demonstrar melhora significativa na mortalidade, ou têm mostrado o aumento do risco de mortalidade com o controle glicêmico intensivo.[12,13] Portanto, os níveis-alvo de glicemia recomendados são 140 a 180 mg/dℓ para a maioria dos pacientes na UTI.[8] Em acordo com esses dados, o recente estudo GLUCO-CABG reportou diferenças não significativas no número de complicações e de morte entre alvo de glicemia intensivo de 100 a 140 mg/dℓ e meta conservadora de 141 a 180 mg/dℓ após cirurgia cardíaca.[14]

■ *Hiperglicemia no ambiente não crítico*

Em pacientes clínicos e cirúrgicos em geral, uma forte associação também tem sido relatada entre hiperglicemia e hospitalização prolongada, infecção e sequelas após a alta hospitalar.[1,15,16] Foi estimado, por exemplo, que, para cada 40

mg/dℓ de aumento na glicemia, ocorre aumento de 30% no risco de infecções pós-operatórias.[16]

■ *Hipoglicemia*

A hipoglicemia, definida como uma glicemia < 70 mg/d ℓ , é uma complicação comum de tratamento da hiperglicemia.[17] Hipoglicemia grave foi definida como glicemia < 40 mg/dℓ.[18] A incidência de hipoglicemia em estudos realizados na UTI variou entre 5 e 28%, dependendo da intensidade do controle glicêmico,[19] e entre 1 e 33% em estudos usando terapia com insulina subcutânea no ambiente não crítico.[20] Os fatores de risco mais importantes para hipoglicemia incluem idade avançada, insuficiência renal, alterações na ingestão nutricional, interrupção de monitoramento da glicemia, insulinoterapia anterior e/ou diminuição insuficiente da dose de insulina quando a glicemia está tendendo a baixar ou a terapia com glicocorticoides está sendo reduzida.[21,22]

Em pacientes com diabetes, hipoglicemia foi associada com maus desfechos hospitalares, com um aumento do risco de 66% de morte dentro de 1 ano, e maior tempo de permanência no hospital em comparação aos pacientes que não tiveram hipoglicemia.[23] Hipoglicemia está associada com um intervalo QT prolongado, alterações no eletrocardiograma de isquemia miocárdica, elevação da pressão arterial, angina, arritmias e morte súbita.[24] Apesar dessas observações, diversos estudos relataram que o aumento da mortalidade intra-hospitalar é limitado a pacientes com hipoglicemia espontânea, em vez de hipoglicemia associada a medicações, levantando a possibilidade de que a hipoglicemia possa representar um marcador de gravidade da doença e não uma causa direta da morte.[25]

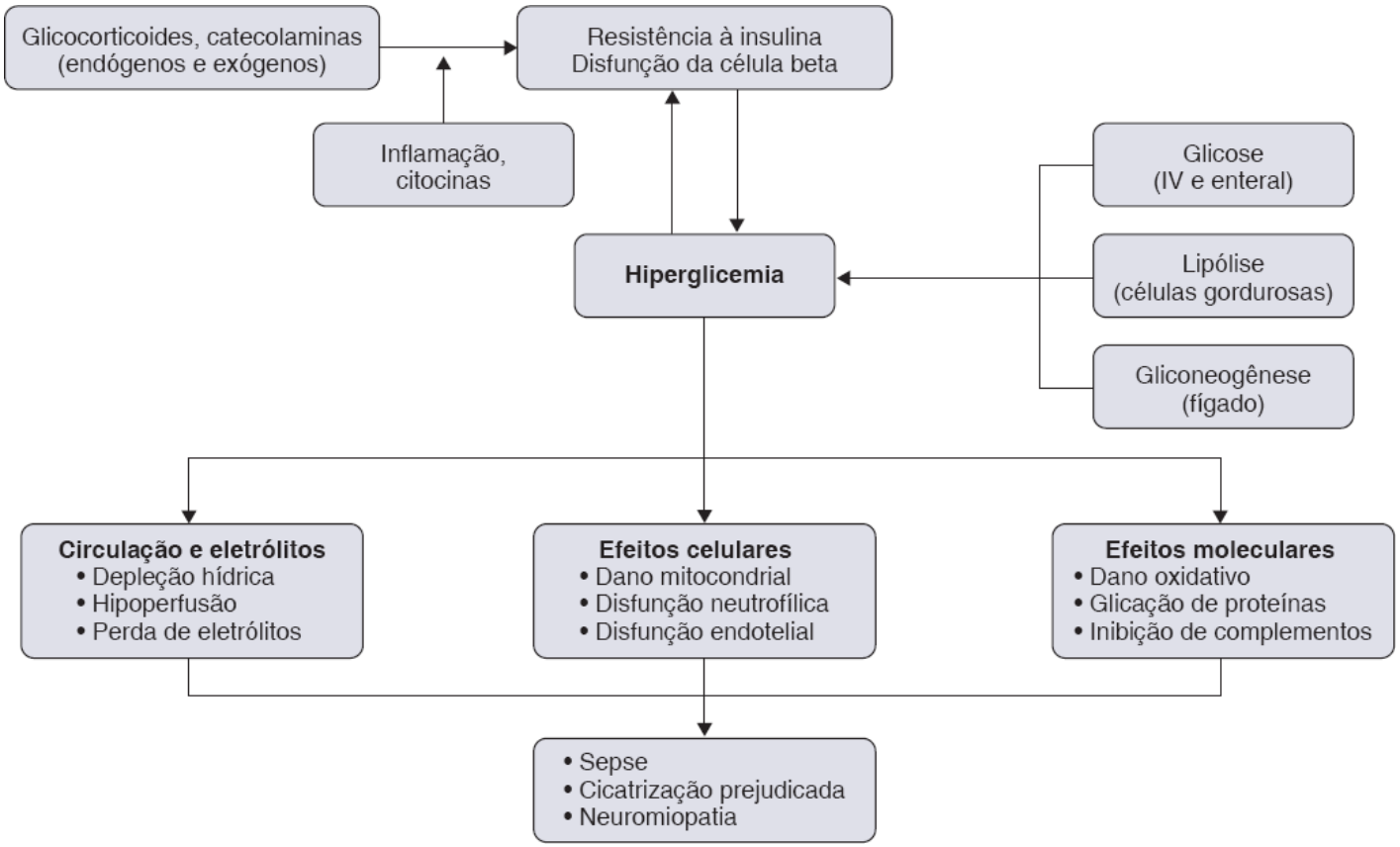


Figura 63.1 Causas e efeitos da hiperglicemia de estresse.

Metas para valores da glicemia

O Quadro 63.2 mostra as diferentes recomendações de diretrizes para a meta de controle glicêmico hospitalar.[26-29] Para os pacientes criticamente enfermos, a maioria das sociedades recomenda alvos de glicemia < 180 mg/dℓ, com o limite inferior entre os valores de 110 a 150 mg/dℓ para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.[26-29]

Para os pacientes em ambientes fora da UTI (enfermaria, centro cirúrgico e pronto atendimento), a Endocrine Society e as diretrizes práticas da American Diabetes Association (ADA) e da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recomendam níveis de glicemia antes da refeição < 140 mg/d ℓ e, se checados aleatoriamente, < 180 mg/dℓ.[7,8]Metas de glicemia mais elevadas (< 200 mg/dℓ) podem ser aceitáveis em pacientes terminais ou em pacientes com comorbidades graves.[7]

Controle glicêmico pré-operatório

As recomendações de tratamento para o portador de diabetes melito tipo 2 (DM2) são baseadas na natureza e extensão do procedimento cirúrgico, na terapia farmacológica antecedente e no estado de controle metabólico antes da cirurgia.[3,10,15,30]

O uso de agentes antidiabéticos orais deve ser continuado até o dia anterior à cirurgia. Recomenda-se que as sulfonilureias e os secretagogos de insulina sejam interrompidos na véspera da cirurgia para limitar o risco de hipoglicemia.[30,31] Para o manejo da glicemia em cirurgias ambulatoriais, a diretriz da Society for Ambulatory Anesthesia (SAMBA) recomenda a manutenção do uso de metformina até a véspera da cirurgia, omitindo o uso no dia da cirurgia, devendo ser reintroduzida quando o paciente retornar à dieta normal.[32]

Em um estudo randomizado, o uso de inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) durante o internamento clínico ou cirúrgico mostrou-se eficaz e seguro em pacientes com DM2 que vinham sendo tratados em casa com dieta, antidiabéticos orais, ou uma dose diária de insulina baixa (≤ 0,4 unidade/kg/dia). Nesse estudo, o tratamento com sitagliptina, isolada ou em combinação com uma dose baixa de insulina Glargina, resultou em glicemia média diária semelhante à obtida com o esquema de insulina basal-*bolus*.[33]

Os pacientes com DM2 tratados com insulina 1 vez/dia devem continuar a insulina basal de ação prolongada (Glargina, Degludeca ou Detemir) até a noite anterior à cirurgia em 100% da dose, ou reduzir 25% da dose total se houver risco de hipoglicemia.[30] Os pacientes tratados com insulina NPH ou com formulações pré-misturadas 2 vezes/dia devem aplicar 80% da dose na noite anterior à cirurgia e 50% da dose da manhã no dia da cirurgia.[10,30,31]

Controle glicêmico intraoperatório

As metas de glicemia intraoperatória devem ser valores entre 80 e 180 mg/dℓ. A hiperglicemia (glicemia > 180 mg/dℓ) deve ser tratada com análogos de insulina de ação rápida por via subcutânea ou infusão intravenosa de insulina Regular. As vantagens dos análogos de insulina de ação ultrarrápida (Lispro, Asparte e Glulisina) incluem facilidade de administração, baixa taxa de hipoglicemia e boa eficácia na correção de hiperglicemia.[26-31]

Quadro 63.2 Principais diretrizes para o tratamento da hiperglicemia em ambiente hospitalar.

	UTI	Não UTI
AACE/ADA[8]	• Iniciar terapia com insulina para hiperglicemia persistente (GL > 180 mg/dℓ) • Meta do tratamento: GJ entre 140 e 180 mg/dℓ (para a maioria das pessoas) • Obs.: metas mais rigorosas (110 a 140 mg/dℓ) podem ser apropriadas para indivíduos selecionados, sem risco significativo de hipoglicemia	• Não há diretrizes específicas • Metas do tratamento: ◦ GL pré-prandial < 140 mg/dℓ ◦ GL ao acaso < 180 mg/dℓ • Obs. 1: metas mais rigorosas podem ser apropriadas para pacientes com controle glicêmico previamente rígido • Obs. 2: metas menos rigorosas podem ser apropriadas em pessoas com comorbidades graves
American College of Physicians[26]	• Recomenda contra insulinoterapia intensiva em pacientes com ou sem diabetes em UTI cirúrgicas ou clínicas • Meta do tratamento: GJ entre 140 e 200 mg/dℓ	–
		–

Critical Care Society[27]	• Indicada insulinoterapia se GJ > 150 mg/dℓ • Metas do tratamento: ◦ GL < 150 mg/dℓ (para a maioria dos casos) ◦ GL < 180 mg/dℓ (se houver alto risco de hipoglicemia)	
Endocrine Society7	–	• Metas do tratamento: ◦ GL pré-prandial < 140 mg/dℓ ◦ GL ao acaso < 180 mg/dℓ • Obs. 1: GL < 180 a 200 mg/dl é apropriada em pacientes com doença terminal, expectativa de vida limitada e/ou alto risco de hipoglicemia • Obs. 2: ajustar a terapia antidiabética quando a GL cair para < 100 mg/dℓ, para evitar hipoglicemia
Society of Thoracic Surgeons[28]**(diretrizes específicas para cirurgia cardíaca em adultos)**	• A infusão contínua de insulina é preferível à insulina SC e ao *bolus* intravenoso intermitente • Metas do tratamento: ◦ GL jejum ≤ 110 mg/dℓ ◦ GL pré-prandial = 110 mg/dℓ ◦ GL durante a cirurgia < 180 mg/dℓ	–
Joint British Diabetes Societies[29]	–	Meta do tratamento: GL entre 108 e 180 mg/dℓ (intervalo aceitável de 72 a 216 mg/dℓ)

AACE/ADA: American Association of Clinical Endocrinologists/American Diabetes Association; UTI: unidade de terapia intensiva; GL: glicemia; GJ: glicemia de jejum; SC: subcutânea. Adaptado de Umpierrez et al., 2012;[7] Moghissi et al., 2009;[8] Qaseem et al., 2011;[26] Jacobi et al., 2012;[27] Lazar et al., 2009;[28] Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group, 2019.[29]

Após a aplicação por via subcutânea, o tempo de início de ação dos análogos de insulina é de 5 a 15 minutos, e o pico de ação ocorre em 1 a 1,5 hora; isso limita o risco de "sobreposição de insulina", que tem sido associado com a administração de doses repetidas de insulina Regular. A dose recomendada de insulina para correção da glicemia > 180 mg/dℓ segue a seguinte fórmula: glicemia (GL) atual – 100, dividido pelo fator de sensibilidade de insulina de 40. Exemplo: GL = 260 – 100 = 160 ÷ 40 = 4 U de insulina ultrarrápida.[10,31,32]

Em pacientes graves ou pacientes com DM tipo 1 (DM1) ou DM2 submetidos à cirurgia cardíaca, o uso de bomba de infusão contínua intravenosa (ICI) de insulina é recomendado, de acordo com vários protocolos disponíveis na literatura.[26]

Esquemas de insulina na UTI

A insulina é a maneira preferida de controlar a hiperglicemia no hospital. Em pacientes graves, tais como aqueles em uso de vasopressores, crises hiperglicêmicas, sepse ou choque, a insulina deve ser administrada por meio de ICI. A meia-vida curta da insulina aplicada por via intravenosa (< 15 minutos) permite flexibilidade no ajuste da taxa de infusão em caso de mudanças imprevisíveis na nutrição e saúde do paciente. Quando a glicemia exceder 180 mg/dℓ, a ICI de insulina deve ser iniciada para manter a glicemia < 180 mg/dℓ.[7,8,27,34]

Uma variedade de protocolos de infusão se mostrou eficaz para se alcançar o controle glicêmico com uma baixa taxa de hipoglicemia. O protocolo ideal deve permitir o ajuste da infusão de forma flexível, levando em consideração o corrente valor da glicemia, comparando com a glicemia anterior, a fim de determinar a sensibilidade insulínica de cada paciente. As medições de glicemia capilar devem ser horárias até que o controle glicêmico esteja estável. Em seguida, elas podem ser realizadas a cada 1 a 2 horas, para avaliar a resposta ao tratamento e prevenir hipoglicemia. A maioria dos pacientes é controlada após 5 a 6 horas de infusão. Se não houver queda dos níveis de glicemia ou se a velocidade de infusão for superior a 10 U/h, convém reavaliar o paciente, a dosagem de glicemia e trocar a solução de insulina.[7-10,27,34]

A incidência descrita de hipoglicemia (glicemia < 70 mg/dℓ) é de 16% e de hipoglicemia grave (glicemia < 40 mg/dℓ) é de 0,5% com a terapia intravenosa.[13] A hipoglicemia deve ser tratada com 10 a 20 mℓ de solução de glicose a 50%. Outra maneira mais específica para determinar o volume de glicose a ser administrado é o cálculo por meio da seguinte equação: volume de glicose a 50% (mℓ) = (100 – glicemia) × 0,4. A glicemia deve ser reavaliada em 5 a 15 minutos. Todos os episódios de hipoglicemia devem ser checados quanto à causa, e a prescrição de insulina deve ser reavaliada.[10,13,34]

Transição da insulina intravenosa para a insulina subcutânea

Quando os pacientes da UTI estiverem prontos para serem transferidos para o apartamento ou a enfermaria, uma transição adequada da infusão intravenosa para a via subcutânea é necessária para evitar hiperglicemia de rebote. Isso é particularmente imperativo em pacientes com DM1, nos quais apenas algumas horas sem insulina podem resultar em cetoacidose diabética.[10,13,22,34]

Existem três métodos gerais de calcular a dose subcutânea durante o período de transição. Os dois primeiros métodos têm como base a dose que o paciente vinha usando em casa ou seu peso, como discutido anteriormente. O terceiro método é por extrapolação a partir da necessidade de infusão da insulina por via intravenosa. Uma maneira comum é somar a infusão total de insulina intravenosa das últimas 6 ou 8 horas e multiplicar por 4 ou 3, respectivamente, com redução de 20% para obter a dose de insulina basal. Presumindo que o paciente não esteja com ingestão oral enquanto é realizada a infusão de insulina intravenosa, este último método é preferido em pacientes com necessidades de insulina e condições hemodinâmicas estáveis.[7-10,22,23,34]

Caso a insulina de ação prolongada seja escolhida como insulina basal, deve ser administrada 2 a 4 horas antes da interrupção da infusão intravenosa. Se a escolhida for uma insulina de ação intermediária (p. ex., a NPH), esta deve ser aplicada 1 a 2 horas antes da interrupção da insulina intravenosa.[7-10]

Esquemas de insulina fora da UTI

Para a maioria dos pacientes, a terapia com insulina por via subcutânea como insulina basal, 1 ou 2 vezes/dia, isoladamente ou em combinação com insulina prandial, é eficaz e segura.[8] É importante salientar que não se recomenda a utilização intermitente de insulina Regular ou análogos de insulina por via subcutânea, como o único esquema para corrigir a glicemia em pacientes com diabetes, uma vez que tal abordagem resulta em elevada e indesejável ocorrência de hipoglicemias e hiperglicemia.[35,36] A combinação da insulina basal com insulina subcutânea é altamente eficiente e caracteriza o chamado esquema basal-*bolus* (EBB), comentado mais adiante.[8,10]

As características farmacocinéticas das principais insulinas estão resumidas no Quadro 63.3.[31]

■ *Insulina basal*

O uso da *insulina basal* visa impedir a hiperglicemia durante o estado de jejum. Pode ser prescrita uma insulina de ação lenta, como a Glargina, 1 vez/dia (0,1 a 0,2 U/kg/dia). Caso se opte por uma insulina de ação intermédia (p. ex., NPH e Detemir), a mesma deve ser aplicada 2 vezes/dia, com 2/3 da dose pela manhã e 1/3 à noite (0,1 a 0,2 U/kg/dia).[7-10]

Quadro 63.3 Características das principais insulinas.

Tipo de insulina	Via de administração	Início da ação	Pico de ação	Duração da ação
Lispro, Asparte e Glulisina	SC	5 a 15 min	1 a 2 h	4 a 6 h
Regular	SC	0,5 a 1 h	–	4 a 5 min
Regular	IV	Imediato	2 a 4 h	6 a 10 h
NPH	SC	1 a 3 h	8 a 12 h	12 a 18 h
Glargina	SC	2 a 4 h	Sem pico	20 a 24 h
Glargina U300	SC	2 a 6 h	Sem pico	30 a 36 h
Detemir	SC	1 a 2 h	4 a 7 h	18 a 24 h
Degludeca	SC	30 a 90 min	Sem pico	Até 48 h

A disfunção renal altera a farmacocinética das insulinas, com exceção da insulina Degludeca. A Degludeca atinge níveis estáveis somente após 3 dias de uso, sendo recomendada apenas para paciente em uso prévio dessa insulina.

■ *Insulina prandial*

A *insulina prandial*, também denominada "insulina nutricional" ou "insulina *bolus*", é aplicada antes das refeições, com a insulina Regular ou, de preferência, com os análogos insulínicos de ação ultrarrápida (Asparte, Lispro e Glulisina) para evitar hiperglicemia pós-refeição. Os análogos insulínicos são preferíveis devido ao início de ação mais rápido e à duração de ação mais curta, o que reduz o risco de hipoglicemia.[7-10]

■ *Insulina de correção ou suplementar*

A *insulina de correção* ou *suplementar* é empregada para corrigir a hiperglicemia quando a glicemia está acima de meta. É administrada em conjunto com a insulina prandial e com a mesma formulação. As doses de insulina de correção variam de acordo com a sensibilidade à insulina de cada paciente, como mostra o Quadro 63.4.[7-10]

■ *Dose total diária*

A dose total diária (DTD) de insulina compreende as insulinas basal e prandial. A Figura 63.2 mostra o cálculo recomendado de DTD para diferentes populações e situações clínicas. As doses de insulina são calculadas, quer com base no peso, quer com base nas doses de insulina usadas em casa.[7-10]

Para pacientes sem o uso prévio de insulina, a DTD de insulina pode ser calculada como 0,4 a 0,5 U/kg/dia (Figura 63.2). Essa dose deve ser dividida em 50% para a insulina lenta fazer o basal e a outra metade para insulina rápida dividida nas três refeições, se o paciente estiver se alimentando. Exemplo de paciente com 70 kg, DTD = 70 × 0,4 = 28 U; 14 U de Glargina (1 vez/dia) e 14 U de insulina rápida (cerca de 4 U fixas antes das refeições). Em idosos e indivíduos com comprometimento da função renal, a DTD inicial deve ser menor (≤ 0,3 U/kg/dia) para evitar hipoglicemia.[7,8,10]

Nos casos de pacientes tratados com insulina antes da admissão, a DTD usada em casa pode ser reduzida em 20 a 25% para prevenir a hipoglicemia, devendo-se prescrever a metade da dose como insulina basal de ação prolongada e metade como insulina prandial. Nos pacientes com ingestão calórica pobre ou incerta, pode ser prescrita apenas a insulina de ação longa (em dose 20 a 25% menor), adicionando a insulina rápida apenas para correção da glicemia, se necessário.[7,10]

■ *Esquema de insulina basal-bolus*

O EBB geralmente se refere à combinação de insulina basal de longa ação com análogos insulínicos pré-prandiais. Em pacientes com a ingestão oral adequada, essa abordagem de bolus para cobrir a refeição e a insulina basal é o esquema preferido.[7-10,20,37]

Quadro 63.4 Exemplo de escala de doses de correção (em unidades) de hiperglicemia, recomendado pela Endocrine Society.

Glicemia (mg/dℓ)	Sensível	Usual	Resistente
141 a 180	2	4	6
181 a 220	4	6	8
221 a 260	6	8	10
261 a 300	8	10	12
301 a 350	10	10	12
351 a 400	12	14	16
> 400	14	16	18

Sensível: idosos, insuficiência renal e hepática. Usual: diabéticos tipo 1 e tipo 2 com peso normal. Resistente: obesos, pacientes em uso de glicocorticoides. Adaptado de Umpierrez et al., 2012.[7]

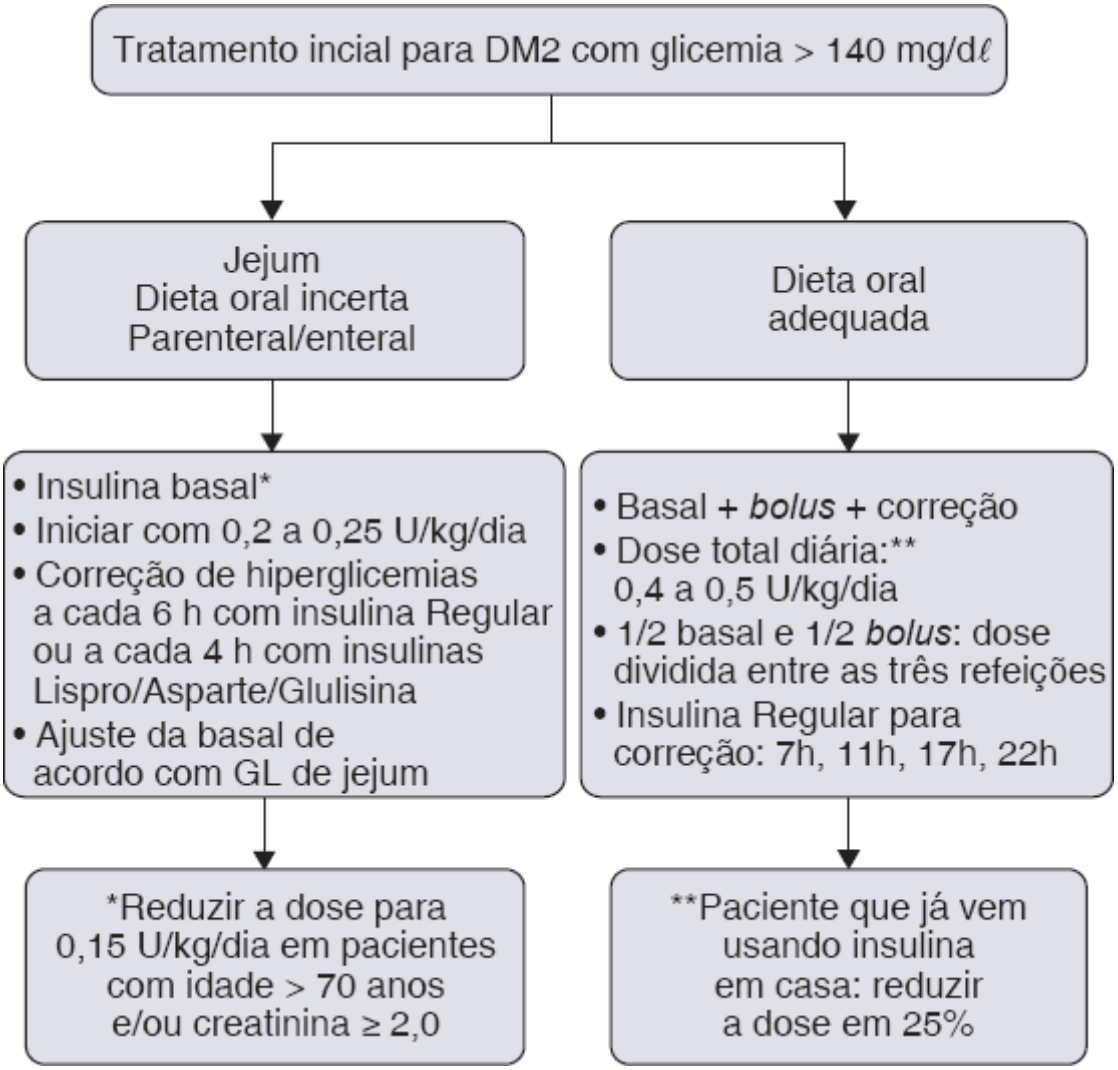


Figura 63.2 Tratamento inicial com insulina em pacientes clínicos e cirúrgicos. DM2: diabetes melito tipo 2.

O estudo RABBIT 2 mostrou, em pacientes com DM2 internados para tratamento clínico, que o EBB resultou em melhor controle de glicemia em comparação ao uso isolado da insulina Regular para a correção da hiperglicemia, de acordo com os valores da glicemia capilar.[20] Em outros estudos similares envolvendo pacientes internados para cirurgia

geral, o EBB resultou em melhora significativa no controle da glicemia, bem como, menor número de complicações pós-operatórias e infecções de feridas.[4]

Múltiplas doses de insulina NPH e insulina Regular foram comparadas ao esquema de tratamento basal-*bolus* com insulina de longa ação e de ação rápida em dois estudos controlados na enfermaria clínica em pacientes com DM2.[37,38] Ambos os estudos relataram que o tratamento com as insulinas NPH e Regular resulta em melhoras semelhantes no controle glicêmico, e não houve diferença na taxa de eventos hipoglicêmicos ou no tempo de permanência hospitalar, em comparação com o EBB.[37,38] Como a NPH tem um pico de ação de 8 a 12 horas após a injeção, há o risco de hipoglicemia em pacientes com pouca ingestão oral de alimentos.[39]

■ *Esquema de insulina basal plus*

Com frequência, pacientes hospitalizados reduzem ingestão calórica total em decorrência de falta de apetite, doença aguda, procedimentos médicos ou intervenções cirúrgicas. Nesse contexto, o estudo publicado por Umpierrez et al.[40] relatou que uma dose única diária de Glargina, associada à correção de doses com insulina de ação rápida, resulta em melhora similar no controle glicêmico, e não houve diferença na ocorrência de hipoglicemia em comparação com um EBB padrão. Esses resultados indicam que o esquema de insulina basal acrescido de correção pode ser preferido para pacientes com pouca ou nenhuma ingestão oral, ao passo que o EBB, associado à insulina de correção, seria o preferido para os pacientes com boa ingestão nutricional (ver Figura 63.2).[40]

■ *Terapias sem insulina*

O uso de antidiabéticos orais geralmente não é recomendado em pacientes hospitalizados em virtude de poucos dados disponíveis a respeito de sua segurança e eficácia, contraindicações frequentes, risco de hipoglicemia e início lento de ação, limitando ajustes de dose, resultando em eficácia limitada no rápido controle glicêmico (Quadro 63.5).[8,10,31]

A segurança e a eficácia de sitagliptina, um inibidor da DPP-4, para o manejo da hiperglicemia em pacientes internados foram avaliadas em um estudo-piloto randomizado em pacientes com DM2 tratados em casa com dieta, antidiabéticos orais ou uma dose diária de insulina baixa (≤ 0,4 unidade/kg/dia).[33] Os pacientes foram randomizados para uso de sitagliptina isolada, ou com uma dose baixa de insulina Glargina, ou um esquema de insulina basal-*bolus* e doses suplementares de insulina Lispro. Todos os esquemas de tratamento resultaram em melhoras semelhantes na concentração média diária de glicemia quando a glicemia à admissão era < 180 mg/dℓ.[33] No entanto, entre pacientes com glicemia > 180 mg/dℓ à admissão, evidenciou-se média glicêmica mais elevada no grupo da sitagliptina isolada.[33]

Quadro 63.5 Vantagens e desvantagens dos medicamentos atualmente disponíveis para o manejo da hiperglicemia no ambiente hospitalar.

Medicação	Vantagens	Desvantagens
Insulina	• Ampla experiência com controle glicêmico • Protocolos amplamente disponíveis • Fácil de ajustar em caso de hipoglicemia, alterações na alimentação, procedimentos diagnósticos, ou função renal reduzida	• Hipoglicemia • Erros comuns no hospital • Injetável
Terapias baseadas nas incretinas	• Bom efeito de diminuição de glicose • Baixo risco de hipoglicemia • Efeitos benéficos não glicêmicos	• Dados limitados de segurança e eficácia • Efeitos colaterais GI • Injetável
Metformina	• Bom efeito de diminuição da glicemia	• Experiência limitada

	• Baixo risco de hipoglicemia • Baixo custo • Via oral	• Risco de acidose láctica em pacientes com função renal prejudicada, insuficiência cardíaca, hipoxemia, alcoolismo e cirrose, bem como naqueles submetidos a contrastes radiológicos, cirurgia ou choque • Efeitos colaterais GI
Sulfonilureias	• Bom efeito na diminuição da glicemia • Baixo custo • Via oral	• Risco de hipoglicemia, especialmente em pacientes com ingestão oral reduzida ou insuficiência renal
Glitazonas	• Bom efeito de diminuição de glicose • Baixo risco de hipoglicemia • Baixo custo • Via oral	• Início de ação lento • Retenção de líquidos e edema • Contraindicadas em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção hepática
Inibidores da DPP-4	• Modesto efeito na redução da glicemia • Baixo risco de hipoglicemia • Sem grandes efeitos colaterais relatados no estudo piloto • Via oral	• Experiência limitada • Contraindicados em pacientes com história de pancreatite
Inibidores do SGLT-2	• Bom efeito de diminuição de glicose • Baixo risco de hipoglicemia • Via oral	• Experiência limitada • Risco aumentado de infecções do trato urinário e genital, desidratação, hipotensão e cetoacidose diabética euglicêmica

GI: gastrintestinais; DPP-4: dipeptidil peptidase 4; SGLT-2: transportador de sódio e glicose 2.

SITUAÇÕES OU POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Diabetes melito tipo 1

Os pacientes com DM1 submetidos a procedimentos cirúrgicos menores ou maiores necessitam de insulina durante o período peroperatório. Nesses pacientes, o estresse da cirurgia pode resultar em hiperglicemia grave ou cetoacidose diabética. Portanto, o paciente com DM1 deve continuar a insulina basal (Glargina, Detemir ou Degludeca) até a noite antes da cirurgia. Tem sido sugerido que a dose habitual de insulina basal do paciente seja reduzida para 75% se o paciente estiver em bom controle, ou que se mantenha 100% da dose, de acordo com o controle glicêmico prévio do paciente.[7,9,35]

Nutrição enteral | Sonda nasogástrica

Deslocamento inesperado de tubos de alimentação, interrupção temporária da nutrição devido a náuseas ou para testes de diagnóstico e alternância de nutrição enteral com ingestão oral em pacientes com um apetite inconsistente representam desafios únicos no hospital.[8,10] Embora possa ser tentador administrar a dose de insulina basal e *bolus* prandial como uma única dose de insulina de ação prolongada para esses pacientes, isso não é recomendado em virtude dessas razões.[8,10] O esquema com baixa dose de insulina basal, em associação à insulina de ação rápida (Regular), a cada 6 horas, ou a

análogos insulínicos de ação ultrarrápida, a cada 4 horas, para correção da hiperglicemia, é frequentemente usado. Alguns profissionais preferem administrar uma insulina de ação intermediária (NPH) com a insulina Regular a cada 8 a 12 horas.[7,8-10]

Já é um consenso de que as fórmulas enterais para diabéticos contendo baixo teor de carboidrato e alto teor de ácido graxo monoinsaturado (LCHM; do inglês, *low carbohydrate, high mono-unsaturated fatty acids*) são preferíveis às fórmulas-padrão de alta quantidade de hidratos de carbono para pacientes hospitalizados. Estudos têm mostrado que essas novas formulações propiciam melhor controle da glicemia pós-prandial e necessidade de insulina 26 a 71% menor.[41]

Nutrição parenteral

A utilização da nutrição parenteral (NP) tem sido associada a agravamento de hiperglicemia independentemente de uma história anterior de diabetes, bem como um maior risco de complicações, infecções, sepses e morte.[42] A insulina Regular pode ser adicionada às soluções de NP iniciando com a dose de 0,1 unidade por grama de dextrose em pacientes não diabéticos e a 0,15 U por grama de dextrose em pacientes com uma história de diabetes.[43]Alternativamente, a insulina pode ser administrada como infusão intravenosa contínua. Pacientes hemodinamicamente estáveis com hiperglicemia leve a moderada podem ser controlados com insulina basal associada à insulina Regular, administrada a cada 6 horas, se necessário, de acordo com escala específica de sensibilidade à insulina.[8,10]

Terapia com glicocorticoide e impacto na glicemia

A corticoterapia em pacientes hospitalizados é comum. Um estudo transversal de um único centro mostrou que 12,8% de todos os indivíduos hospitalizados usavam glicocorticoides.[44]Estes podem ser administrados por vários esquemas e em doses variáveis. Uma dose única diária de glicocorticoide (p. ex., prednisolona ou prednisona pela manhã) pode ser o modo mais comum de administração.[44] Em indivíduos suscetíveis, isso geralmente resulta em um aumento da glicemia no final da manhã, que continua até a noite. Durante a noite, a glicemia geralmente volta aos níveis basais até a manhã seguinte. Assim, o tratamento deve ser adaptado para o tratamento da hiperglicemia vespertina, evitando a hipoglicemia noturna e no início da manhã. Múltiplas doses de hidrocortisona ou dexametasona podem causar um efeito hiperglicêmico durante o período de 24 horas. Nesses casos, pode ser necessário iniciar um EBB ou com preparação de insulina em pré-mistura 2 vezes/dia, caso a medicação oral ou a insulina NPH 1 vez/dia pela manhã se mostrem insuficientes para controlar a hiperglicemia. Portanto, será necessário prestar muita atenção ao monitoramento da glicemia, podendo ser necessária uma intervenção precoce.[8,45,46]

Pode-se prever que os níveis de glicemia na maioria dos indivíduos aumentem aproximadamente 4 a 8 horas após a administração de glicocorticoides orais e, mais precocemente, após a administração de glicocorticoides intravenosos. Novamente, o monitoramento da glicemia capilar é fundamental para orientar as intervenções terapêuticas apropriadas. No início da terapia com glicocorticoides ou para aqueles que já tomam uma dose suprafisiológica de glicocorticoide, a glicemia capilar deve ser checada antes das refeições e ao deitar à noite. Os efeitos hiperglicêmicos de uma dose matinal de glicocorticoide são maiores na hora do almoço e do jantar.[45,46]

É provável que o EBB seja a escolha mais apropriada para alcançar o controle glicêmico no caso de hiperglicemia secundária ao glicocorticoide na maioria dos pacientes. A administração matinal da insulina humana NPH pode se encaixar bem na excursão da glicose induzida por uma única dose matinal de glicocorticoide. Um análogo basal (p. ex., Glargina ou Detemir) pode ser apropriado se houver hiperglicemia por períodos mais prolongados. No entanto, deve-se tomar cuidado para identificar e proteger contra hipoglicemia durante a noite e no início da manhã, se forem utilizados análogos de insulina de ação prolongada nesse contexto. Pode ser necessária uma titulação subsequente da dose de insulina para permitir a manutenção do controle da glicemia em face do aumento ou diminuição da dose do glicocorticoide.[8,45,46]

Quando um paciente recebe alta do hospital em terapia com glicocorticoide, uma estratégia clara para o manejo da hiperglicemia ou potencial hiperglicemia deve ser entregue ao paciente em material didático e educativo. O paciente deve também ser orientado a como reduzir a dose da insulina à medida que diminui aquela do glicocorticoide.[8,45]

Tecnologia de bomba de insulina em circuito fechado no hospital

Estudos recentes relataram que o sistema de circuito fechado (*closed-loop*), também conhecido como pâncreas artificial ou sistema automático de administração de insulina, apresentou boa eficácia com maior tempo na meta e menor média diária de glicemias em uma taxa aumentada de hipoglicemia na UTI, assim como no ambiente de enfermaria.[47] Em um estudo fora da UTI, o tempo no intervalo-alvo entre 100 e 180 mg/dℓ foi relatado em 59,8% dos pacientes que usavam a tecnologia de circuito fechado, em comparação a 38,1% com o regime subcutâneo padrão de insulina.[48] Similarmente,

outro estudo com uso de bomba subcutânea em circuito fechado em pacientes que receberam suporte nutricional também relatou maior tempo de glicemia-alvo (68 *versus* 36,4%) e valores médios mais baixos de glicemia (153 *versus* 205 mg/dℓ) em comparação com um regime-padrão de insulina.[49]

A exemplo do uso do CGMS no hospital, o tratamento com pâncreas artificial é experimental, e são necessários mais estudos para provar sua segurança e eficácia em contextos de UTI e não UTI.[50,51]

As contraindicações para a utilização deste dispositivo no ambiente hospitalar encontram-se listadas no Quadro 63.6.

TRANSIÇÃO DO HOSPITAL PARA CASA

A transição para um ambulatório requer planejamento e coordenação. Embora a insulina seja usada para a maioria dos pacientes com DM no hospital, muitos pacientes não necessitam de insulina após a alta. Por outro lado, os esquemas de tratamento precisam de intensificação em alguns pacientes.[8,10] Um estudo mostrou que os pacientes com diabetes com controle aceitável (HbA_{1c} < 7,5% na admissão) podem receber alta com seu tratamento pré-hospitalar.[52] Já aqueles com HbA_{1c} entre 7,5 e 9% podem ir de alta com agentes orais e insulina basal (50% da dose basal hospitalar). Finalmente, pacientes com HbA_{1c} > 9 a 10% devem receber alta hospitalar com EBB ou a combinação de agentes orais e insulina basal em 80% da dose no hospital.[52]

Quadro 63.6 Contraindicações gerais da bomba de insulina subcutânea em circuito fechado no ambiente hospitalar.

- Estado alterado de consciência
- Ideação suicida
- Instabilidade prolongada dos níveis de glicose no sangue
- Cetoacidose diabética
- Paciente/família com incapacidade ou recusa em participar no próprio cuidado
- Mau funcionamento da bomba de insulina
- Falta de suprimentos adequados para a bomba de insulina no hospital
- Outras circunstâncias identificadas pelo médico ou pela enfermagem

Resumo

Hiperglicemia hospitalar é comum e está associada a aumento do risco de complicações hospitalares, maior utilização de recursos da saúde e maior mortalidade hospitalar. No paciente criticamente doente, a infusão contínua de insulina intravenosa é a opção mais apropriada, com um limiar inicial de 180 mg/dℓ. Uma vez iniciada a insulinoterapia, os valores da glicemia devem ser mantidos entre 140 e 180 mg/dℓ. Em indivíduos não criticamente doentes, o regime de basal-*bolus* com componentes basal, prandial e de correção é o preferido para pacientes com boa ingestão nutricional. Por outro lado, o esquema com dose única de insulina de longa ação e de correção de insulina é o tratamento preferido para pacientes com ingestão oral fraca ou inexistente. Os dados preliminares indicam que a terapia com incretinas tem potencial para melhorar o controle glicêmico em pacientes com hiperglicemia leve a moderada, com baixo risco de hipoglicemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:978-82.
2. Leite SAO, Locatelli SB, Niece SP et al. Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. Diabetol Metab Syndr. 2010; 2:49.
3. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. Ann Surg. 2015; 261:97-103.

4. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). Diabetes Care. 2011; 34:256-61.
5. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:49-58.
6. Schroeder JE, Liebergall M, Raz I et al. Benefits of a simple glycaemic protocol in an orthopaedic surgery ward: a randomized prospective study. Diabetes/metabolism research and reviews. 2012; 28:71-5.
7. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:16-38.
8. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care. 2009; 32:1119-31.
9. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care. 2004; 27:553-97.
10. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med. 2006; 355:1903-11.
11. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345:1359-67.
12. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009; 360:1283-97.
13. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med. 2012; 367:1108-18.
14. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG Trial. Diabetes Care. 2015; 38:1665-72.
15. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative hyperglycemia management: An update. Anesthesiology. 2017; 126:547-60.
16. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. Ann Surg. 2008; 248:585-91.
17. Association AD. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2010; 33(Suppl 1):S11-61.
18. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:709-28.
19. Krikorian A, Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Comparisons of different insulin infusion protocols: a review of recent literature. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010; 13:198-204.
20. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). Diabetes Care. 2007; 30:2181-6.
21. Smith WD, Winterstein AG, Johns T et al. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62:714-19.
22. Maynard G, Lee J, Phillips G et al. Improved inpatient use of basal insulin, reduced hypoglycemia, and improved glycemic control: effect of structured subcutaneous insulin orders and an insulin management algorithm. J Hosp Med. 2009; 4:3-15.
23. Turchin A, Matheny ME, Shubina M et al. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. Diabetes Care. 2009; 32:1153-7.
24. Gill GV, Woodward A, Casson IF et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes-the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia. 2009; 52:42-5.
25. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. Am J Med. 2011; 124:1028-35.
26. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R et al. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011; 154:260-7.
27. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. Crit Care Med. 2012; 40:3251-76.
28. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009; 87:663-9.
29. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. Guidelines for the management of inpatient diabetes. https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group. 2019.
30. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for perioperative management of the diabetic patient. Surg Res Pract. 2015; 2015:28406.
31. Posicionamento Oficial n.3/2015 da Sociedade Brasileira de Diabetes: Controle da glicemia no paciente hospitalizado.
32. Joshi GP, Chung F, Vann MA et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. Anesth Analg. 2010; 111:1378-87.
33. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care. 2013; 36:3430-5.
34. Lansang MC, Modic MB, Sauvey R et al. Approach to the adult hospitalized patient on an insulin pump. J Hosp Med. 2013; 8:721-7.
35. Dobri GA, Lansang MC. How should we manage insulin therapy before surgery? Cleve Clin J Med. 2013; 80:702-4.
36. Hirsch IB. Sliding scale insulin – time to stop sliding. JAMA. 2009; 301:213-4.
37. Hor T, Smiley D, Munoz C et al. Comparison of inpatient insulin regimens: detemir plus aspart vs. NPH plus regular in Medical patients with type 2 diabetes (DEAN Trial). Diabetes. 2008; 57(Suppl 1): 458A.
38. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV et al. Basal bolus regimen with insulin analogs versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. Endocr Pract. 2015; 21:807-13
39. Rubin DJ, Rybin D, Doros G et al. Weight-based, insulin dose-related hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. Diabetes Care. 2011; 34:1723-8.

40. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. Diabetes Care. 2013; 36:2169-74.
41. Elia M, Ceriello A, Laube H et al. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2005; 28:2267-79.
42. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M et al. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. Diabetes Care. 2010; 33:739-41.
43. Umpierrez GE, Spiegelman R, Zhao V et al. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition. Crit Care Med. 2012; 40:1792-8.
44. Sudlow A, O'Connor HM, Narwani V et al. Assessing the prevalence of dexamethasone use in patients undergoing surgery, and subsequent glucose measurements: a retrospective cohort study. Pract Diab. 2017; 34:117-21.
45. Grommesh B, Lausch MJ, Vannelli AJ et al. Hospital insulin protocol aims for glucose control in glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract. 2016; 22:180-9.
46. Radhakutty A, Burt MG. Management of endocrine disease: Critical review of the evidence underlying management of glucocorticoid-induced hyperglycaemia. Eur J Endocrinol. 2018; 179:R207-R218.
47. Yatabe T, Rie Yamazaki K, Kitagawa M et al. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. Crit Care Med. 2011; 39:575-8.
48. Bally L, Thabit H, Hartnell S et al. Closed-loop Insulin delivery for glycemic control in noncritical care. N Engl J Med. 2018; 379:547-56.
49. Boughton CK, Bally L, Martignonic F et al. Fully closed-loop insulin delivery in inpatients receiving nutritional support: a two-centre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2-19; 7:368-77.
50. LevittD L, SilverK D, Spanakis EK. In-patient continuous glucose monitoring and glycemic outcomes. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11:1028-35.
51. Davis GM, Galindo RJ, Migdal AL, Umpierrez GE. Diabetes technology in the inpatient setting for management of hyperglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020; 49:79-93.
52. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1 c for the management of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014; 37:2934-9.

64

Diabetes Melito e Gestação

Carlos Antônio Negrato • Lenita Zajdenverg • Marcos Almeida • Renan Magalhães Montenegro Júnior

INTRODUÇÃO

As alterações de glicemia são atualmente os distúrbios metabólicos mais comuns na gestação.[1,2] Diabetes melito gestacional (DMG) responde por aproximadamente 90% dos casos e sua prevalência varia na dependência dos critérios diagnósticos utilizados e da população estudada.[2,3] Baseando-se nos critérios da International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG),[4] a International Diabetes Federation (IDF) estimou que o DMG afeta 14% das gestações no mundo, o que representa aproximadamente 18 milhões de nascimentos anualmente.[5] No Brasil, a prevalência de DMG encontrada na década de 1990 pelo grupo de Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional foi de 7,6%.[6,7] Estima-se que esse percentual seria em torno de 18%, caso tivessem sido utilizados os critérios diagnósticos da IADPSG.[8]Historicamente, o diabetes pré-gestacional complica 0,2 a 0,3% das gestações. Contudo, o número de gestantes com diabetes melito (DM) tipo 2 (DM2) tem aumentado consideravelmente, devido à crescente ocorrência da doença em adultos jovens nos últimos anos.[2]

É muito importante a diferenciação entre os tipos de DM, uma vez que causam impactos distintos no curso da gravidez e do desenvolvimento fetal.[1,2]

INFLUÊNCIA DO DIABETES NO BINÔMIO MATERNO-FETAL

O diabetes pré-gestacional, seja do tipo 1 (DM1) ou DM2, tem potencial de evoluir com pior desfecho perinatal, pois seu efeito começa na fertilização e na implantação. Assim, afeta, de modo particular, a organogênese, aumentando o risco de aborto precoce, morte intrauterina, malformações congênitas, prematuridade, disfunção respiratória neonatal e macrossomia (Quadros 64.1 e 64.2), principalmente nos casos tratados de maneira inadequada.[9] Além das complicações no concepto, as manifestações maternas também são relevantes, em especial nas complicações crônicas diabéticas prévias, como retinopatia e nefropatia, as quais podem agravar-se.[1,9-11]

Quadro 64.1 Efeitos adversos do diabetes melito (DM) no concepto.

Efeitos adversos imediatos

- Macrossomia fetal (15 a 40%)
- Malformações congênitas
- Abortos espontâneos
- Óbito intrauterino
- Asfixia perinatal e traumatismo no parto
- Complicações neonatais
  - Hipoglicemia (30 a 50%)

- Icterícia e policitemia (30%)
- Síndrome do desconforto respiratório (30%)
- Hipocalcemia (50%)

Efeitos adversos tardios*

- Risco aumentado de obesidade e DM tipo 2 na idade adulta*

*Em casos de DM gestacional.

Quadro 64.2 Razões de chance (*odds ratios*, OR) na gravidez de desfechos adversos materno-fetais em mulheres com diabetes preexistente *versus* mulheres sem diabetes.

Desfechos	OR
Desfechos maternos	
Pré-eclâmpsia	3,48 (3,01 a 4,02)
Cesariana	3,52 (2,91 a 4,25)
Desfechos no concepto	
Defeitos congênitos não cardíacos	2,34 (1,44 a 3,81)
Defeitos congênitos cardíacos	4,64 (2,87 a 7,51)
Parto pré-termo (< 37 semanas)	3,48 (3,06 a 3,96)
Natimorto	3,52 (3,19 a 3,88)
Macrossomia (peso fetal > 4 kg)	1,91 (1,74 a 2,10)
Hipoglicemia neonatal	26,6 (15,37 a 46,11)
Distúrbio respiratório neonatal	2,09 (1,55 a 2,83)
Icterícia neonatal	2,82 (1,60 a 5,00)
Mortalidade perinatal	3,39 (3,02 a 3,81)

Adaptado de Fetita et al., 2006;[9] Alexopoulos et al., 2019.[12]

A incidência de malformações varia de acordo com a população estudada, mas, em geral, situa-se entre 6 e 13%, ou seja, cerca de 2 a 4 vezes maior que aquela observada na população geral (Figura 64.1). No entanto, anomalias estruturais mais complexas, que requerem tratamento cirúrgico ou que são fatais (malformações maiores), são 7 a 10 vezes mais frequentes em recém-nascidos (RN) de mães diabéticas.[9,10] Hiperglicemia materna, evidenciada pela elevação da hemoglobina glicada (HbA_{1c} ou A1C) no momento da concepção e do início da gestação, está diretamente correlacionada ao aumento da frequência de malformações, particularmente quando em níveis 8 a 12 desvios padrões acima da média de grávidas não diabéticas.[10,11,13]

O DMG aparece, em geral, na segunda metade da gravidez e, portanto, não implica risco aumentado para malformações fetais. No entanto, está associado a risco aumentado para macrossomia (Figura 64.2) e complicações neonatais, além de potenciais complicações a longo prazo, como desenvolvimento psicomotor mais lento, obesidade e DM2 (ver Quadro 64.1).[1,2,10,11,13-15]

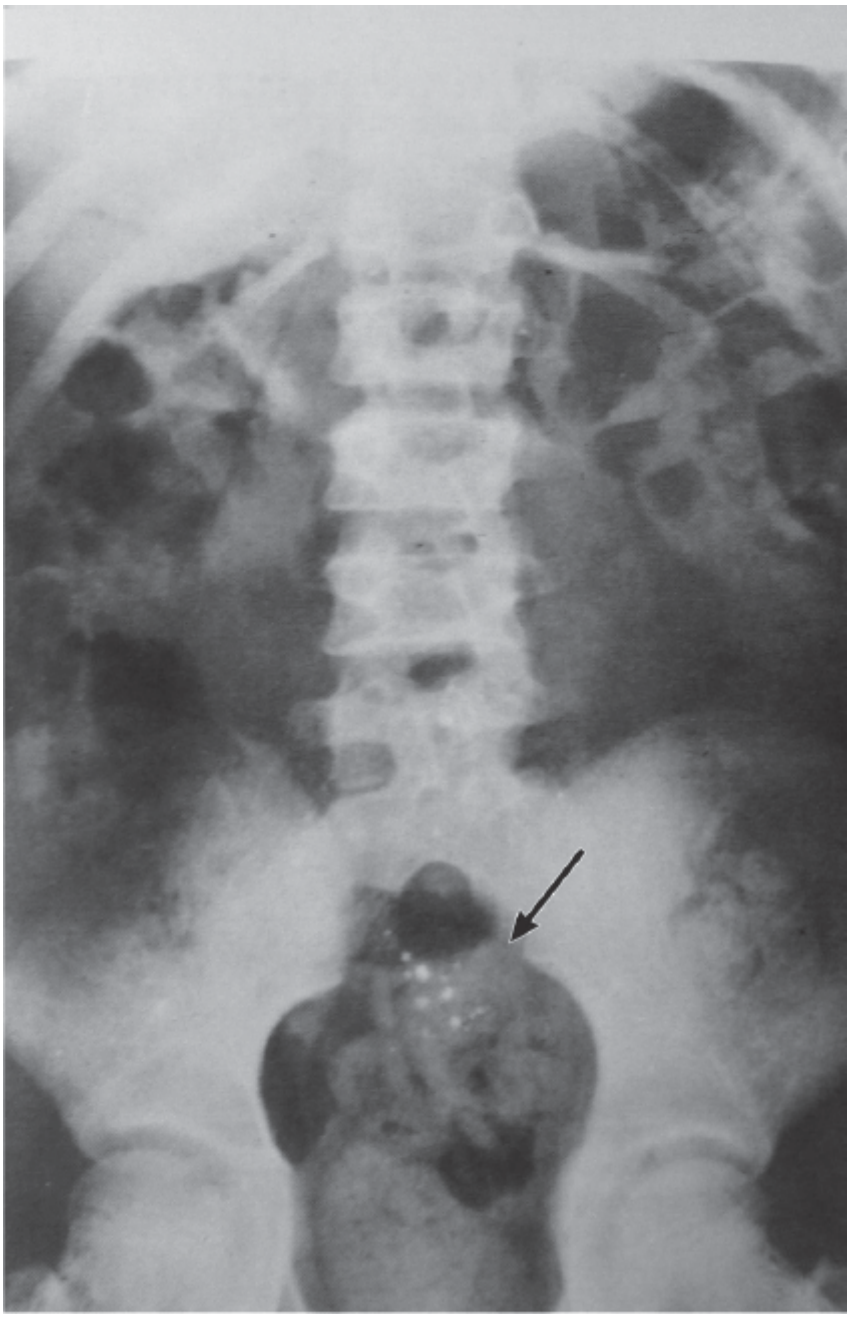


Figura 64.1 A agenesia sacral (*seta*) é uma malformação congênita quase patognomônica da embriopatia diabética (cerca de 600 vezes mais comum do que na população geral).

Figura 64.2 A macrossomia (peso ao nascimento > 4 kg) é a manifestação mais característica dos recém-nascidos de mães que tiveram diabetes melito gestacional (mais comum naquelas com mau controle glicêmico).

Entre as complicações de RN de mães diabéticas, as principais são hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, hiperbilirrubinemia e síndrome do desconforto respiratório.[2,9,10] As complicações maternas também são relevantes e incluem agravamento de retinopatia e nefropatia diabética (reversível na maioria dos casos), risco aumentado para complicações obstétricas (polidrâmnio, ruptura prematura de membranas amnióticas, parto prematuro, toxemia gravídica etc.), alta mortalidade (complicações obstétricas e hipertensivas) e maior frequência de cesarianas (Quadro 64.3).[1,9,10] Mulheres que desenvolveram DMG têm risco elevado de recidiva do problema em gestações subsequentes, bem como de desenvolver DM2 no futuro (ver Quadro 64.3).[2,10,13]

INFLUÊNCIA DA GESTAÇÃO NO METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS

As alterações endocrinometabólicas, na primeira metade da gestação, caracterizam-se por inibição da alanina, importante precursor glicogênico, e por maior sensibilidade dos tecidos à insulina, levando à redução dos níveis glicêmicos em jejum. A partir da segunda metade da gestação, surgem ligeira diminuição da tolerância à glicose e hiperinsulinismo, caracterizando a resistência à insulina (RI). Em gestantes, a RI parece ser um evento pós-receptor, estando parcialmente relacionada com o hormônio somatomamotrofina coriônica humana (inicialmente denominado lactogênio placentário), antagonista insulínico, cuja concentração aumenta proporcionalmente à massa placentária.[12-14] Além disso, níveis elevados de cortisol livre, estrogênios, progesterona e trofinas secretadas pela placenta contribuem para a RI, tornando a gravidez um estado diabetogênico.[2,10] Os nutrientes para o feto são garantidos pela nutrição materna e pelo fluxo sanguíneo placentário. A RI aumenta a concentração de glicose e outros nutrientes na circulação materna e possibilita a passagem dos mesmos para o feto na segunda metade da gestação, período de maior crescimento fetal. Outro fator hiperglicêmico na gravidez é a degradação da insulina por enzimas da membrana placentária, semelhantes às insulinases hepáticas.[10,13,15] Em resposta à insulinorresistência da gravidez, o pâncreas normal aumenta a liberação de insulina em 1,5 a 2,5 vezes, mantendo a homeostase glicêmica. Quando a capacidade funcional das células beta estiver prejudicada, surgirá o DMG (Figura 64.3).[10,13,15]

Nas diabéticas pré-gestacionais, há um aumento considerável das necessidades de insulina exógena a partir da segunda metade da gravidez, desde que não haja insuficiência placentária. Isso implica controle glicêmico mais difícil, o que contribui para o surgimento ou o agravamento de retinopatia e/ou nefropatia diabética (Quadro 64.4).[10,12,13]

Quadro 64.3 Efeitos adversos do diabetes melito (DM) na gestante.

Efeitos adversos imediatos

- Polidrâmnio
- Maior risco de ruptura prematura das membranas amnióticas e parto prematuro
- Toxemia gravídica
- Infecções do sistema urinário
- Monilíase vaginal
- Maior frequência de cesariana
- Mortalidade aumentada (complicações hipertensivas e obstétricas)

Efeitos adversos tardios*

- Risco de recidiva de DMG em gestações subsequentes
- Risco de desenvolvimento, no futuro, de DM tipo 2, dislipidemia e hipertensão

*Em casos de diabetes melito gestacional (DMG). Adaptado de Galerneau e Inzucchi, 2004;[10] Baz et al., 2016.[13]

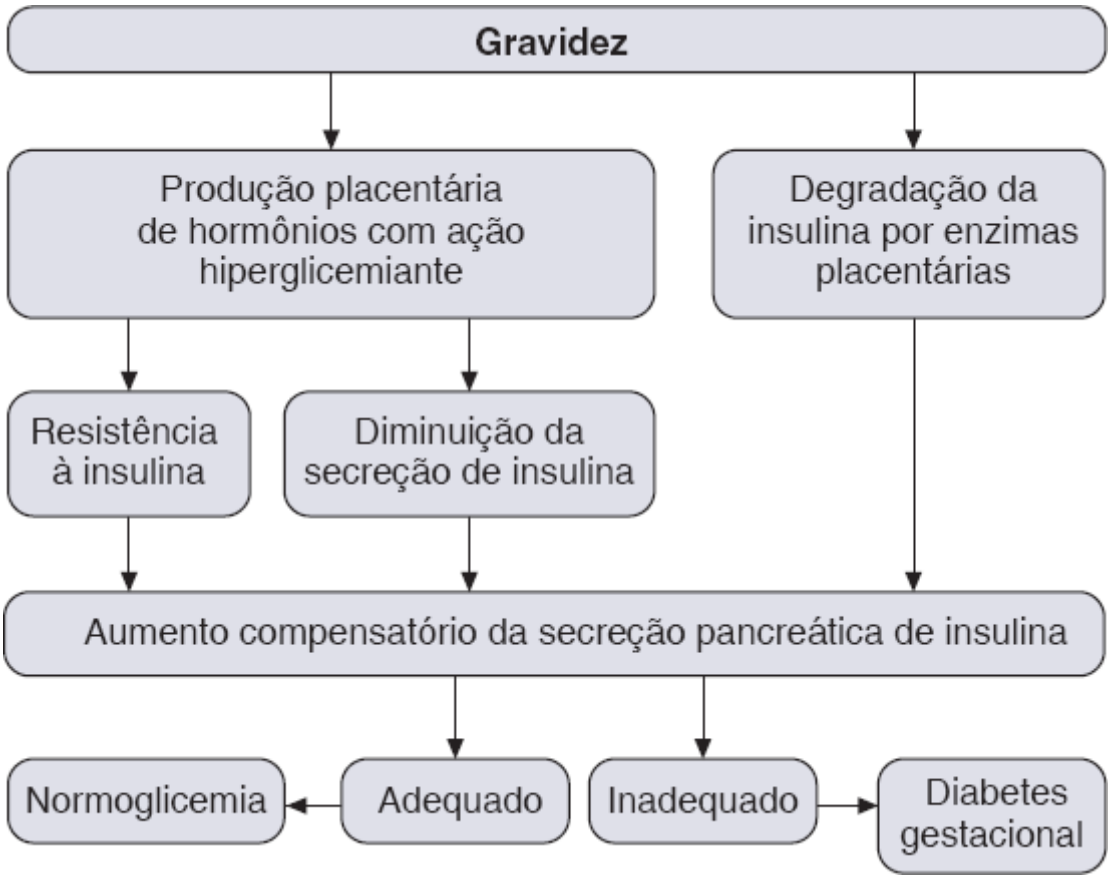


Figura 64.3 Patogênese do diabetes melito gestacional.

Quadro 64.4 Efeitos adversos da gestação no metabolismo dos carboidratos e no diabetes melito.

- Diabetes gestacional
- Recidiva do diabetes melito em gestações subsequentes
- Nas diabéticas pré-gestacionais, risco de ocorrência ou piora de retinopatia e nefropatia diabéticas, agravamento de cardiopatia aterosclerótica e maior dificuldade no controle glicêmico

RECOMENDAÇÕES PARA PACIENTES COM DIABETES PRÉ-GESTACIONAL

Orientações preconcepcionais

Da adolescência em diante, deve-se aconselhar as pacientes a evitar a gravidez não planejada.[7] É preciso informar a elas e as suas famílias de que maneira o DM pode complicar a gravidez e como a gestação pode agravar a doença.[11] Além disso, as pacientes devem ser avaliadas quanto a nefropatia, neuropatia, retinopatia, doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia, depressão e disfunções tireoidianas. Se confirmadas, devem ser tratadas antes da concepção.[13-15]

Controle glicêmico antes e no decorrer da gravidez

Deve-se aconselhar as pacientes com DM preexistente que estejam planejando engravidar a manter os valores de HbA_{1c} o mais próximos possível dos considerados normais, sem a ocorrência de hipoglicemias.[14-17] De acordo com estudos observacionais, valores preconcepcionais de HbA_{1c} < 6,5% associam-se a menor risco de surgimento de anomalias congênitas.[14,16] Mulheres com HbA_{1c} > 10% devem ser desencorajadas a engravidar até alcançarem melhor controle glicêmico.[10,14]

A HbA_{1c} deve ser medida na primeira consulta pré-natal; depois, se possível, semanalmente, ou pelo menos mensalmente, até que valores < 6% sejam alcançados e ajustes terapêuticos sejam realizados, quando, então, poderá ser avaliada a cada 2 ou 3 meses.[14] É importante motivar as pacientes a realizar glicemias capilares antes e depois das refeições, ao deitar-se e, esporadicamente, entre 2h e 4h da madrugada.[14,18]

O controle glicêmico durante a gravidez é considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial, ao deitar-se e entre 2h e 4h da madrugada se encontrem entre 60 e 95 mg/dℓ, com um pico pós-prandial de 1 hora de até 140 mg/dℓ e até 120 mg/dℓ 2 horas após a alimentação (Quadro 64.5).[10,19] Em mulheres com risco aumentado de hipoglicemia, esses alvos deveriam ser elevados para um valor de glicemia de jejum (GJ) de até 99 mg/dℓ. Os valores de glicemia pós-prandial de 1 hora após o início das refeições são os que refletem melhor os picos pós-prandiais avaliados pelo monitoramento contínuo da glicemia.[2,10,19]

O monitoramento contínuo da glicose em tempo real pode ser indicado nos casos de gestantes com grande variabilidade glicêmica ou naquelas com risco de hipoglicemia assintomática.[18,20] O estudo CONCEPTT avaliou uma coorte de pacientes com DM1 (grávidas com menos de 14 semanas de gestação ou que planejavam engravidar) por cerca de 12 meses. As pacientes grávidas submetidas ao sistema de monitoramento contínuo de glicose (SMBG) ficaram mais tempo no alvo glicêmico e menor tempo em hiperglicemia, e seus RN apresentaram menor incidência de peso grande para a idade gestacional, menor taxa de internações em unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal e menos hipoglicemia neonatal, quando comparadas com as que realizaram glicemia capilar.[20] O sistema de monitoramento de glicemia FreeStyle Libre® foi também testado em gestantes, demonstrando boas acurácia e concordância com o SMBG, além de poupar as pacientes das eventualmente incômodas aferições das glicemias capilares.[21]

O consenso internacional para a interpretação dos dados do SMBG em pacientes com diabetes, com base no estudo CONCEPTT, estabeleceu para gestantes com DM1 como valores ideais manter 70% das medições de glicose dentro do alvo (63 a 140 mg/dℓ), 25% acima do alvo, 5% abaixo do alvo, sendo 4% abaixo de 63 mg/dℓ, e 1% abaixo de 54 mg/dℓ. Para DM2 na gestação e DMG, o mesmo consenso sugere: tempo no alvo (63 a 140 mg/dℓ) de 85 a 90%, menos de 4% com glicose < 63 mg/dℓ, e < 10% com glicose > 140 mg/dℓ.[22]

Terapia nutricional

As mulheres grávidas com diagnóstico de DMG devem receber orientações dietéticas individualizadas, necessárias para alcançar as metas do tratamento. A quantidade de calorias deve basear-se no índice de massa corporal (IMC), na frequência e na intensidade de exercícios físicos e no padrão de crescimento fetal, visando a um ganho de peso adequado (Quadro 64.6).[23,24] A distribuição recomendada do conteúdo calórico é:

- 40 a 45% de carboidratos
- 15 a 20% de proteínas (no mínimo 1,1 g/kg/dia)
- 30 a 40% de gorduras.[25,26]

A dieta também precisa ser planejada e distribuída ao longo do dia, objetivando-se evitar episódios de hiperglicemia, hipoglicemia ou cetose. Deve-se dar atenção especial à adequação das doses de insulina e dos horários de sua administração ao conteúdo dos nutrientes fornecidos em cada refeição nas mulheres que fazem uso dessa substância. Em geral, é necessário fracionar a ingestão alimentar em três refeições grandes e três pequenas.[25] A ceia tem grande importância, principalmente para pacientes que fazem uso de insulina à noite, e deve conter 25 g de carboidratos complexos, além de proteínas ou gorduras, para evitar hipoglicemia durante a madrugada.[6,25] Mulheres submetidas à insulinoterapia podem ser orientadas a fazer o ajuste da dose prandial de insulina de ação rápida pelo cálculo do conteúdo de carboidrato de cada refeição.[25] Os adoçantes artificiais não nutritivos, como aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose, podem ser utilizados com moderação.[26]

Quadro 64.5 Metas glicêmicas relacionadas com a gravidez.

Período	Exame	Meta
Preconcepção	HbA_{1c}	< 6,5%
Durante a gravidez	HbA_{1c}	< 6,0%
	Glicemia de jejum	≤ 95 mg/dℓ
	Glicemia pós-prandial (1 h)	≤ 140 mg/dℓ
	Glicemia pós-prandial (2 h)	≤ 120 mg/dℓ

Adaptado de American Diabetes Association, 2019.[19]

Quadro 64.6 Recomendações do Institute of Medicine (IOM) para ganho de peso durante a gravidez.

IMC pré-gestacional (kg/m^2)	Ganho de peso total (kg)	Ganho de peso médio semanal (kg) no 2º e no 3º trimestre
Baixo peso (< 18,5)	12,5 a 18	0,51 (variação: 0,44 a 0,58)
Peso normal (18,5 a 24,9)	11,5 a 16	0,42 (variação: 0,35 a 0,5)
Sobrepeso (25 a 29,9)	7 a 11,5	0,28 (variação: 0,23 a 0,33)
Obesidade (≥ 30)	5 a 9	0,22 (variação: 0,17 a 0,27)

IMC: índice de massa corporal. Adaptado de Rasmussen et al., 2009;[23] IOM e NRC, 2009.[24]

Suplementação de vitaminas e minerais

O uso de ácido fólico (600 µg a 5 mg/dia), desde o período preconcepcional até o fechamento do tubo neural (12ª semana de gravidez), é recomendado para todas as mulheres, inclusive aquelas com DM, para reduzir o risco de defeito no tubo neural no RN.[19,27] Também indica-se a administração de 150 µg/dia de iodeto de potássio antes da concepção.[19] A suplementação com outras vitaminas e sais minerais deve ser implementada, quando forem detectadas deficiências nutricionais.[19]

Atividade física

A prática regular de exercícios físicos propicia sensação de bem-estar, diminuição do ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhora do controle glicêmico e redução de problemas durante o trabalho de parto.[12,28] A atividade física reduz a RI, facilitando a utilização periférica de glicose e promovendo o bom controle glicêmico. Esse efeito pode evitar ou retardar a necessidade de uso de insulina nas mulheres com DMG.[12,19,28]

Atividade física de baixa intensidade precisa ser encorajada em mulheres previamente sedentárias, desde que não tenham contraindicações à sua realização. Aquelas que já praticavam previamente alguma atividade podem continuar com seus exercícios durante a gravidez.[1,14,28]

A prática de exercício físico durante a gestação é contraindicada nos seguintes casos:

- Doença hipertensiva induzida pela gravidez
- Ruptura prematura de membranas
- Trabalho de parto prematuro
- Sangramento uterino persistente após o 2º trimestre
- Restrição de crescimento intrauterino
- Síndrome nefrótica
- Retinopatia não proliferativa grave e proliferativa
- Hipoglicemia sem aviso
- Neuropatia periférica avançada e disautonomia.[1,11,12,28]

Pacientes que não tenham contraindicações de realizar exercícios devem fazê-lo diariamente por, pelo menos, 30 minutos, podendo dividi-los em três sessões de 10 minutos cada, realizadas preferencialmente após as refeições. É importante monitorar a glicemia capilar antes e depois da atividade física e manter uma boa hidratação. Os exercícios devem ser realizados em um ambiente adequado, sem calor excessivo, para evitar o risco de desidratação. Deve-se orientar a prática de exercícios que não ofereçam alto risco de quedas ou traumatismos abdominais e não ocasionem aumento da pressão arterial materna, contrações uterinas ou restrição do crescimento fetal. Portanto, deve-se optar por caminhadas ou atividades que utilizem os músculos da parte superior do corpo ou promovam pouco estresse mecânico no tronco.[1,11,19,28]

Tratamento medicamentoso

- ***Controle glicêmico***

Para os pacientes com DM pré-gestacional, insulinoterapia é o tratamento de escolha durante a gravidez.[10,11,14] Em casos de DM2, os agentes orais não são recomendados como terapia de primeira linha, porque normalmente não são capazes de superar a RI da gravidez.[14] Além disso, a metformina e a glibenclamida atravessam a placenta; e a insulina, não.[14] A American Diabetes Association (ADA),[19] a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)[29] e a Endocrine Society[30] recomendam que os agentes antidiabéticos orais sejam substituídos pela insulina tão logo a gestação seja confirmada.

Diversos estudos avaliaram eficácia e segurança da glibenclamida e da metformina no DMG nas últimas décadas, e a tendência atual é dar preferência à metformina, devido aos aparentes menores riscos de macrossomia fetal e complicações neonatais.[31] Em contraste, são escassos os estudos avaliando o uso desses fármacos em gestantes com DM2.[12,14,32,33] O maior desses estudos, realizado no Paquistão, envolveu 206 mulheres com DM2, dois terços das quais eram controladas somente com dieta ou dieta e metformina antes da gravidez.[33] Neste estudo aberto, as pacientes foram randomizadas para metformina ou insulina durante a gestação. No geral, 84% das mulheres do grupo da metformina necessitaram da adição de insulina para que as metas do controle glicêmico fossem alcançadas. Ao final do estudo, observou-se que hipoglicemia neonatal, admissão na UTI neonatal e hipertensão induzida pela gravidez foram significativamente menos frequentes nas mulheres tratadas com metformina.[33] Um grande estudo multicêntrico randomizado avaliando a eficácia e a segurança da metformina em vultoso número de gestantes com DM2 está em andamento. Dois recentes estudos sugeriram que excesso de peso na infância pode ser uma complicação do uso de metformina no decorrer da gestação.[34,35] Para as gestantes com DM2 que se neguem a usar insulina, a ADA sugere que a metformina seja continuada. Deve-se explicar a essas pacientes sobre a falta de dados de segurança a longo prazo e a alta possibilidade da necessidade posterior de se adicionar insulina por falha do tratamento.[19]

Escolha da insulina

Atualmente são consideradas seguras e autorizadas pelas agências reguladoras para o uso em gestantes as insulinas NPH e Regular; Aspart e Lispro (análogos insulínicos de ação ultrarrápida); e Detemir (análogo insulínico de ação intermediária).[19,29,36-39] Em comparação à insulina Regular, Aspart e Lispro promovem melhores níveis de glicemia pós-prandial e diminuição da ocorrência de hipoglicemias.[36,37] A Detemir tem eficácia comparável à insulina NPH e causa menos hipoglicemia.[38,39] Estudo randomizado controlado comparativo não mostrou inferioridade do análogo de ação prolongada Detemir em relação à insulina NPH em gestantes com DM1.[39]

Até o momento, os estudos publicados sobre a atuação da Glargina na gestação não são randomizados e controlados.[36,37,40] Em uma revisão sistemática e metanálise de 8 estudos totalizando 702 mulheres com diabetes pré-gestacional ou DMG, não se evidenciaram diferenças no tocante aos desfechos maternos (p. ex., complicações obstétricas) e fetais (p. ex., malformações congênitas; hipoglicemia neonatal etc.), quando se compararam as insulinas Glargina e NPH.[40] A preocupação maior com a Glargina é o fato de que ela teria 6,5 vezes mais afinidade pelo receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), o que poderia causar macrossomia fetal e/ou acelerar a retinopatia materna.[36,37] No entanto, isso nunca foi comprovado em estudos clínicos.[38,41] Atualmente, a Glargina tem classificação C para o uso na gestação; ou seja, o médico somente deveria prescrevê-la quando os benefícios esperados pudessem superar os potenciais riscos.[30] Contudo, as diretrizes da Endocrine Society[40] e do National Institute for Health and Care Excellence (NICE),[11] no Reino Unido, recomendam ao médico considerar a manutenção da Glargina em diabéticas com um adequado controle glicêmico e que venham a engravidar. Nessa situação, devem-se discutir com a paciente os riscos e os benefícios de manter a Glargina ou de trocá-la por uma outra insulina.[11,30] Tampouco existem, até o momento, estudos conclusivos sobre o uso dos análogos das insulinas Glulisina e Degludeca durante a gravidez. As publicações atuais contêm apenas séries de casos.[36,37,41-43]

Escolha do esquema de insulinoterapia

O esquema de insulinoterapia deve ser individualizado e dependerá do tipo de insulina utilizado.[36,37,44] Para pacientes com DM1, o esquema ideal seria o basal-*bolus* (p. ex., insulina Glargina, 1 vez/dia, + Lispro ou Aspart antes das principais refeições).[44] Caso decida-se pelo não uso da Glargina, seguindo a orientação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), deve-se administrar insulina NPH ou Detemir, pela manhã e à noite, + Lispro, Aspart ou insulina Regular antes das principais refeições). Alternativamente, pode-se realizar a infusão subcutânea contínua de insulina (bomba de insulina) em casos selecionados.[10,44,45]

Em mulheres que usavam insulina antes da gestação, geralmente é necessário reduzir a sua dose em 10 a 20% durante o primeiro trimestre. Entre a 18ª e a 24ª semana de gestação, em média, essa dose pode ser aumentada. No terceiro trimestre, a elevada produção de hormônios placentários com ação antagônica à da insulina resulta em uma necessidade ainda maior de aumento da dose de insulina, chegando a atingir o dobro ou o triplo da dose usada na pré-gestação.[36,44] Pacientes com DM2 geralmente necessitam de uma dose inicial diária de 0,7 unidade/kg de peso (Quadro 64.7).[32,36] As doses diárias de insulina devem ser ajustadas de acordo com os resultados do automonitoramento da glicemia capilar. Após o parto, as necessidades de insulina diminuem abruptamente e, muitas vezes, não é necessário o seu uso nas primeiras 24 horas, e, nos dias subsequentes, a dose deve ser ajustada para 1/3 da dose pré-gestacional.[36,44]

Quadro 64.7 Dose diária inicial de insulina nos três períodos da gestação.

Período gestacional	Dose diária (U/kg/dia)
1º trimestre	0,5 a 0,7
2º trimestre	0,7 a 0,8
3º trimestre	0,9 a 1,0

Adaptado de Jovanovic e Kitzmiller, 2008.[44]

A maioria dos estudos não mostrou superioridade da bomba de infusão contínua de insulina em relação ao esquema intensivo de múltiplas doses diárias, em relação às dosagens usadas, ao controle glicêmico e à ocorrência de eventos adversos maternos e fetais.[44-46] A indicação do uso de bomba de infusão contínua pode ser especificamente vantajosa nos casos de gestantes que apresentem grande variabilidade glicêmica, particularmente aquelas que cursem com episódios frequentes de hipoglicemia ao longo do dia e da noite.[44-46]

■ *Controle da hipertensão arterial*

Antes da gravidez ou tão logo a mesma seja confirmada, deve-se suspender o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), em virtude da sua associação com embriopatias e fetopatias.[47-49] O uso de tiazídicos também está associado a anormalidades fetais.[11] Os anti-hipertensivos seguros para gestantes são a metildopa, os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos de duração prolongada e os betabloqueadores com atividade beta-agonista parcial, como carvedilol, labetalol e pindolol. O uso de atenolol tem sido associado à restrição de crescimento fetal e, portanto, deve ser evitado.[47,49]

Na gravidez normal, a pressão arterial (PA) é mais baixa do que em não gestantes. Em uma gestação complicada por diabetes e hipertensão crônica, uma meta de PA < 135/85 mmHg é razoável.[19,47] No entanto, é preciso atentar que alvos de PA < 120/80 mmHg podem prejudicar o crescimento fetal, especialmente na presença de insuficiência placentária.[47,49]

■ *Prevenção de pré-eclâmpsia*

Gestantes diabéticas têm risco aumentado para pré-eclâmpsia. Visando reduzir esse risco, a ADA recomenda o uso do ácido acetilsalicílico (AAS), na dose de 81 a 150 mg/dia, a partir da 16ª semana de gestação, na ausência de contraindicações para o mesmo.[19]

■ *Dislipidemia*

Deve-se também suspender o uso de estatinas antes da gravidez ou tão logo a mesma seja confirmada, devido a seus potenciais efeitos teratogênicos.[50,51]

Nos casos de hipercolesterolemia, as únicas substâncias liberadas para uso na gestação são as resinas de troca, as quais não são absorvidas no trato gastrintestinal.[50,52] Os representantes principais desse grupo são colestiramina, colestipol e, mais recentemente, colesevelam.[50,52]Atualmente, apenas a colestiramina é comercializada no Brasil. A opção de escolha é o colesevelam, uma vez que é o mais bem tolerado e interfere menos na absorção de outras substâncias (p. ex., tiroxina, tiazídicos, betabloqueadores, ácido fólico, ferro, vitaminas lipossolúveis etc.).[52-54] Além disso, ele pode, por um mecanismo ainda não bem definido, melhorar o controle glicêmico em indivíduos diabéticos.[54]

Como não está claro se o uso dos fibratos na gravidez é seguro, sua indicação deve ocorrer apenas nos casos mais graves de hipertrigliceridemia não responsiva à dietoterapia, quando houver risco de evolução para pancreatite aguda.[50] Há, na literatura, alguns relatos do uso de bezafibrato[55] ou fenofibrato[56] em gestantes com hipertrigliceridemia grave, associada ou não à pancreatite aguda, sem aparentes efeitos deletérios no feto. Outra opção para a hipertrigliceridemia grave associada a pancreatite aguda é a plasmaférese.[57]

Orientações sobre emergências e complicações

Deve-se alertar as pacientes submetidas à insulinoterapia sobre os riscos de hipoglicemia, em especial durante a noite e a madrugada, e estabelecer medidas de prevenção. É necessário também orientar seus parceiros e familiares sobre tais riscos e como prestar os primeiros socorros. É importante descartar o diagnóstico de cetoacidose diabética (CAD), caso a paciente com DM1 apresente intercorrências infecciosas, desidratação e aumento da glicemia.[2,10,11] Da mesma forma, como a gravidez é um estado cetogênico, gestantes com DM1, DM2, ou, bem mais raramente, DMG, têm risco aumentado de desenvolver CAD, o que implica altas taxas de mortalidade fetal.[58] Não raramente, elas podem apresentar CAD euglicêmica (glicemia < 200 a 250 mg/dia), devido à atividade dos transportadores de glicose placentários (GLUT-1, GLUT-4 e GLUT-2), à hemodiluição e ao aumento da taxa de filtração glomerular.[58]

O controle da função renal e o tratamento das complicações retinianas precisam ser realizados antes, durante e após a gravidez nas pacientes com DM preexistente, uma vez que algumas complicações, como a retinopatia e a doença renal do diabetes (DRD), podem agravar-se com a gestação. O risco de piora da retinopatia proliferativa é extremamente elevado naquelas mulheres que não fizeram tratamento prévio com *laser*. A cardiopatia isquêmica, quando não tratada, associa-se a altos índices de mortalidade. A DRD aumenta, de maneira significativa, os riscos de complicações perinatais, como pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino e prematuridade. O agravamento da retinopatia e da DRD, muitas vezes, é transitório e retrocede após o término da gravidez.[2,10,11]

RECOMENDAÇÕES PARA PACIENTES COM DIABETES MELITO GESTACIONAL

O DMG é definido como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se iniciou durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de DM franco.[59,60] Seu diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para reduzir as complicações materno-fetais.[61]

Prevalência

O DMG representa a complicação metabólica mais frequente da gravidez, podendo afetar até 25% das gestantes, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados.[3]Em geral, o Oriente Médio e o Norte da África têm a maior prevalência de DMG, com uma estimativa mediana de 12,9% (faixa de 8,4 a 24,5%), seguidos por Sudeste Asiático; Pacífico Ocidental; América do Sul e América Central; África; América do Norte e Caribe (média de prevalência 11,7; 11,7; 11,2; 8,9 e 7%, respectivamente), e Europa teve a menor prevalência (mediana de 5,8%; variação de 1,8 a 22,3%) (Figuras 64.4 e 64.5).[3,5]

Existem variações dentro do mesmo país, de acordo com a cor e a etnia (p. ex., nos EUA, o DMG é menos frequente em caucasianas), ou na mesma região geográfica. Na região do Pacífico Ocidental, as estimativas de prevalência variaram de 4,5% no Japão (com base nos critérios da Sociedade Japonesa de Ginecologia e Obstetrícia e nos da IADPSG) a 25,1% em Cingapura (apenas pelos critérios da IADPSG). Da mesma forma, os países da Europa também tiveram grandes variações nas estimativas da prevalência de DMG. A Noruega lidera essa prevalência com variação de 13 a 31,5% (mediana de 22,3), usando os critérios da OMS de 1999 e os da IADPSG, respectivamente). A menor taxa de prevalência foi na Irlanda (1,8%), com base nos critérios do NICE.[3,5]

Entre os pacientes da América e da região do Caribe, a prevalência de DMG variou de 6,5% no Canadá (critérios da Canadian Diabetes Association) a 11,9% em Barbados (IADPSG). Na América Central e na América do Sul, há apenas dados de Cuba (16,6%; IADPSG) e do Brasil (7,6%; OMS [1999]).[3,5-7] Estima-se que a prevalência no Brasil seria em torno de 18%, caso os critérios da IADPSG fossem aplicados no estudo original.[8] Em 2017, a IDF estimou uma prevalência mundial de 14% para o DMG com base nos critérios da IADPSG.[5]

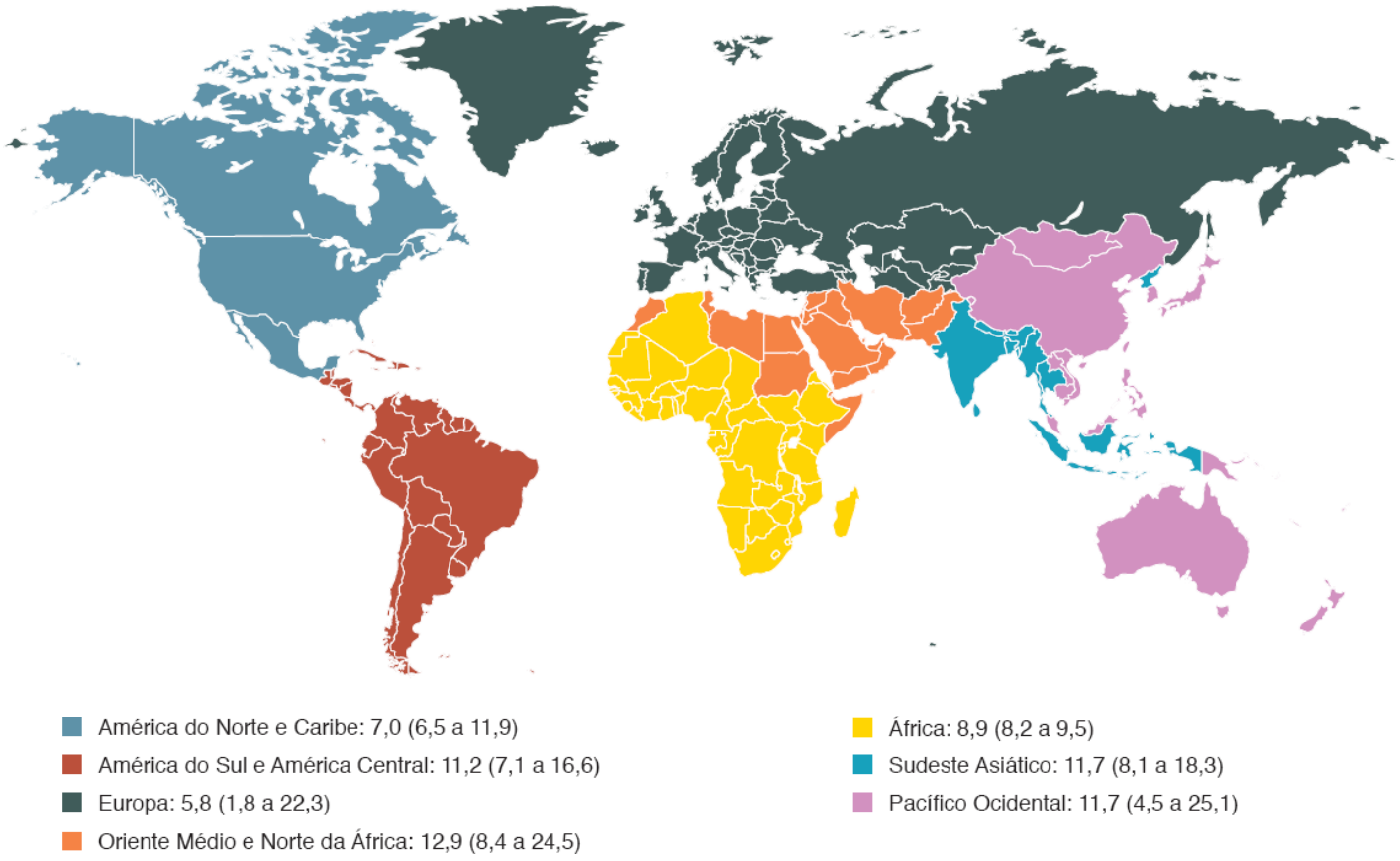


Figura 64.4 Prevalência mediana (intervalo interquartil) (%) de diabetes melito gestacional por região segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2005-2015. (Adaptada de Zhu e Zhang, 2016.)[3]

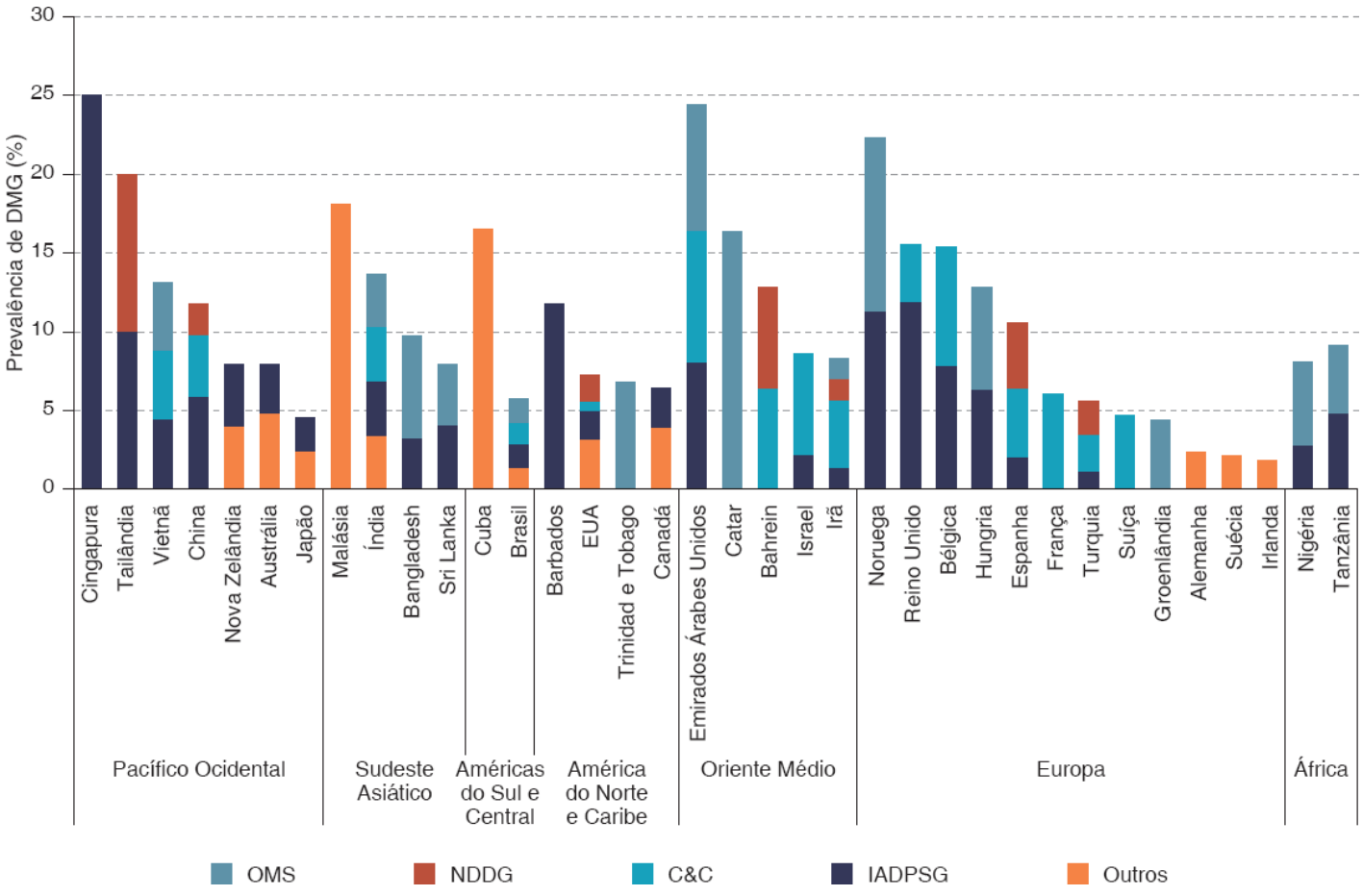


Figura 64.5 Prevalência de diabetes melito gestacional (DMG) específica por país, de acordo com diferentes critérios de diagnóstico. OMS: Organização Mundial da Saúde; NDDG: National Diabetes Data Group; C&C: Carpenter e Coustan; IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups. (Adaptada de Zhu e Zhang, 2016.)[3]

Fatores de risco

Algumas condições estão associadas a maior risco de DMG, conforme mostrado no Quadro 64.8. Entre elas destacam-se: (1) obesidade, crescimento fetal excessivo (macrossomia ou fetos grandes para a idade gestacional [GIG]), polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gestação atual; (2) antecedentes obstétricos de abortos de repetição, de malformações fetais, de morte fetal ou neonatal, de macrossomia ou de DMG.[60,61] Estudo de metanálise em guarda-chuva sobre fatores de risco para o DMG demonstrou evidências para obesidade e hipotireoidismo, e de impacto menor para sobrepeso, apneia obstrutiva do sono, síndrome dos ovários policísticos (SOP) e história familiar de diabetes.[62]

Rastreamento e diagnóstico

Atualmente é recomendado o rastreamento universal para o DMG, ou seja, em todas as gestantes. Este rastreamento é indicado entre a 24ª e a 28ª semana de gestação, quando é maior a produção dos hormônios placentários com ação antagônica à insulina, com a realização de um teste oral de tolerância à glicose (TOTG).[60,61] Nas últimas cinco décadas, diferentes critérios diagnósticos para o DMG foram propostos, utilizando-se diferentes valores de glicemia, durações do teste (2 ou 3 horas) e sobrecargas de glicose anidra (75 ou 100 g) (Quadro 64.9).[13,15,61] Atualmente, os critérios mais aceitos são os propostos pela IADPSG em 2010.[4]Estes critérios foram posteriormente referendados por diversas sociedades médicas (SBD, ADA, Endocrine Society etc.) e pela Organização Mundial da Saúde.[19,29,59,61,63]

Quadro 64.8 Fatores de risco para diabetes melito gestacional (DMG).

- Idade (aumento progressivo do risco com o aumentar da idade)
- Sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25 kg/m^2)
- Antecedentes familiares de DM2 (parentes de 1º grau)
- Antecedentes pessoais de alterações metabólicas e hormonais:
  - HbA_{1c} ≥ 5,7%
  - Síndrome dos ovários policísticos
  - Hipertrigliceridemia
  - Hipertensão arterial sistêmica
  - Acantose nigricante
  - Doença cardiovascular aterosclerótica
  - Uso de medicamentos hiperglicemiantes
  - Apneia obstrutiva do sono
  - Hipotireoidismo
- Antecedentes obstétricos:
  - Duas ou mais perdas gestacionais prévias
  - DMG
  - Polidrâmnio
  - Macrossomia (recém-nascido anterior com peso ≥ 4.000 g)
  - Óbito fetal/neonatal sem causa determinada
  - Malformação fetal

IMC: índice de massa corporal; DM2: diabetes melito tipo 2. Adaptado de Baz et al. 2016;[13] Giannakou et al., 2019.[62]

Quadro 64.9 Diferentes critérios diagnósticos para o diabetes melito gestacional, utilizando-se o teste oral de tolerância à glicose (TOTG).

Critério (ano)	Sobrecarga de glicose (g)	GJ (mg/dℓ)	GL de 1 h (mg/dℓ)	GL de 2 h (mg/dℓ)	GL de 3 h (mg/dℓ)	Confirmação diagnóstica
NDDG (1979)	100	105	190	165	145	Detecção de 2 ou mais valores ≥ aos pontos de corte
Carpenter & Coustan (1982)	100	95	180	155	140	Detecção de 2 ou mais valores ≥ aos pontos de corte
OMS (1999)	75	126	–	153 a 199	–	Detecção de 1 ou mais valores ≥ aos pontos de corte
ACOG (2001)*	100	95	180	155	140	Detecção de 2 ou mais valores ≥ aos pontos de corte
IADPSG (2010)	75	92	180	153		Detecção de 1 ou mais valores ≥ aos pontos de corte
OMS (2013)	75	92 a 125	180	140 a 199	–	Detecção de 1 ou mais valores ≥ aos pontos de corte
NICE (2015)	75	100	–	140	–	Detecção de 1 ou mais valores ≥ aos pontos de corte

*TOTG com 100 g de glicose anidra apenas indicado para as gestantes nas quais a glicemia (GL) de 1 h após 50 g de glicose anidra seja ≥ 140 mg/dℓ. GJ: glicemia de jejum; NDDG: National Diabetes Data Group; OMS: Organização Mundial da Saúde; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Adaptado de National Institute for Health and Care Excellence, 2015;[11] Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019;[29] Endocrine Society, 2013;[30] American Diabetes Association, 2020;[63] American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017;[64] Kintiraki e Goulis, 2018.[65]

As recomendações da IADPSG sugerem a mensuração da GJ na primeira consulta pré-natal com o objetivo de detectar o DM em uma fase precoce da gestação.[4] Caso a glicemia seja ≥ 126 mg/dℓ, tratar-se-á de um diabetes pré-gestacional, não previamente diagnosticado. Se a GJ estiver entre 92 e 125 mg/dℓ, a paciente é identificada como tendo DMG. Caso a GJ se mostre < 92 mg/dℓ, o exame é considerado normal, e a paciente fará um TOTG com 75 g de glicose anidra entre a 24ª e a 28ª semana de gestação. Os pontos de corte propostos para diagnóstico de DMG são os seguintes: jejum ≥ 92 mg/dℓ; após 1 h ≥ 180 mg/dℓ e após 2 h ≥ 153 mg/dℓ (ver Quadro 64.8).[4] Basta um desses pontos de corte estar presente e o diagnóstico de DMG se confirma.[3] Os valores adotados baseiam-se nos achados do estudo HAPO, que tinha como meta encontrar o exato ponto de corte que ligasse a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos.[66]

Em 2017, a SBD em conjunto com o Ministério da Saúde (MS), a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) produziram um documento visando estabelecer os critérios para rastreamento e diagnóstico do DMG no Brasil, adotando os mesmos da IADPSG

(Figura 64.6).[8] Também foi proposta uma segunda estratégia para áreas de viabilidade financeira ou disponibilidade técnica parcial, envolvendo apenas a GJ, tanto no início do pré-natal quanto entre a 24ª e a 28ª semana, o que reduz a sensibilidade de detecção do DMG para 86% (Figura 64.7).[8]

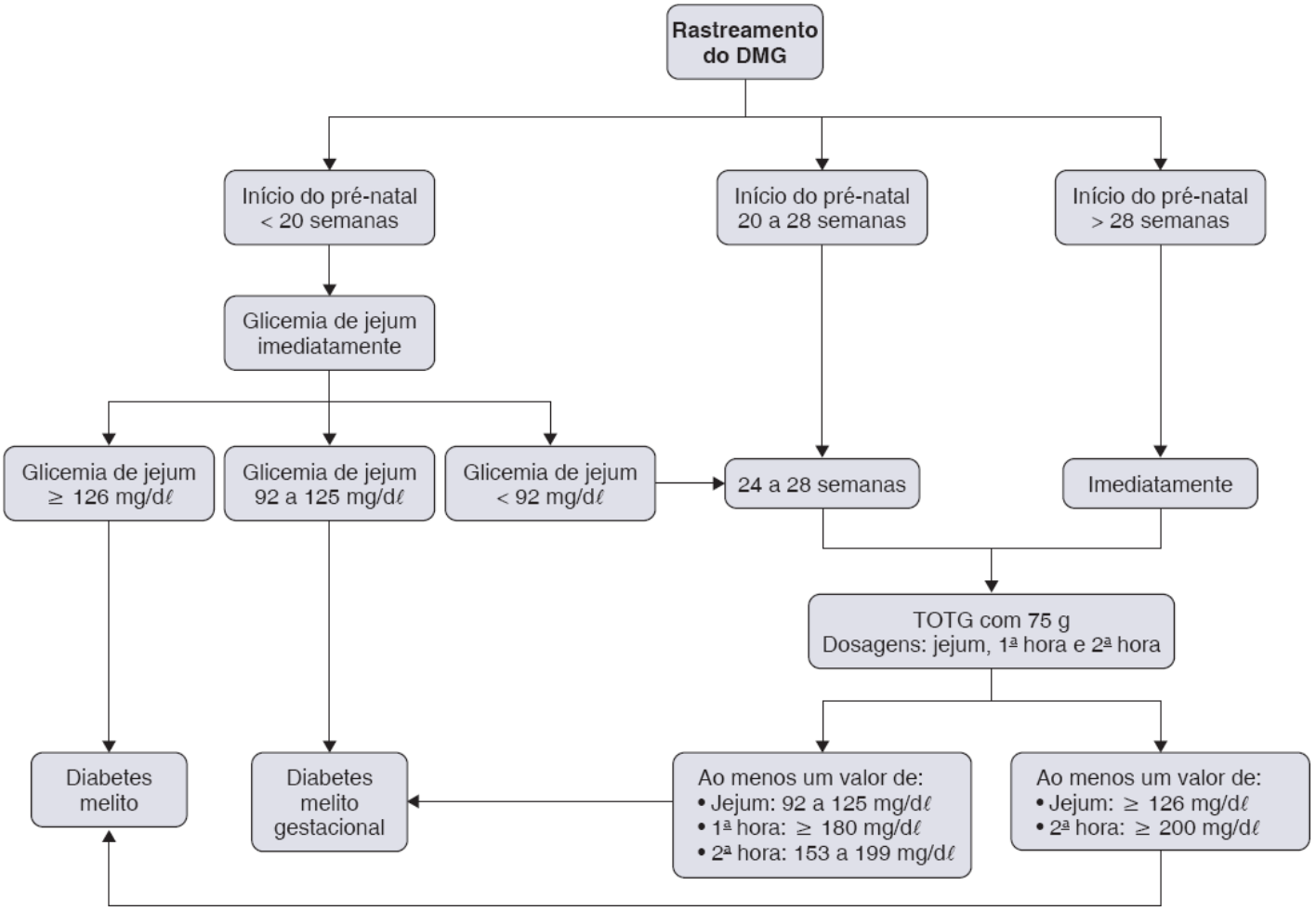


Figura 64.6 Rastreamento e diagnóstico do diabetes melito gestacional (DMG) com base nas recomendações da International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG). TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Tratamento

As metas glicêmicas do tratamento do DMG e do DM pré-gestacional são as mesmas estabelecidas durante a gravidez e estão apresentadas no Quadro 64.5.[19,63] Em 80 a 90% dos casos de DMG, essas metas podem ser alcançadas com a abordagem não farmacológica, que inclui os cuidados com a alimentação e a prática de atividade física, as quais podem ser globalmente denominadas modificações no estilo de vida (MEV),[19,29] já previamente comentadas no tocante ao DM pré-gestacional. Se após 2 semanas de MEV, a paciente persistir fora das metas glicêmicas, deve-se iniciar o tratamento medicamentoso.[2,10-12]

A prevenção das complicações fetais representa a principal meta do tratamento do DMG.[19,29] Filhos de mães com glicemias de jejum ≥ 105 mg/dℓ ou pós-prandiais ≥ 120 mg/dℓ têm risco aumentado de morte intrauterina ou mortalidade neonatal.[1,2,29] Mantendo-se o controle das glicemias de jejum e pós-prandiais abaixo desses níveis, sob ótimas condições de cuidados obstétricos e clínicos, equilibra-se a mortalidade perinatal à da população geral.[13,64,65,67-69]

■ *Tratamento farmacológico*

Após 2 semanas de dieta, se os níveis glicêmicos permanecerem elevados (jejum ≥ 95 mg/dℓ; 1 hora pós-prandial ≥ 140 mg/dℓ e/ou 2 horas pós-prandial ≥ 120 mg/dℓ), recomenda-se iniciar o tratamento farmacológico.[10,11,13] O critério de crescimento fetal excessivo, por meio da medida da circunferência abdominal fetal maior ou igual ao percentil 70, na ecografia, entre a 29ª e a 33ª semana, também pode ser utilizado para indicar terapia farmacológica (Quadro 64.10).[1,11,13]

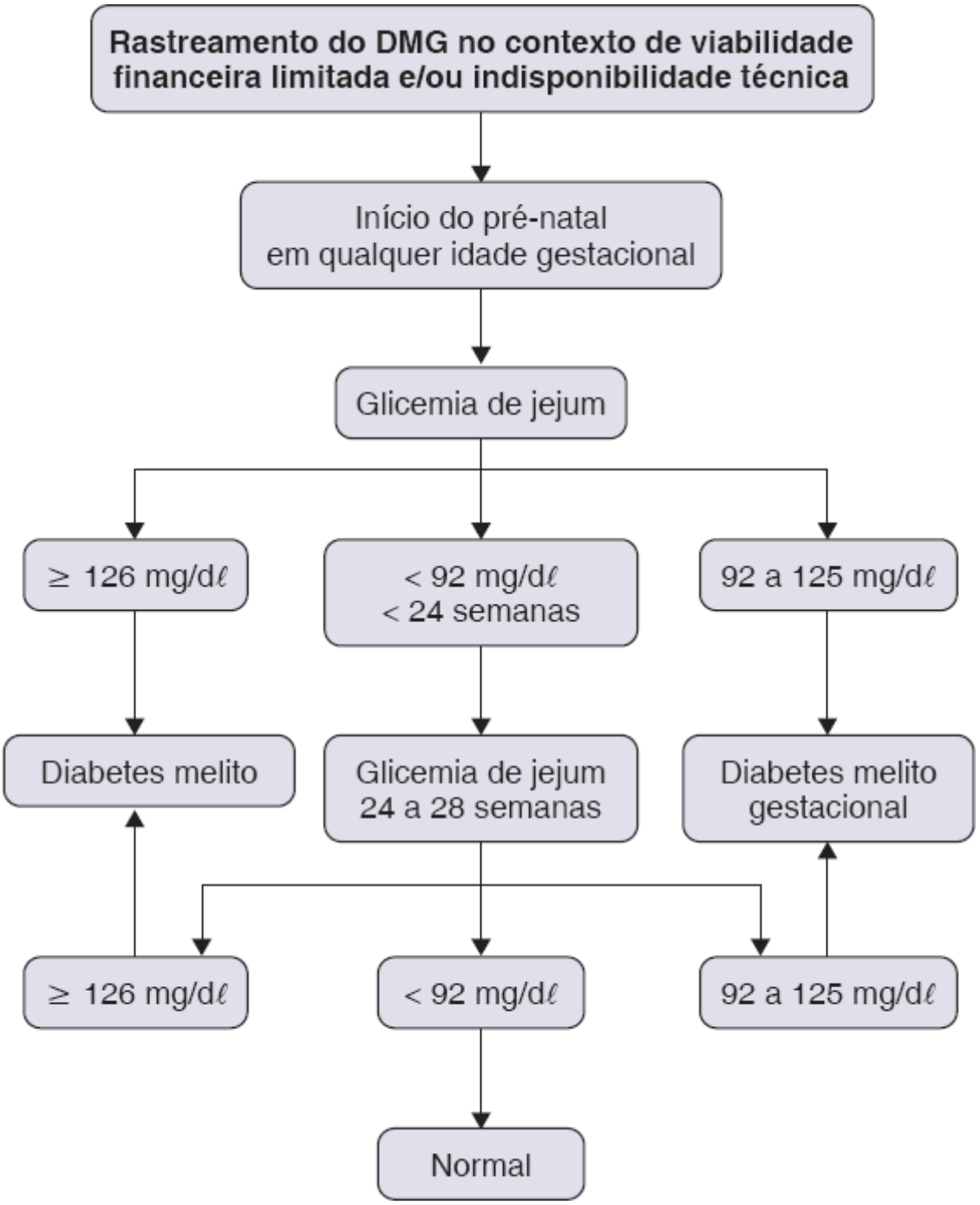


Figura 64.7 Rastreamento e diagnóstico do diabetes melito gestacional (DMG) diante de limitada disponibilidade financeira e/ou técnica, conferindo 86% de acurácia na detecção do DMG. (Adaptada de Organização Pan-Americana da Saúde, 2017.)[8]

As opções de tratamento incluem insulinoterapia e uso dos agentes antidiabéticos orais (ADO) metformina e glibenclamida.[10,11,13,65] A insulinoterapia é a opção de escolha da maioria das sociedades médicas (Quadro 64.11), as quais sugerem o uso dos ADO, sobretudo diante da recusa da paciente em usar a insulina ou da incapacidade da paciente em usá-la com segurança.[19,29,30,64] Segundo as recomendações da ADA, metformina e glibenclamida não podem ser usadas como primeira linha de tratamento por atravessarem a placenta e pela falta de dados de segurança a longo prazo.[19,63] Elas poderiam, contudo, ser empregadas diante da impossibilidade de as pacientes usarem a insulina de forma segura e eficaz.[15] Por fim, devido a seu potencial de induzir restrição de crescimento fetal e acidose láctica na insuficiência placentária, a metformina não deveria ser usada em quadros clínicos de hipertensão, pré-eclâmpsia ou risco aumentado de restrição de crescimento intrauterino.[19,63] Em contraste, as recomendações do NICE propõem a metformina como terapia inicial, reservando a insulina para casos de falha do tratamento com metformina ou diante da detecção ao diagnóstico de GJ ≥ 126 mg/dℓ ou GJ ≥ 110 mg/dℓ na paciente com um feto macrossômico (ver Quadro 64.11).[11]

Insulinoterapia

As opções de escolha são as insulinas NPH e Detemir, de ação intermediária, e os análogos insulínicos de ação ultrarrápida (Lispro e Aspart).[11,13,36] A insulina Regular pode ser utilizada na indisponibilidade dos análogos insulínicos, que causam menos hipoglicemia e propiciam melhor controle da glicemia pós-prandial.[11,13] A combinação de preparações de insulina de ação intermediária ou prolongada com as de ação rápida ou ultrarrápida é eficiente para alcançar os alvos glicêmicos e melhorar os resultados perinatais. O uso da insulina é geralmente interrompido após o parto. É necessário avaliar os níveis de glicemia materna após o parto para saber se a paciente permaneceu com diabetes e, nesse caso, programar o tratamento adequado.[10,13,36]

Diversos esquemas de insulinoterapia podem ser empregados em gestantes com DMG, de acordo com seu perfil glicêmico. As doses iniciais de insulina variam de 0,5 a 1 U/kg/dia, dependendo da magnitude da hiperglicemia e do período gestacional (Quadro 64.12).[10,11,13,36]

Quadro 64.10 Indicações para insulinoterapia em pacientes com diabetes melito gestacional.

- Inadequação das metas glicêmicas desejáveis após orientação alimentar e atividade física*
  - Glicemia de jejum > 95 mg/dℓ
  - Glicemia pós-prandial (1 h) > 140 mg/dℓ
  - Glicemia pós-prandial (2 h) > 120 mg/dℓ
- Circunferência abdominal fetal ≥ percentil 70, entre a 29a e a 33a semana de gestação
- Macrossomia fetal

*Nesta situação, metformina também pode ser considerada, se glicemia de jejum < 126 mg/dℓ, na ausência de complicações maternas ou fetais. Adaptado de Baz et al., 2016;[13] American Diabetes Association, 2019;[19] Napoli, 2020.[36]

Quadro 64.11 Diretrizes terapêuticas para o diabetes melito gestacional.

Organização	Primeira linha de tratamento	Tratamento alternativo
ADA	MEV + insulina (se necessário)*	• Metformina e glibenclamida não podem ser usadas como primeira linha de tratamento por atravessarem a placenta e pela falta de dados de segurança a longo prazo. Elas podem, contudo, ser empregadas diante da impossibilidade de as pacientes usarem a insulina de forma segura e eficaz
NICE	MEV + metformina (se necessário)*	• Insulina, nas seguintes situações: (1) contraindicação à metformina; (2) controle glicêmico não alcançado com metformina; (3) glicemia de jejum (GJ) ≥ 126 mg/dℓ ao diagnóstico; (4) GJ ≥ 110 mg/dℓ + macrossomia fetal ao diagnóstico • Glibenclamida, se metformina não for bem tolerada e a insulina, recusada
ES	MEV + insulina (se necessário)*	• Glibenclamida

		• Metformina após o 1º trimestre, se o controle glicêmico não for alcançado com MEV e insulina ou glibenclamida forem recusadas ou mal toleradas
ACOG	MEV + insulina (se necessário)*	• Metformina, se a paciente recusar a insulinoterapia ou for incapaz de usá-la com segurança • Glibenclamida não deve ser considerada como primeira linha de tratamento por não proporcionar desfechos equivalentes aos da insulina
SBD	MEV + insulina (se necessário)*	• Metformina, diante de: (1) recusa à insulina ou incapacidade de usá-la com segurança; (2) hipoglicemias frequentes durante a insulinoterapia • Glibenclamida não é recomendada por proporcionar risco aumentado de macrossomia fetal e complicações neonatais

*Controle glicêmico não alcançado em 2 semanas com modificações do estilo de vida (MEV). ADA: American Diabetes Association; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ES: Endocrine Society; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; MEV: modificações do estilo de vida. Adaptado de National Institute for Health and Care Excellence, 2015;[11] Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019;[29] Endocrine Society, 2013;[30] American Diabetes Association, 2020;[63] American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017;[64] Kintiraki e Goulis, 2018.[65]

Hipoglicemiantes orais

Estudos da década de 2000 mostraram ser seguro o uso de metformina e glibenclamida em pacientes com DMG, a partir do 2º trimestre.[69] Na maioria desse estudos, o controle glicêmico e as complicações materno-fetais foram similares, quando compararam-se a insulinoterapia e o uso desses fármacos.[65,69-74] No entanto, em três metanálises, observou-se que a terapia com glibenclamida implica maior risco de hipoglicemia neonatal e macrossomia em comparação aos outros fármacos.[75-77] Estes achados foram confirmados em uma coorte retrospectiva[78] e um estudo clínico randomizado recentes.[79] As atuais diretrizes da SBD[29] e do American College of Obstetricians and Gynecologists[64] não recomendam o uso de glibenclamida no DMG (ver Quadro 64.11).

Metformina tem como vantagens sobre a insulina uma alta aceitabilidade pelas pacientes, por ser administrada por via oral, ter baixo custo e não causar hipoglicemia.[69,73] Além disso, uma recente metanálise mostrou que, em comparação à insulina, metformina propicia menores riscos de macrossomia, hipoglicemia neonatal e pré-eclâmpsia, bem como um menor ganho de peso materno.[79] Em contrapartida, em alguns estudos, mas não em todos, observou-se aumento do risco de parto pré-termo.[75-77] Maior risco de excesso ponderal na infância foi também sugerido por dois estudos recentes em filhos de mulheres com SOP ou DMG tratadas com metformina na gravidez,[34,35] como já comentado. Especulam alguns autores que a exposição à metformina poderia comprometer o crescimento intrauterino fetal, o que geraria aceleração do crescimento pós-natal, resultando em IMC maior na infância.[80] Entre as pacientes tratadas com metformina, 14 a 46% necessitarão da adição de insulina para alcançarem as metas glicêmicas,[74,75] sendo esse percentual próximo a 25% com a glibenclamida.[63] A combinação de insulina e metformina pode eventualmente ser mais benéfica do que a insulina isoladamente, além permitir o uso de doses menores de insulina.[75,77] Para alguns autores, a metformina deveria ser evitada em determinados situações em que já é esperada maior taxa de falha terapêutica: DMG diagnosticado antes das 25 semanas; GJ > 110 mg/dℓ, HbA_{1c} > 5,7%, idade > 30 anos e história prévia de DMG.[80]

Quadro 64.12 Principais esquemas de insulinoterapia em casos de diabetes melito gestacional.

Esquema	Indicação

NPH ou Detemir à noite	Quando apenas houver hiperglicemia antes do café da manhã
NPH ou Detemir (antes do café da manhã e do jantar) + Lispro, Aspart ou Regular (antes de uma ou mais refeições)	Em casos de hiperglicemia de jejum e após o jantar pós-prandial
NPH ou Detemir (antes do café da manhã e do jantar) + Lispro, Aspart ou Regular (antes de duas ou mais refeições)	Em casos mais graves de hiperglicemia de jejum e pós-prandial
Lispro, Aspart ou Regular antes de uma ou mais refeições	Quando apenas houver hiperglicemia pós-prandial

Adaptado de Napoli, 2020;[36] Dirar e Doupis, 2017.[61]

CUIDADOS NA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL

Deve-se oferecer às pacientes diabéticas grávidas (pré-gestacionais e gestacionais) um programa de educação em diabetes fornecido por equipe multiprofissional. As consultas devem ser direcionadas para o cuidado do diabetes, além de toda a rotina pré-natal básica.[10,12,14,30]

A avaliação do controle glicêmico deve ser realizada a cada 1 ou 2 semanas pelo médico assistente ou por um membro da equipe multiprofissional. Deve-se realizar prioritariamente nas pacientes com diabetes pré-gestacional, entre a 18ª e a 20ª semana de gestação, uma ecocardiografia fetal para a avaliação das quatro câmaras cardíacas, objetivando a visualização de disfunção anatômica ou funcional do coração fetal.[10,12,14,30] Os objetivos da avaliação fetal são verificar a vitalidade no primeiro trimestre, a integridade estrutural no segundo trimestre e monitorar o crescimento e o bem-estar fetal no terceiro trimestre (Quadro 64.13).[8,12,14,29,30]

Nas pacientes com índices glicêmicos inadequados e naquelas com hipertensão, os testes para avaliar o bem-estar fetal devem ser antecipados e realizados em intervalos menores de tempo, uma vez que o risco de morte fetal é proporcional ao grau de hiperglicemia materna.[2,13]

TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO EM MULHERES COM DIABETES

O uso de glicocorticoides para maturação pulmonar fetal não é contraindicado, mas deve ser administrado de modo concomitante com monitoramento intensivo da glicemia e com ajustes da dose da insulina.[13] O uso de tocolíticos para a inibição do trabalho de parto prematuro também não é contraindicado.[2,13]

Quadro 64.13 Avaliação fetal na gravidez complicada por diabetes.

1º trimestre
• Ultrassonografia (US) com translucência nucal para avaliar idade gestacional e malformações fetais
2º trimestre
• US morfológica para avaliar malformações fetais (20ª a 24ª semana de gestação)
• Doppler de artérias uterinas (20ª semana)
• Ecocardiograma fetal, em casos de diabetes preexistente (24ª a 26ª semana de gestação)
• US mensal para avaliar crescimento fetal e polidrâmnio (a partir da 26ª semana)
3º trimestre

- US mensal a partir da 24ª semana gestacional para avaliar crescimento fetal e polidrâmnio. Em caso de restrição de crescimento fetal ou crescimento fetal excessivo, a US deve ser realizada a cada 2 semanas
- Doppler se houver hipertensão arterial sistêmica, toxemia ou vasculopatia
- Cardiotocografia basal entre a 24ª e a 28ª semana de gestação, em casos de diabetes preexistente
- Doppler de artérias umbilicais, se presentes hipertensão arterial, pré-eclâmpsia ou vasculopatia
- Contagem de movimentos fetais 3 vezes/dia após a 28ª semana de gestação, em decúbito lateral esquerdo a partir de 28 semanas

Adaptado de Padmanabhan et al., 2016;[2] Kitzmiller et al., 2008.[14]

MOMENTO E TIPO DE PARTO

O DM não é uma indicação absoluta de cesariana. Nas gestantes bem controladas, a indicação da via de parto é obstétrica. É possível o uso de anestesia de bloqueio para alívio das dores do trabalho de parto, principalmente em caso de comorbidades, como obesidade ou neuropatia autonômica. Devem-se controlar os níveis de glicemia capilar, a cada hora, durante todo o trabalho de parto e em todo o período pós-anestésico. O parto eletivo pode ser realizado após 38 semanas completas de gestação, por meio de indução do trabalho de parto ou cesariana, se houver indicação.[1,2,11]

CONTROLE GLICÊMICO DURANTE O PARTO

A hiperglicemia durante o parto aumenta o risco de hipoglicemia neonatal. Assim, deve-se controlar a glicemia capilar de hora em hora durante o parto, para manter os níveis entre 70 e 120 mg/dℓ (Quadro 64.14). Caso a glicemia não seja mantida nesses níveis, é preciso administrar glicose e/ou insulina em forma de infusão contínua intravenosa (IV).[1,11] Em pacientes com DM1, considerar a possibilidade do uso de glicose ou insulina desde o início do trabalho de parto.[2,11] As usuárias de bomba de infusão contínua de insulina devem ter a programação da infusão do medicamento ajustada de acordo com o tipo de parto realizado.[1,11]

CUIDADOS INICIAIS COM O RECÉM-NASCIDO

É fundamental que se aconselhe as pacientes a dar à luz em hospitais com unidades de terapia intensiva (UTI) e atendimento por 24 horas. É preciso manter o RN com a mãe, a não ser que surja uma complicação clínica que necessite internação em UTI.[1,11]

O RN deve ser amamentado o mais rapidamente possível após o parto (dentro de 30 minutos) e, depois, a cada 2 ou 3 horas, até que a amamentação mantenha a glicemia entre as mamadas em, pelo menos, 40 mg/dℓ. Deve-se avaliar a glicemia a cada 2 a 4 horas após o nascimento. Medidas adicionais, como alimentação por sonda ou injeção IV de glicose, devem ser adotadas em uma ou mais das seguintes situações:

Quadro 64.14 Insulinoterapia e controle da glicemia durante o parto.

Glicemia capilar materna (mg/dℓ)	Infusão de insulina (U/h)
< 70	Não infundir
70 a 110	1
111 a 150	2
151 a 180	3
181 a 210	4
> 210	5

Coletar glicemia capilar a cada hora: mantê-la entre 70 e 120 mg/dℓ. Administrar solução glicosada a 5%: 100 a 300 mℓ/h, se glicemia < 70 mg/dℓ. Insulinas Regular, Lispro ou Asparte: 25 U + 250 mℓ de solução fisiológica a 0,9%.

- Glicemias < 40 mg/dℓ, em duas medidas consecutivas
- Sinais clínicos sugestivos de hipoglicemia
- Se o RN não conseguir alimentar-se de maneira eficaz por via oral.[1,2,11]

É preciso testar também os níveis de glicose sanguínea no RN que apresentar sinais clínicos de hipoglicemia (como hipotonia muscular, nível de consciência rebaixado e apneia) e iniciar tratamento com glicose IV o mais precocemente possível.[11] A realização de um ecocardiograma impõe-se diante de sinais sugestivos de doença cardíaca congênita ou cardiomiopatia.[1,2,11] Exames confirmatórios devem ser realizados, caso haja sinais clínicos sugestivos de policitemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. É importante ter critérios bem definidos para admissão em uma UTI neonatal, como hipoglicemia, sinais clínicos anormais que sugiram imaturidade pulmonar, descompensação cardíaca ou encefalopatia neonatal.[1,11]

CUIDADOS PÓS-NATAIS

Diabetes pré-gestacional

Deve-se reduzir a dose de insulina imediatamente após o parto em mulheres que faziam seu uso no período pré-gestacional. Também é preciso monitorar os níveis de glicemia de maneira rigorosa, para estabelecer a dose apropriada, e informar as pacientes sobre o risco aumentado de hipoglicemia no período pós-natal, especialmente se elas estiverem amamentando (sendo, então, aconselhável fazer uma refeição ou um lanche antes ou durante as mamadas).[24,25]

No caso de lactantes com DM2, os hipoglicemiantes orais mais seguros são a metformina e as sulfonilureias, sobretudo glibenclamida e glipizida, que não são detectadas no leite materno (Quadro 64.15).[1,81-83] O uso de glitazonas, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e inibidores do transportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT-2) não é recomendado em mulheres que estejam amamentando.[83,84]

Diabetes melito gestacional

Deve-se descontinuar a terapia farmacológica imediatamente após o parto, testar os níveis de glicemia para excluir o diagnóstico de hiperglicemia persistente antes da alta hospitalar e aconselhar a paciente a procurar tratamento médico, caso os sintomas de hiperglicemia apareçam.[1,11] É preciso também orientá-la a fazer modificações no estilo e vida (MEV), como reduzir o peso, fazer dieta balanceada e praticar exercícios físicos regularmente. É igualmente recomendada a realização de TOTG com 75 g de glicose anidra 6 semanas após o parto,[8]adotando os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o diagnóstico de DM sem gravidez, isto é, GJ ≥ 126 mg/dℓ e/ou glicemia 2 horas após 75 g de glicose anidra ≥ 200 mg/dℓ.[1,11,13] Se o teste estiver normal, deve-se realizar uma GJ anualmente.[8,13,63] Níveis de HbA_{1c} ≥ 6,5% (em duas ocasiões) podem também ser considerados diagnósticos de DM.[1,8,63]

Quadro 64.15 Uso de medicamentos em mulheres com diabetes durante a gravidez e a amamentação.

Fármaco	Uso na gravidez	Uso na lactação	Nível de evidência
Antidiabéticos orais			
Glibenclamida	Falta consenso	Sim	B
Gliclazida	Não	Não	B
Glipizida	Não	Sim	B
Glimepirida	Não	Não	B
Metformina	Falta consenso	Sim	B
Acarbose	Não	Não	C

Rosiglitazona e pioglitazona	Não	Não	C
Inibidores da DPP-4	Não	Não	C
Inibidores do SGLT-2	Não	Não	C
Análogos de GLP-1	Não	Não	D
Insulinas			
NPH	Sim	Sim	A
Regular	Sim	Sim	A
Lispro	Sim	Sim	B
Aspart	Sim	Sim	B
Glargina	Não	Sim	C
Detemir	Sim	Sim	A
Glulisina	Não	Sim	D
Degludeca	Não	Sim	D
Anti-hiperlipemiantes			
Fibratos	Não	Não	A
Estatinas	Não	Não	A
Anti-hipertensivos			
Enalapril	Não	Com precaução	A
Captopril	Não	Não	A
Lisinopril	Não	Não	A
Metildopa	Sim	Sim	A
Losartana	Não	Com precaução	A
Candesartana	Não	Não	A
Hidroclorotiazida (baixas doses)	Sim	Sim	C
Inibidores dos canais de cálcio	Não	Sim	C
Betabloqueadores (labetalol, metoprolol e propranolol)	Sim	Sim	B
Atenolol	Não	Não	A
Adoçantes artificiais			
Aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose	Com moderação	Com moderação	C
Hormônios tireoidianos			

Levotiroxina	Sim	Sim	A
Drogas antitireoidianas (DAT)			
Propiltiouracil	Sim	Sim	B
Metimazol	Com precaução (evitar no 1º trimestre)	Sim	B
Iodo radioativo	Não	Não	A
Antidepressivos			
Fluoxetina	Não	Não	B
Paroxetina	Com precaução	Sim	B
Tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina e clomipramina)	Com precaução	Sim	B
Anti-inflamatórios			
Nimesulida	Com precaução	Com precaução	B
Ácido mefenâmico, cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam	Com precaução	Sim	B
Analgésicos			
Paracetamol	Sim	Sim	B
Antibióticos			
Quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, moxifloxacino)	Não	Não	C

DPP-4: dipeptidil peptidase 4; SGLT-2: transportador de sódio-glicose do tipo 2; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon 1. Adaptado de Negrato et al., 2010.[1]

As pacientes precisam ser bem esclarecidas quanto ao risco elevado de recidiva do DMG em gestações subsequentes. Em diferentes séries, a frequência de recorrências variou de 33 a 90%.[10,13] Elas devem ser igualmente alertadas sobre o risco futuro de DM2, estimado em 50 a 70% após 15 a 25 anos da concepção.[19,29,63] Entre pacientes com 5 a 28 anos de acompanhamento, a incidência cumulativa de DM2 variou de 5,3 a 66,7%, com risco relativo (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]) de 3,9 a 47,3, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados.[4] Este risco é maior, se houver excesso ponderal. De fato, observou-se que 5 a 15% das pacientes com peso normal e 35 a 60% daquelas que permaneceram ou se tornaram obesas desenvolveram DM2 após o parto.[85,86]

No caso de pacientes que persistam com tolerância diminuída à glicose a despeito de MEV, deve-se considerar o uso da metformina.[19,63] Essa recomendação baseia-se no fato de que mulheres que tiveram DMG têm risco muito alto de, no futuro, desenvolver DM2.[8,19,61,86] No estudo Diabetes Prevention Program (DPP),[87] o benefício do tratamento com metformina foi significativamente maior na coorte de DMG do que em mulheres sem história prévia de DMG (redução de 50% *versus* 14% em comparação ao placebo).[87] Também observou-se que, em comparação ao placebo, a redução na progressão para DM2 em 10 anos foi de 35% com MEV e 40% com metformina.[87]

Finalmente, é de suma importância ressaltar, em casos de DMG ou DM pré-gestacional, os benefícios da amamentação, tanto para o feto (p. ex., benefícios imunológicos e metabólicos) como para a mãe (p. ex., perda de peso mais rápida; benefícios metabólicos a longo prazo).[19,29,63]

CONTRACEPÇÃO

Não há um método contraceptivo mais apropriado para todas as mulheres com DM; portanto, o aconselhamento deve ser individualizado.[88]

Contraceptivos reversíveis de ação prolongada (LARC), por não dependerem da memória da paciente e por sua alta eficácia, são uma boa escolha para mulheres com DM. Os métodos incluem dispositivo intrauterino (DIU), contraceptivos injetáveis e implantes subdérmicos somente com progestógenos e anel vaginal combinado. Os DIU são seguros, eficazes e não interferem no metabolismo materno. A OMS avaliou os critérios de elegibilidade de diferentes métodos anticoncepcionais para mulher com diabetes, sendo sugerido evitar o uso de progestógenos injetáveis de longa duração para pacientes mais de 20 anos de doença ou com complicações.[89]

Se um contraceptivo oral for a melhor escolha, uma pílula combinada (estrógeno + progestógeno) com baixa dose, ou uma pílula sequencial com dose ≤ 35 µg de estrógeno e um progestógeno novo (desogestrel, gestodeno ou norgestimato) em baixas doses podem ser a melhor opção, porém o risco de efeitos cardiovasculares deve ser considerado. Pílulas que contenham somente progestógenos são a opção de escolha para as mulheres que estejam amamentando, visto que o estrogênio inibe a lactação.[1,88,89]

Métodos de barreira, como o diafragma com espermicida ou o preservativo, apresentam alto grau de falha. O controle de gravidez por meio de tabela aumenta os riscos de falha, uma vez que as mulheres diabéticas podem não ter os ciclos menstruais regulares.[1,90]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e obstétricos atuais, assim como as recomendações e as conclusões, com base em evidências, quanto à conduta em caso de DMG foram abordados neste texto e estão resumidos no Quadro 64.16.

Quadro 64.16 Principais recomendações e conclusões, e respectivos níveis de evidências quanto à conduta no diabetes melito na gestação.

Recomendações e conclusões	Níveis de evidência
Pacientes diabéticas devem engravidar em condições metabólicas ideais: HbA_{1c} < 6,5% ou até 1% acima do valor máximo de referência do laboratório	B
Motivar essas pacientes a realizar glicemias capilares antes e depois das refeições, à noite, ao deitar-se e, esporadicamente, entre 2h e 4h da madrugada	C
A quantidade de calorias ingeridas deve basear-se no IMC. O valor calórico total recomendado deve ser composto por: 40 a 45% de carboidratos, 15 a 20% proteínas (mínimo de 1 mg/kg/dia) e 30 a 40% de lipídios	B
O uso de ácido fólico antes da gravidez até o fechamento do tubo neural é recomendado para todas as mulheres, inclusive as diabéticas	A
A prática de atividade física promoverá uma sensação de bem-estar, menos ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhor controle glicêmico e menos problemas durante o parto. A atividade física é contraindicada em casos de hipertensão induzida pela gravidez, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, sangramento uterino persistente após o 2º trimestre, restrição de crescimento intrauterino, síndrome nefrótica, retinopatias não proliferativa grave e proliferativa, hipoglicemia sem sinais clínicos de alerta, neuropatia periférica avançada e disautonomia	A
	B

Na maior parte do mundo, a recomendação é descontinuar o uso de medicamentos antidiabéticos orais e substituí-los por insulina antes da gravidez ou imediatamente após seu diagnóstico. Estudos recentes têm mostrado a segurança da metformina durante a gravidez e do uso de glibenclamida e metformina em pacientes com DMG após o 2º trimestre	
O uso dos análogos de insulina de ação ultrarrápida, como as insulinas Asparte e Lispro, é seguro durante a gravidez, promove melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina Detemir é também segura para gestantes. Ainda não há estudos conclusivos sobre a segurança para gestantes dos análogos insulínicos Glargina, Degludeca e Glulisina	A
Deve-se descontinuar o uso de IECA, BRA e estatinas, devido à sua associação com embriopatias e fetopatias, antes da gravidez ou assim que a mesma for confirmada	A
O diagnóstico de DMG não deve ser validado com uma glicemia obtida ao acaso, com um teste de sobrecarga com 50 g de glicose anidra e pela glicosúria. Entre a 18a e a 20a semana de gravidez, uma ecocardiografia fetal deve ser realizada para avaliar as quatro câmaras cardíacas, com a finalidade de se diagnosticar qualquer tipo de alteração anatômica ou funcional do coração fetal	B
Deve-se realizar um TOTG com 75 g de glicose anidra 6 semanas após o parto para avaliar o *status glicêmico da paciente. Caso o teste esteja normal, realizar ao menos uma glicemia de jejum anualmente*	B

IMC: índice de massa corporal; DMG: diabetes melito gestacional; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Resumo

A gestação é uma condição diabetogênica, sobretudo em função da produção dos hormônios placentários com ação antagônica à insulina, o que pode acarretar o surgimento do diabetes melito gestacional (DMG) e a dificuldade no controle glicêmico do diabetes melito (DM) pré-gestacional. A ocorrência de DM tipo 1 (DM1) na população de gestantes é de 0,1% por ano; a de DM tipo 2 (DM2), 2 a 3% por ano; e a de DMG, 12 a 18%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e da população estudada. O DM tem efeitos adversos potencialmente muito graves na mãe e no feto. No caso do DM pré-gestacional, a preocupação maior é o risco aumentado para malformações congênitas fetais. Estas estão relacionadas principalmente ao controle glicêmico no momento da concepção e no período da embriogênese. Elas não ocorrem no DMG, já que ele tipicamente se manifesta a partir da 24ª semana de gestação. Em casos de DMG, as complicações fetais podem ser precoces (sobretudo, macrossomia) e tardias (p. ex., risco aumentado na idade adulta de obesidade e DM2). A insulinoterapia é o tratamento de escolha para o DM em gestantes; contudo, o uso de metformina tem se mostrado seguro e eficaz em casos de DMG. Outra alternativa mais usada anteriormente, a glibenclamida, apesar de eficaz no controle glicêmico, aumenta o risco de macrossomia fetal, hipoglicemia e outros desfechos neonatais desfavoráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Negrato CA, Montenegro RM Jr, Mattar R et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Diabetol Metab Syndr. 2010; 2:27.
2. Padmanabhan S, Zen M, Lee V, Cheung NW. Pre-existing diabetes in pregnancy. Minerva Endocrinol. 2016; 41:122-37.
3. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. Curr Diab Rep. 2016; 16:7.
4. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy.

Diabetes Care. 2010; 33:676-82.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Belgium, Brussels: IDF; 2017.
6. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L et al. For the Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) working group. Fasting plasma glucose is an useful test for the detection of gestational diabetes. Diabetes Care. 1998; 21:246-9.
7. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da 2ª Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46:574-81.
8. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. 2017.
9. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P et al. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3714-24.
10. Galerneau F, Inzucchi SE. Diabetes mellitus in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2004; 31:907-33.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (NG3). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2015. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng3.
12. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: a review. JAMA. 2019; 321:1811-9.
13. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. Eur J Endocrinol. 2016; 174:R43-51.
14. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy. Diabetes Care. 2008; 31:1060-79.
15. Plows JF, Stanley JL, Baker PN et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2018; 19:3342.
16. Mosca A, Paleari R, Dalfra MG et al. Reference intervals for hemoglobin A1C in pregnant women: data from an Italian multicenter study. Clin Chem. 2006; 52:1138-43.
17. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. Diabetes Care. 2005; 28:1113-7.
18. Secher AL, Stage E, Ringholm L et al. Real-time continuous glucose monitoring as a tool to prevent severe hypoglycaemia in selected pregnant women with type 1 diabetes – an observational study. Diabet Med. 2014; 31:352-6.
19. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care. 2019; 42(Suppl 1):S165-72.
20. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. Lancet. 2017; 390:2347-59.
21. Scott E, Bilous RW, Rudy W. Kautzky-Willer A et al. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the Free Style Libre Flash Glucose Monitoring System when used by pregnant women with diabetes. Diabetes Technol Ther. 2018; 20:180-8.
22. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical targets for continous monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019; 42:1593-603.
23. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL et al. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009; 21:521-6.
24. IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
25. Procter SB, Campbell CG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. J Acad Nutr Diet. 2014; 114:1099-103.
26. Fitch C, Keim KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. J Acad Nutr Diet. 2012; 112:739-58.
27. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. J Biomed Sci. 2014; 21:77.
28. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM et al. Physical activity energy expenditure and glucose control in pregnant women with type 1 diabetes: is 30 minutes of daily exercise enough? Diabetes Care. 2013; 36:1095-101.
29. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: www.diabetes.org.br/profissionais/images/diretrizes-completa-2019-2020.pdf.
30. Blumer I, Hadar E, Hadden DR et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4227-49.
31. Society of Maternal-Fetal Publications Committee. SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2018; 218:B2-4.
32. Kapur A, McIntyre HD, Hod M. Type 2 diabetes in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019; 48:511-53.
33. Ainuddin JA, Karim N, Zaheer S et al. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: an active controlled, parallel-group, randomized, open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy. J Diabetes Res. 2015; 2015:325851.
34. Engen Hanem LG, Stridsklev S, Juliusson PB et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age; follow-up of two RCTs. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1612-21.
35. Rowan JA, Rush EC, Plank LD et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. BMJ Open Diabetes Res Care. 2018; 6:e000456.
36. Napoli A. Insulin therapy and diabetic pregnancy. Am J Ther. 2020; 27:e91-105.
37. Bacon S, Feig DS. Glucose targets and insulin choice in pregnancy: what has changed in the last decade? Curr Diab Rep. 2018; 18:7.
38. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Safety of insulin analogues as compared with human insulin in pregnancy. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15:963-73.

39. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35:2012-7.
40. Pollex E, Moretti ME, Koren G et al. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2011; 45:9-16.
41. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Safety of insulin analogues as compared with human insulin in pregnancy. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15:963-73.
42. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Exposure to insulin degludec during pregnancy: report of small series and review of literature. J Endocrinol Invest. 2019; 42:345-9.
43. Hiranput S. Ahmed SH, Macaulay D, Azm S et al. Successful outcomes with insulin degludec in pregnancy: a case series. Diabetes Ther. 2019; 10:283-9.
44. Jovanovic L, Kitzmiller JL. Insulin therapy in pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC et al. (Eds.). Textbook of diabetes and pregnancy. London: Informa Healthcare; 2008. pp. 205-16.
45. Ranasinghe PD, Maruthur NM, Nicholson WK et al. Comparative effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs and multiple daily injections in pregnant women with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Womens Health (Larchmt). 2015; 24:237-49.
46. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE et al. Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: a prespecified analysis of the CONCEPTT randomized trial. Diabetes Care. 2018; 41:2471-9.
47. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the management of hypertension in pregnancy. Can J Cardiol. 2018; 34:526-31.
48. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 2006; 354:2443-51.
49. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic hypertension in pregnancy: practice bulletin n. 29. Obstet Gynecol. 2001; 98:177-85.
50. Wild R, Weedin EA, Wilson D. Dyslipidemia in pregnancy. Cardiol Clin. 2015; 33:209-15.
51. Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64:496-509.
52. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiologia. 2017; 109:109 (2 Supl.1):1-76.
53. Eapen DJ, Valiani K, Reddy S et al. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. J Clin Lipidol. 2012; 6:88-91.
54. Osório J. Diabetes: a closer look at the mechanisms of action of colesevelam in humans. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8:128.
55. Saadi HF, Kurlander DJ, Erkins JM et al. Severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis during pregnancy: treatment with gemfibrozil. Endocr Pract. 1999; 5:33-6.
56. Bar-David J, Mazor M, Leiberman JR et al. Gestational diabetes complicated by severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. Arch Gynecol Obstet. 1996; 258:101-4.
57. Perrone S, Brunelli R, Perrone G et al. A successful term pregnancy with severe hypertriglyceridaemia and acute pancreatitis. Clinical management and review of the literature. Atheroscler Suppl. 2019; 40:117-21.
58. Jaber JF, Standley M, Reddy R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy: a case report and review of current literature. Case Rep Crit Care. 2019; 2019:8769714.
59. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013.
60. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. J Endocrinol Invest. 2017; 40:899-909.
61. Dirar AHM, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. World J Diabetes. 2017; 8:489-511.
62. Giannakou K, Evangelou E, Yiallouros P et al. Risk factors for gestational diabetes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. Plos One. 2019; 14:e0215372.
63. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl 1):S183-92.
64. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 180: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2017; 130:e17-37.
65. Kintiraki E, Goulis DG. Gestational diabetes mellitus: multi-disciplinary treatment approaches. Metabolism. 2018; 86:91-101.
66. Metzger E, Lowe LP, Dyer AR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO Study cooperative research group. N Engl J Med. 2008; 358:1991-2002.
67. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti AJ, Gestational diabetes mellitus: an updated overview. Endocrinol Invest. 2017; 40:899-909.
68. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005; 352:2477-86.
69. Mukerji G, Feig DS. Pharmacological management of gestational diabetes mellitus. Drugs. 2017; 77:1723-32.
70. Langer O, Conway DL, Berkus MD et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med. 2000; 343:1134-8.
71. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. Obstet Gynecol Surv. 2004; 59:491-3.
72. Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I et al. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25:379-84.
73. Tertti K, Ekblad U, Vahlberg T et al. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study. Rev Diabet Stud. 2008; 5:95-101.

74. Balani J, Hyer SL, Rodin DA et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. Diabet Med. 2009; 26:798-802.
75. Balsells M, García-Patterson A, Solà I et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2015; 350:h102.
76. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9:e109985.
77. Jiang YF, Chen XY, Ding T et al. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2071-80.
78. Castillo WC et al. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs. insulin in women with gestational diabetes. JAMA Pediatr. 2015; 169:452-8.
79. Sénat, M-V. Affres H, Letourneau A et al. Effect of gliburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes – A randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319:1773-80.
80. Barbour LA, Feig DS. Metformin for gestational diabetes mellitus: Progeny, perspective, and a personalized approach. Diabetes Care. 2019; 42:396-9.
81. Hale TW, Kristensen J, Hackett L et al. Transfer of metformin into human milk. Diabetologia. 2002; 45:1509-14.
82. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. Diabetes Care. 2005; 28:1851-5.
83. Reader D, Franz MJ. Lactation, diabetes, and nutrition recommendations. Curr Diab Rep. 2004; 4:370-6.
84. Hale TW. Maternal medications during breastfeeding. Clin Obstet Gynecol. 2004; 47:696-711.
85. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA. 1982; 248:949-52.
86. Albareda M, Caballero A, Badell G et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care. 2003; 26:1199-205.
87. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE et al. The Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4774-9.
88. Schwarz EB, Maselli J, Gonzales R. Contraceptive counseling of diabetic women of reproductive age. Obstet Gynecol. 2006; 107:1070-4.
89. WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use; Genebra: 2015. Disponível em: www.who.int/reproductivehealth/publications/familyplanning/mec-wheel-5th/en.
90. Visser J, Snel M, van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 3:CD003990.

65

Retinopatia Diabética

Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

INTRODUÇÃO

Pacientes diabéticos frequentemente desenvolvem complicações oculares, tais como instabilidade da refração, paralisias dos nervos motores oculares (3º, 4º e 6º nervos cranianos), úlceras de córnea, glaucoma, neovascularização de íris e catarata. Entretanto, a mais comum e a que mais cega é a retinopatia.[1]

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de casos novos de cegueira não reversível em pessoas entre 25 e 74 anos de idade em países desenvolvidos. Sua prevalência varia bastante entre os estudos, mas provavelmente afeta 35 a 40% dos diabéticos, sendo mais frequente no diabetes melito (DM) tipo 1 (DM1) que no DM tipo 2 (DM2).[1-3] Entre quase 23 mil pacientes com DM oriundos de 35 estudos (1980 a 2008), cerca de 35% tinham alguma forma de RD, 7% RD proliferativa, 7% edema macular e 10% grave comprometimento visual.[3]Quanto maior o tempo de evolução do DM e pior o controle glicêmico, maior o risco de RD.[1,2]

Nos estágios iniciais da RD, os pacientes são assintomáticos, mas, à medida que a doença progride, o paciente percebe manchas no campo visual, distorção da imagem e redução da acuidade visual. Os microaneurismas são o sinal mais precoce de RD.[1,2]

A avaliação da RD deve sempre levar em conta a dosagem da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada (HbA_{1c}).[4] A doença renal do diabetes (previamente denominada nefropatia diabética), caracterizada por albuminúria e redução da taxa de filtração glomerular, também é um excelente preditor de RD; ambas as doenças são causadas pela microangiopatia diabética, e a presença e gravidade de uma reflete na outra.[5]

FISIOPATOLOGIA

O mecanismo exato pelo qual o DM causa retinopatia não é totalmente compreendido, mas várias teorias tentam explicar a história natural da doença. A base da doença é a microangiopatia com danos relacionados direta e indiretamente com hiperglicemia.[6-10]

Microangiopatia (caracterizada por espessamento da membrana basal do capilar) e oclusão capilar, secundárias à hiperglicemia crônica, são a base da patogênese da RD (Figura 65.1). Juntas, essas anormalidades causam hipoxia retiniana, quebra da barreira hematorretiniana e aumento da permeabilidade vascular. Como resultado, ocorrem hemorragias, exsudatos e edema retinianos, bem como o desenvolvimento de edema macular. Além disso, oclusão e isquemia microvasculares favorecem o aparecimento de exsudatos algodonosos, alterações capilares, *shunts* arteriovenosos e neovascularização.[7-10]

Os efeitos da hiperglicemia crônica sobre a RD são explicados por diferentes mecanismos bioquímicos, como aumento da atividade da via dos polióis, formação de produtos finais de glicação avançada, estresse oxidativo, ativação da proteinoquinase C (PKC) e aumento de atividade da via da hexosamina. Dislipidemia também foi associada ao surgimento de RD e edema macular.[5-10]

Hormônio do crescimento

O hormônio do crescimento (GH) contribui para o desenvolvimento e a progressão da retinopatia.[11-13] Reversão de RD já foi relatada em casos de necrose hipofisária pós-parto e, até os anos 1960, ablação cirúrgica hipofisária foi proposta por alguns autores como tratamento da RD grave.[11-13] Mais recentemente, evidenciou-se que a deficiência de GH tem algum efeito protetor contra a retinopatia; contudo, RD grave já foi descrita em casos de hipopituitarismo.[13]

Plaquetas e viscosidade sanguínea

A variedade de anormalidades hematológicas observadas no DM, como aumento da agregação plaquetária e diminuição da deformidade dos eritrócitos, predispõe a alentecimento da circulação sanguínea, dano endotelial e oclusão capilar. Isso provoca isquemia retiniana e contribui para o desenvolvimento da RD.[8,10,13]

Aldose redutase e fatores vasoproliferativos

Um aumento persistente na glicemia faz com que o excesso de glicose seja metabolizado pela via da aldose redutase em alguns tecidos, levando à conversão de açúcar em álcool (p. ex., glicose em sorbitol e galactose em dulcitol). Os pericitos intramurais dos capilares retinianos são afetados pelo nível elevado de sorbitol, prejudicando a autorregulação dos capilares. Isso predispõe ao enfraquecimento da estrutura da parede do capilar e favorece a formação de microaneurismas (o mais precoce sinal detectável de retinopatia).[7-9,13] A ruptura dos microaneurismas provoca hemorragias retinianas superficiais (em chama de vela) e profundas (hemorragias puntiformes).[7,8] O aumento da permeabilidade desses vasos resulta em vazamento de fluido e de material rico em proteínas e lipídios, correspondendo clinicamente ao espessamento retiniano e aos exsudatos, os quais, se ocorrerem na mácula, provocarão diminuição da visão central.[7,8]

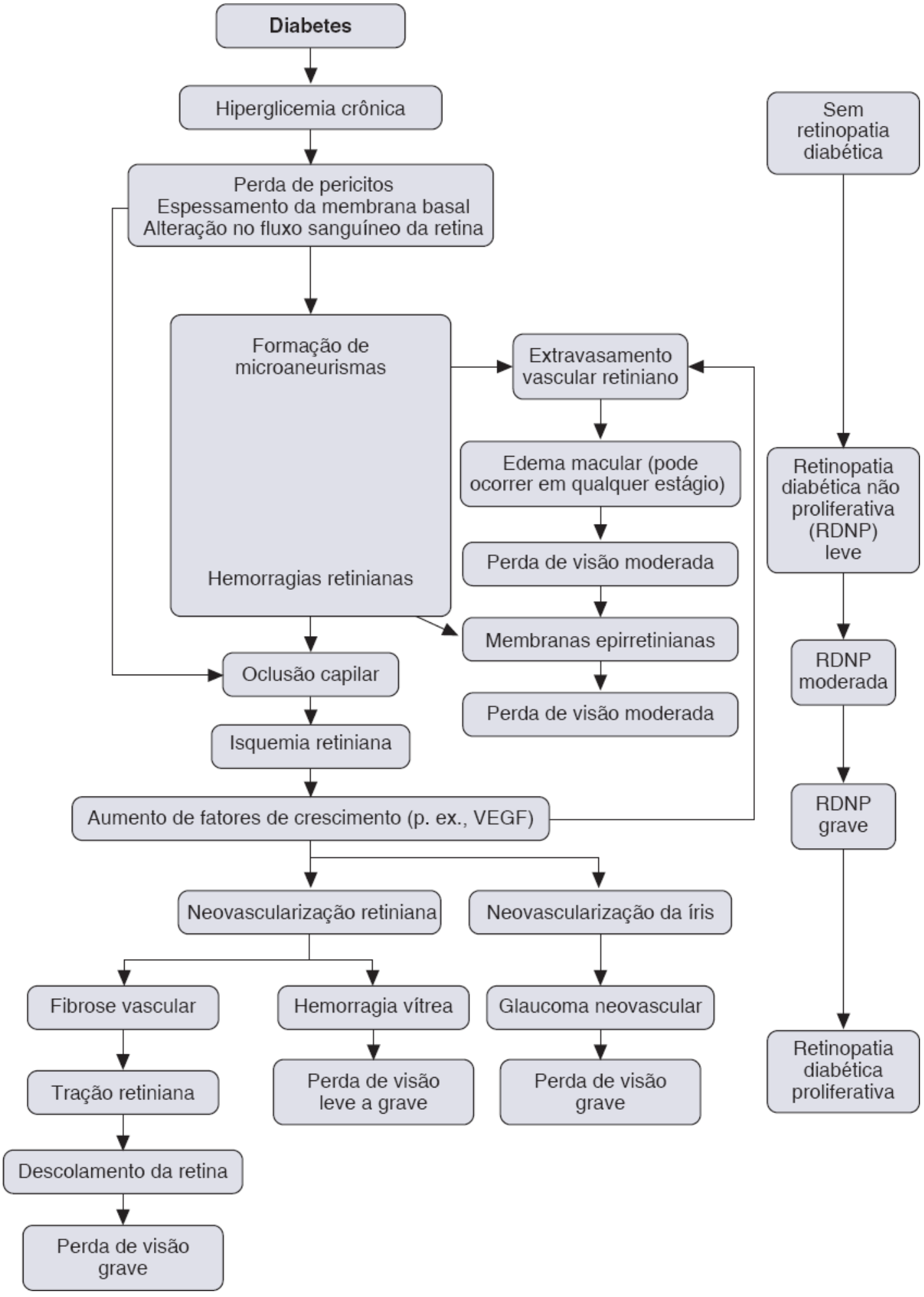


Figura 65.1 Fluxograma da patogênese da retinopatia diabética. VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular. (Adaptada de Brownlee et al., 2011.)[11]

Proteinoquinase C

A isoforma PKC-beta é ativada pela hiperglicemia e, experimentalmente, demonstrou-se que sua ativação está associada à quebra da barreira hematorretiniana pela ativação de fatores de crescimento vascular.[13]

Edema macular

O edema macular é a causa mais comum de baixa visual em pacientes com RD não proliferativa e também é um importante fator adicional para a baixa visual nos pacientes com a forma proliferativa.[13,14] Uma das teorias para o surgimento do edema macular é que, na hiperglicemia, há aumento dos níveis de diacilglicerol, com aumento da PKC ativada, levando à modificação da permeabilidade e do fluxo sanguíneo.[9,14]

Hipoxia

Com a progressão da doença, pode ocorrer oclusão dos capilares retinianos, provocando hipoxia tecidual. O infarto da camada de fibras nervosas leva à formação de exsudatos algodonosos, os quais estão associados à estase do fluxo axoplasmático.[8,9]

A hipoxia retiniana eleva a expressão intraocular de moléculas que aumentam a quebra da barreira hematorretiniana e levam à proliferação vascular, tais como o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1; do inglês, *insulin-like growth factor 1*), o fator de crescimento fibroblástico básico e, sobretudo, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF; do inglês, *vascular endothelial growth factor*). O VEGF é, certamente, um dos principais fatores angiogênicos implicados na patogênese da RD.[8-10,13]

Com a progressão da hipoxia, são ativados alguns mecanismos compensatórios. Surgem anormalidades do calibre venoso, como variação do calibre, tortuosidade e dilatação, as quais sinalizam aumento da hipoxia e quase sempre são próximas a áreas de não perfusão capilar. Também podem estar presentes anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA; do inglês, *intraretinal microvascular abnormalities*), as quais representam crescimento de novos vasos ou remodelamento de vasos preexistentes por proliferação endotelial intrarretiniana, a fim de criar *shunts* em áreas de não perfusão capilar.[8-10]

Neovascularização

A isquemia retiniana leva à produção de fatores vasoproliferativos que estimulam a formação de novos vasos. Primeiro, a matriz extracelular é quebrada por proteases e novos vasos são originados principalmente a partir de vênulas retinianas. Se estes ultrapassarem a membrana limitante interna, passarão a ser chamados de neovasos, definindo o estágio proliferativo da RD. Com o progredir da doença, esses neovasos formam redes capilares entre a superfície interna da retina e a face posterior da hialoide.[8,9,13]

Em pacientes com RD proliferativa, períodos de apneia noturna podem ser um fator de risco para neovascularização da íris e/ou do ângulo.[15]

A neovascularização é mais comumente observada nos limites entre a retina perfundida e a não perfundida e ocorre mais comumente ao longo das arcadas vasculares e da cabeça do nervo óptico. Os neovasos crescem ao longo da superfície interna da retina e face posterior da hialoide. Esses vasos frágeis podem ser rompidos facilmente por tração vítrea, o que pode provocar hemorragia vítrea e/ou sub-hialóidea.[6-9,13] Os neovasos, inicialmente, são associados a pequena quantidade de tecido fibroglial. Entretanto, à medida que aumenta a densidade de tecido neovascular, ocorre progressão do tecido fibroglial. Em estágios tardios, os neovasos podem regredir, deixando apenas o tecido fibroso avascular aderido tanto à retina quanto à hialoide posterior. Como o vítreo tende a contrair com o passar do tempo, podem ser criadas forças tracionais sobre a retina. Essa tração causa edema retiniano, descolamento tracional retiniano e formação de rupturas retinianas, com consequente descolamento regmatogênico da retina.[8-11]

FATORES DE RISCO

Duração do diabetes

Isoladamente, a duração do DM é o fator de risco mais importante. Em pacientes com DM1, retinopatia é infrequente nos primeiros 5 anos após o diagnóstico. Depois de 10 a 15 anos, 25 a 50% dos pacientes vão apresentar algum grau de retinopatia. Essa prevalência aumenta para 57 a 95% após 15 anos e atinge aproximadamente 100% após 30 anos de doença.[7,8] Embora rara na primeira década de vida, a RD proliferativa é encontrada em 14 a 17% dos pacientes com DM1 15 anos depois do diagnóstico, aumentando consistentemente após esse período.[1-3] Em pacientes com DM2, 23% têm RD

não proliferativa após 11 a 13 anos; 41%, após 14 a 16 anos; e 60%, após 16 anos.[13] Em estudo mais recente, entre 2.272 pacientes com DM2, 25,8% apresentaram retinopatia (20,2% com RD não proliferativa e 4,7% com RD proliferativa).[16] A prevalência de retinopatia na dependência da duração do diabetes foi de 1,1% ao diagnóstico; 6,6% nos primeiros 5 anos; 12% após 5 a 9,9 anos; 24% após 10 a 14,9 anos; 39,9% após 15 a 19,9 anos; 52,7% após 20 a 24,9 anos; 58,7% após 25 a 29,9 anos e 63% após 30 anos ou mais.[16]No *United Kingdom Prospective Study* (UKPDS), entre 1.919 pacientes submetidos a radiografias retinianas de alta qualidade, 703 (37%) tinham RD ao diagnóstico, com progressão em 29% ao longo de 6 anos.[17] Entre os pacientes sem RD ao diagnóstico, 22% desenvolveram essa complicação em seis anos.[17]

Controle do diabetes

O controle rigoroso do DM pode prevenir o aparecimento ou a progressão da retinopatia. A HbA_{1c} elevada aumenta o risco de progressão para RDP.[4,10,17-19] Em contrapartida, agravamento da RD após uma rápida melhora do controle glicêmico pode ocorrer, como já relatado com a insulinoterapia e, mais recentemente, com o uso de semaglutida, um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1; do inglês, *glucagon-like peptide 1*).[20]

Hipertensão arterial

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é fator de risco para progressão da RD.[19,21] No UKPDS, pacientes mantidos sob controle estrito da pressão arterial (< 150/85 mmHg) tiveram uma redução de risco de 34% nas alterações microvasculares em comparação com o grupo de controle da pressão arterial convencional (< 180/105).[17,20] Para cada redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica, houve uma redução de 13% associada dos desfechos microvasculares, independentemente do hipotensor utilizado.[13,17,19,21] Em outro estudo, o lisinopril, um inibidor da enzima de conversão de angiotensina (IECA), propiciou redução de 50% na progressão da retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) em diabéticos tipo 1 normotensos.[22]

Doença renal do diabetes

A maioria dos pacientes com doença renal do diabetes (DRD), caracterizada por albuminúria e redução da taxa de filtração glomerular, também apresentam RD. Em contrapartida, somente um terço dos casos de RD têm DRD.[7,8,19,21]

Gestação

A gravidez é sabidamente é um fator de risco para surgimento e, sobretudo, piora da RD, estando esse risco diretamente relacionado com a gravidade da RD pré-gestacional, bem como, durante a gestação, com mau controle glicêmico e hipertensão arterial (risco ainda maior em mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia).[13,19,23] Felizmente, regressão da piora da RD ocorre em muitos casos dentro de 12 meses após o parto.[19,23]

As pacientes que iniciam a gravidez sem retinopatia têm um risco em torno de 10% de desenvolver algum grau de RDNP.[13,19,23] Já nas pacientes com RDNP no início da gravidez, o risco de progressão é maior naquelas com as formas mais graves (até 55%) do que naquelas com as formas mais leves (cerca de 20%).[19,23,24] Mulheres com RD proliferativa tendem a apresentar piora acentuada da doença em caso de gravidez, sendo muito importante a panfotocoagulação pré-gestacional, visando estabilizar o quadro ocular.[23,24] Em contraste, não há surgimento de retinopatia em mulheres com diabetes gestacional.[19]

Dislipidemia

Pacientes com dislipidemia não controlada têm maior tendência a edema macular e a acúmulo de exsudatos duros.[19,23,24]

Outros fatores de risco

Tabagismo, cirurgia intraocular (especialmente catarata), obesidade e anemia também podem contribuir para a ocorrência de RD.[19]

DIAGNÓSTICO

História

Nos estágios iniciais, os pacientes são assintomáticos. Com o progredir da doença, surgem sintomas variados, tais como escotomas, visão embaçada e distorção na imagem.[19]

Exame físico

A base da avaliação quanto à retinopatia é o exame oftalmológico completo, incluindo um detalhado exame da retina com a pupila dilatada. Uma alternativa de triagem de retinopatia em locais distantes ou pouco assistidos por especialistas é o uso de telemedicina por meio de retinógrafos de baixo custo (Figura 65.2) e centros remotos para interpretação dos exames.[25]

Crianças e adolescentes com DM1 devem iniciar a avaliação oftalmológica após a puberdade ou ao completarem 5 anos de doença. Em adultos com DM1, tal procedimento deve ser iniciado após 5 anos de doença. Em pacientes com DM2, a avaliação oftalmológica deve ser realizada imediatamente após o diagnóstico, visto que a doença é muitas vezes diagnosticada com 5 a 10 anos de atraso. O intervalo entre os exames é anual, mas pode ser menor, dependendo do grau de retinopatia ou maculopatia encontrado.[19,26]

Figura 65.2 Retinógrafo portátil. (Imagem cedida pela Phelcom.)

■ *Microaneurismas*

Microaneurismas são o mais precoce sinal da RD e ocorrem secundariamente à perda de pericitos. O aspecto é o de herniações saculares nas paredes dos vasos capilares retinianos. Sua localização é predominantemente na camada plexiforme interna, próximo às áreas de má perfusão capilar. Surgem como pontos avermelhados nas camadas superficiais retinianas. Na angiofluoresceinografia, aparecem como pontos de hiperfluorescência com pouco aumento tardio (Figura 65.3). Quando o tamanho ultrapassa 100 µm, passam a ser denominados macroaneurismas (Figuras 65.4 e 65.5). Sua ruptura provoca hemorragias intrarretinianas.[5,6,13,19]

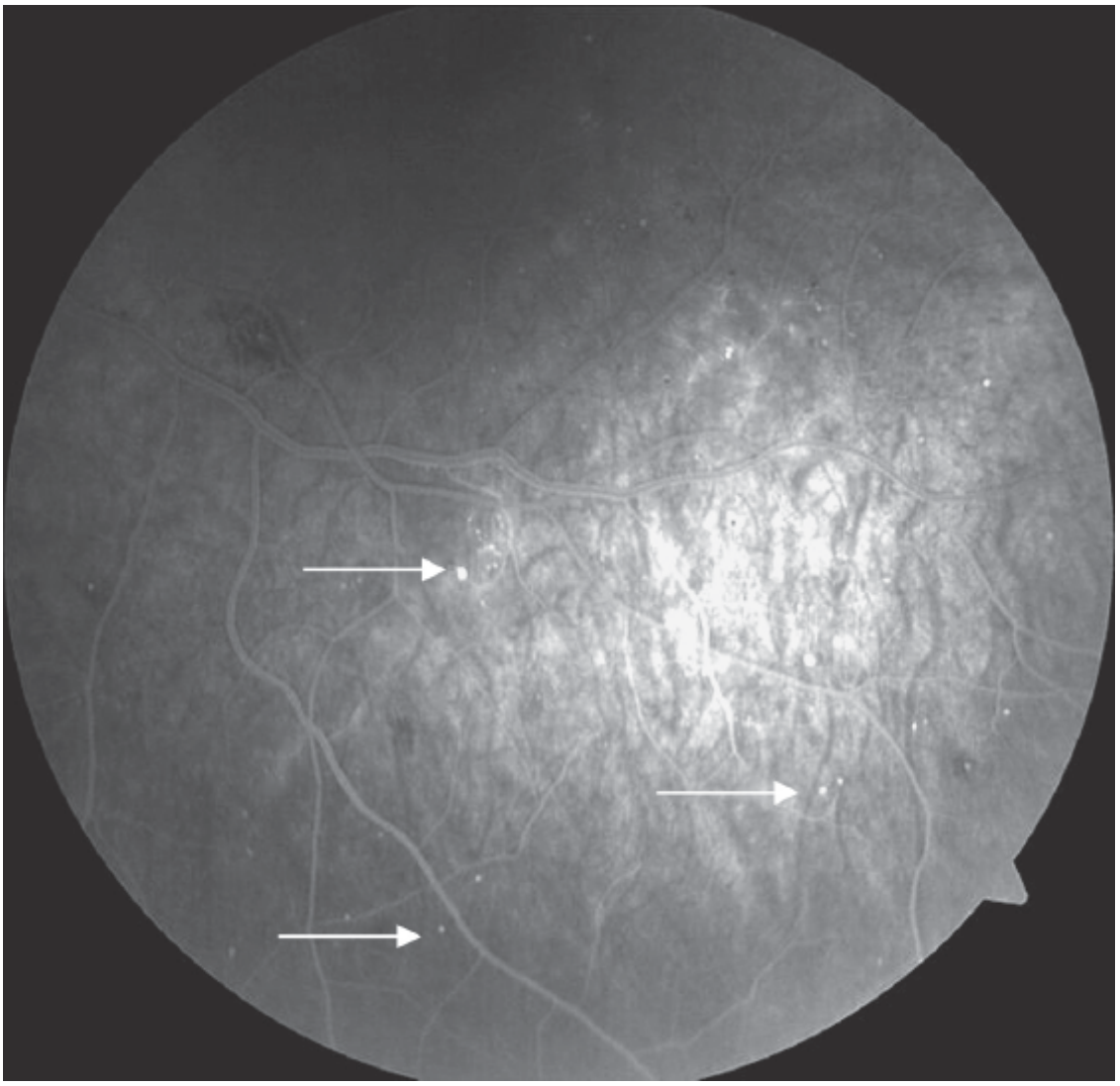


Figura 65.3 Angiofluoresceinografia em paciente com retinopatia diabética não proliferativa leve com pontos de hiperfluorescência (*setas*) referentes a microaneurismas. (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

Figura 65.4 Retinografia em paciente com retinopatia diabética não proliferativa leve-moderada com edema macular clinicamente significativo (*seta*) associado a macroaneurisma. (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

Figura 65.5 Angiofluoresceinografia em paciente com retinopatia diabética não proliferativa leve-moderada associada a macroaneurisma. (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

■ *Hemorragias retinianas*

Surgem quando há rupturas de microaneurismas na retina. Quando acontecem nas camadas mais profundas da retina, como na nuclear interna ou na plexiforme externa, o aspecto é de micro-hemorragias puntiformes. A angiofluoresceinografia ajuda a distinguir as hemorragias puntiformes (hipofluorescentes) dos microaneurismas (hiperfluorescentes). Já as hemorragias em chama de vela são mais extensas e superficiais, tendo esse aspecto por serem localizadas na camada de fibras nervosas (Figura 65.6).[5,6,13,19]

■ *Edema retiniano e exsudatos duros*

São causados pela quebra da barreira hematorretiniana, permitindo o vazamento de proteínas, lipídios e plasma. Parecem ser mais comuns em pacientes com dislipidemias (ver Figura 65.6).[6,13,19]

■ *Manchas algodonosas*

São infartos da camada de fibras nervosas devido à oclusão das arteríolas pré-capilares. Ocorrem próximo a áreas de microaneurismas e de hiperpermeabilidade vascular (ver Figura 65.6). [6,13,19]

■ Loops *venosos e ensalsichamento venoso*

Essas variações do calibre e do trajeto venoso ocorrem adjacentes a áreas de não perfusão capilar e refletem aumento da isquemia. O surgimento dessas alterações é um importante fator preditivo de progressão para retinopatia proliferativa (ver Figuras 65.6 e 65.7).[6,13,19]

■ *Anormalidades microvasculares intrarretinianas*

Representam leitos capilares remodelados, com *shunts* arteriovenulares, sem mudanças proliferativas. Têm localização intrarretiniana, não ultrapassando a membrana limitante interna. Esse *shunt* acentua a má perfusão local. Apresentam pouco vazamento na angiofluoresceinografia e são encontrados próximo a áreas de não perfusão retiniana (ver Figura 65.7).[5,13,19]

■ *Edema macular*

É a principal causa de baixa visual em pacientes com diabetes. Ocorre por dano aos capilares retinianos e consequente quebra da barreira hematorretiniana, permitindo o extravasamento para o espaço extracelular de líquido, proteínas e lipídios (ver Figura 65.4). Pode atingir pacientes em qualquer estágio de retinopatia. Nos casos de RD proliferativa, o edema também pode ser causado pela tração vítrea, caso a retina esteja afastada do epitélio pigmentar retiniano.[5,6,13,19]

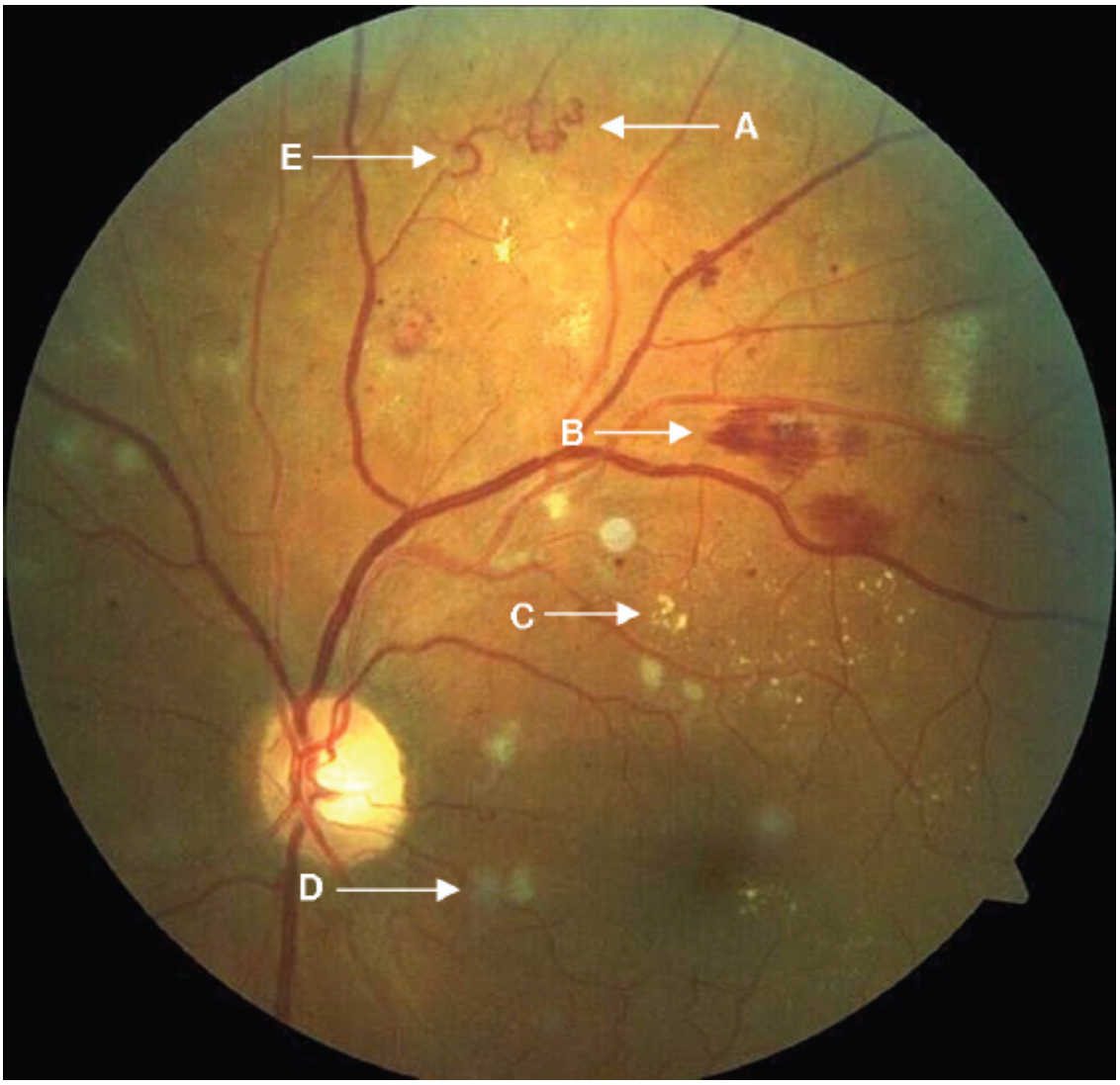


Figura 65.6 Retinografia em paciente com retinopatia diabética proliferativa inicial. **A.** Neovasos periféricos. **B.** Hemorragia em chama de vela. **C.** Exsudatos duros. **D.** Manchas algodonosas. **E.***Loop* venoso. (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

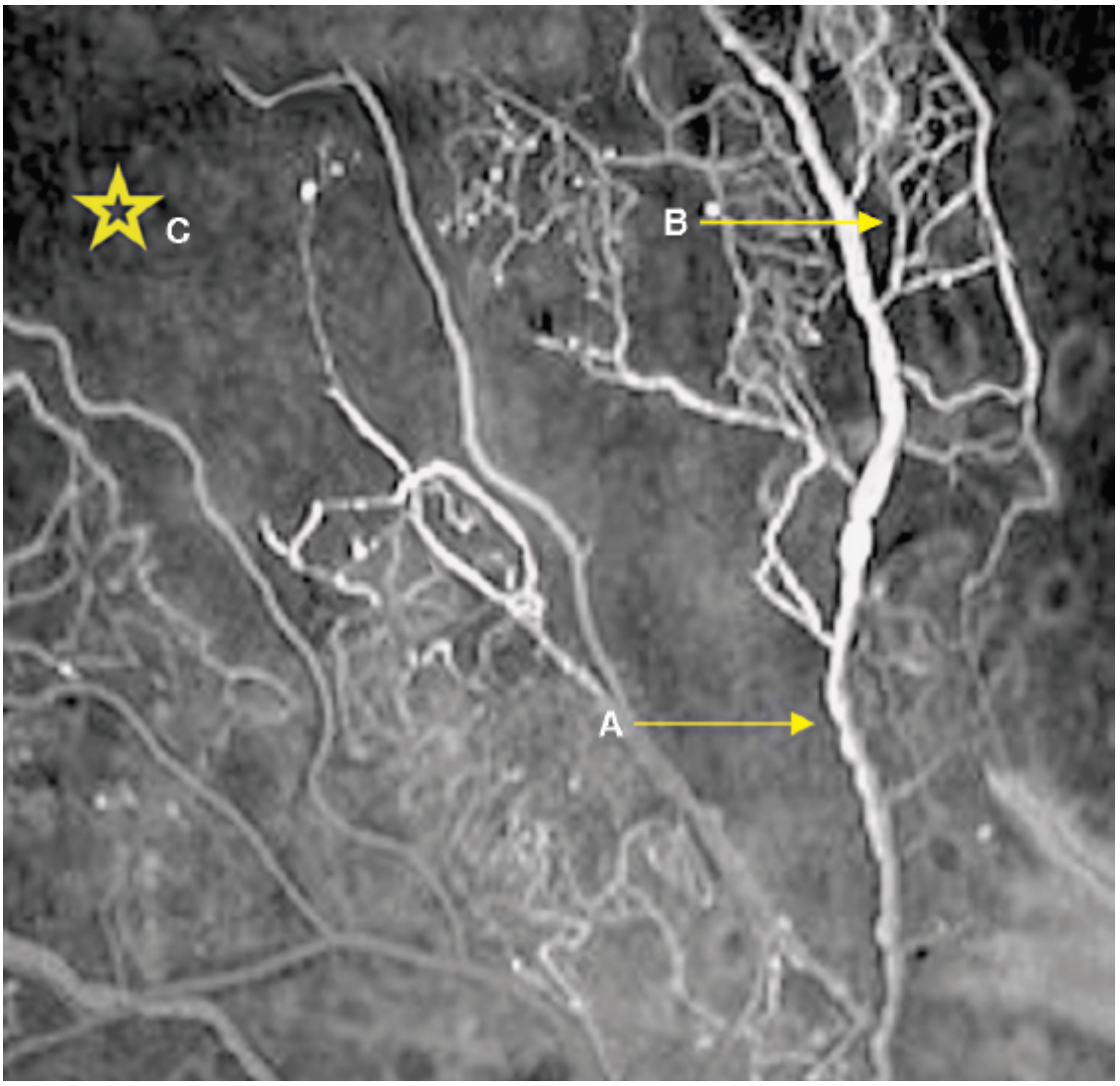


Figura 65.7 Angiofluoresceinografia em paciente com retinopatia diabética não proliferativa grave. **A.** Ensalsichamento venoso. **B.** Anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA). **C.** Área de isquemia retiniana com má perfusão capilar. (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

■ *Neovasos retinianos*

São vasos desenvolvidos a partir do estímulo da isquemia retiniana e que, apesar de originados de vasos intrarretinianos, ultrapassam o limite anatômico entre a retina e o vítreo (a camada mais interna da retina conhecida com membrana limitante interna). A presença de neovasos é o que define a RD proliferativa. Ocorrem mais frequentemente próximo ao disco óptico (neovascularização de disco [NVD]) (Figura 65.8) ou dentro de 3 diâmetros de papila em torno das 4 arcadas vasculares retinianas principais (neovascularização em qualquer parte [NVE; do inglês, *neovasculization elsewhere*]).[5,6,13]

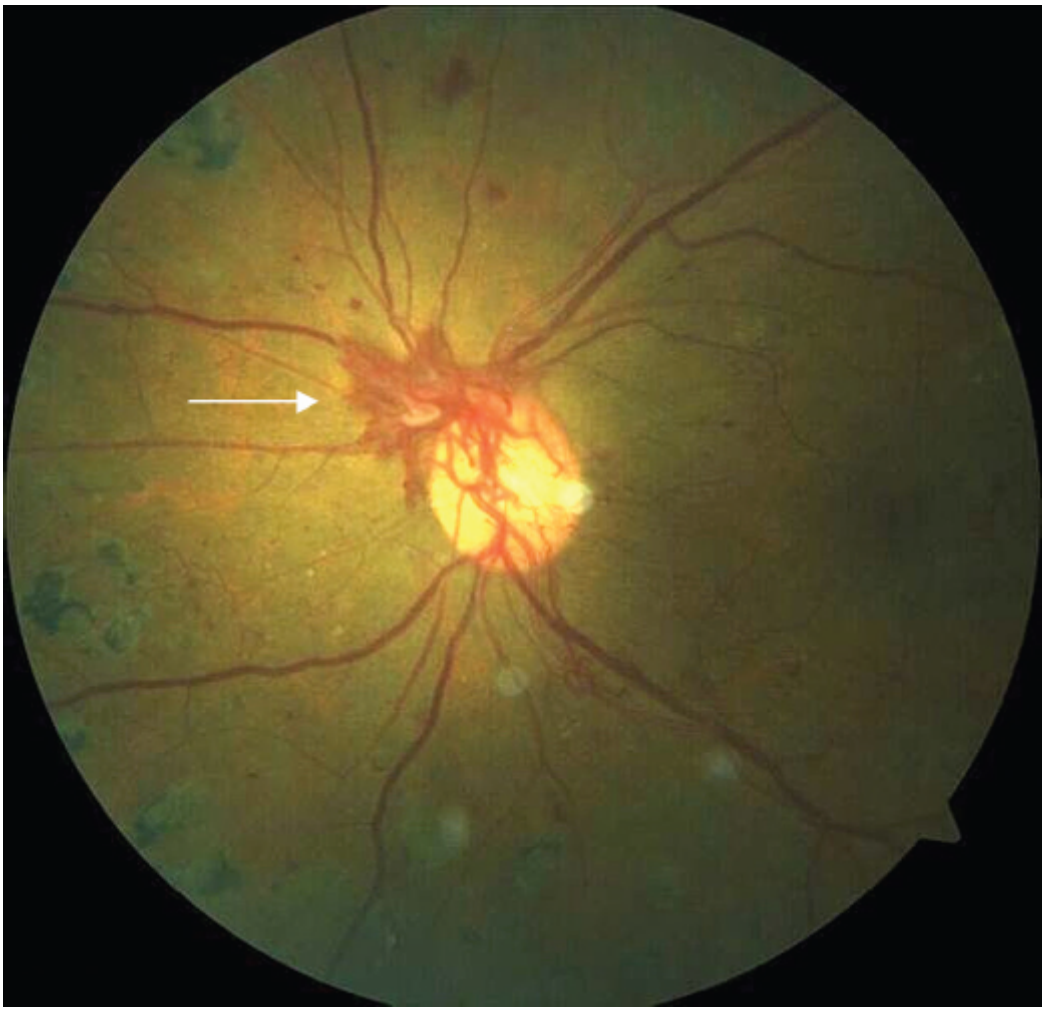


Figura 65.8 Retinografia em paciente com retinopatia diabética proliferativa de alto risco apresentando neovasos no disco (*seta*). (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

É comum ocorrerem hemorragias extrarretinianas na RD proliferativa. As hemorragias pré-retinianas ou sub-hialóideas localizam-se no espaço entre a retina e a hialoide posterior (Figuras 65.9 a 65.11). Já a hemorragia vítrea apresenta-se como opacidade difusa ou coágulos dentro do gel vítreo (ver Figuras 65.10 e 65.11).[5,6,13]

Pode haver presença de tecido proliferativo fibrovascular associado a complexos de neovascularização. Nessa situação, é comum haver forte adesão com o corpo vítreo, e uma complicação temida é o descolamento retiniano tracional, provocado por tração vitreorretiniana. Nesse tipo de descolamento, a retina é elevada, imóvel e côncava, ao contrário do descolamento retiniano regmatogênico, que é bolhoso, móvel e convexo. Entretanto, pode haver coexistência dos dois tipos na RD.[6,13,19]

Classificação

Uma classificação simplificada e bastante útil divide a RD em não proliferativa e proliferativa (Quadro 65.1). Concomitantemente a qualquer uma delas, pode haver edema macular clinicamente significante.[5,6,13,19]

■ *Retinopatia diabética não proliferativa*

A existência de microaneurismas retinianos em diabéticos já caracteriza o diagnóstico de RDNP, mas pode também haver, em diferentes graus de comprometimento, presença de micro-hemorragias, exsudatos duros, manchas algodonosas, *loops* com ensalsichamento venoso e/ou IRMA (ver Figura 65.7).[6,13,19] O estágio que chama mais a atenção por requerer tratamento de forma intensa é a RDNP grave, definida pela regra 4:2:1, ou seja, hemorragias e microaneurismas difusos nos 4 quadrantes, ou *loops* com ensalsichamento venoso em 2 quadrantes, ou anormalidades microvasculares intrarretinianas em 1 quadrante.[6,13,19]

Figura 65.9 Retinografia em paciente com retinopatia diabética proliferativa de alto risco. **A.** Hemorragia pré-retiniana/sub-hialóidea. **B.** Tecido proliferativo fibrovascular associado a complexos de neovascularização. (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

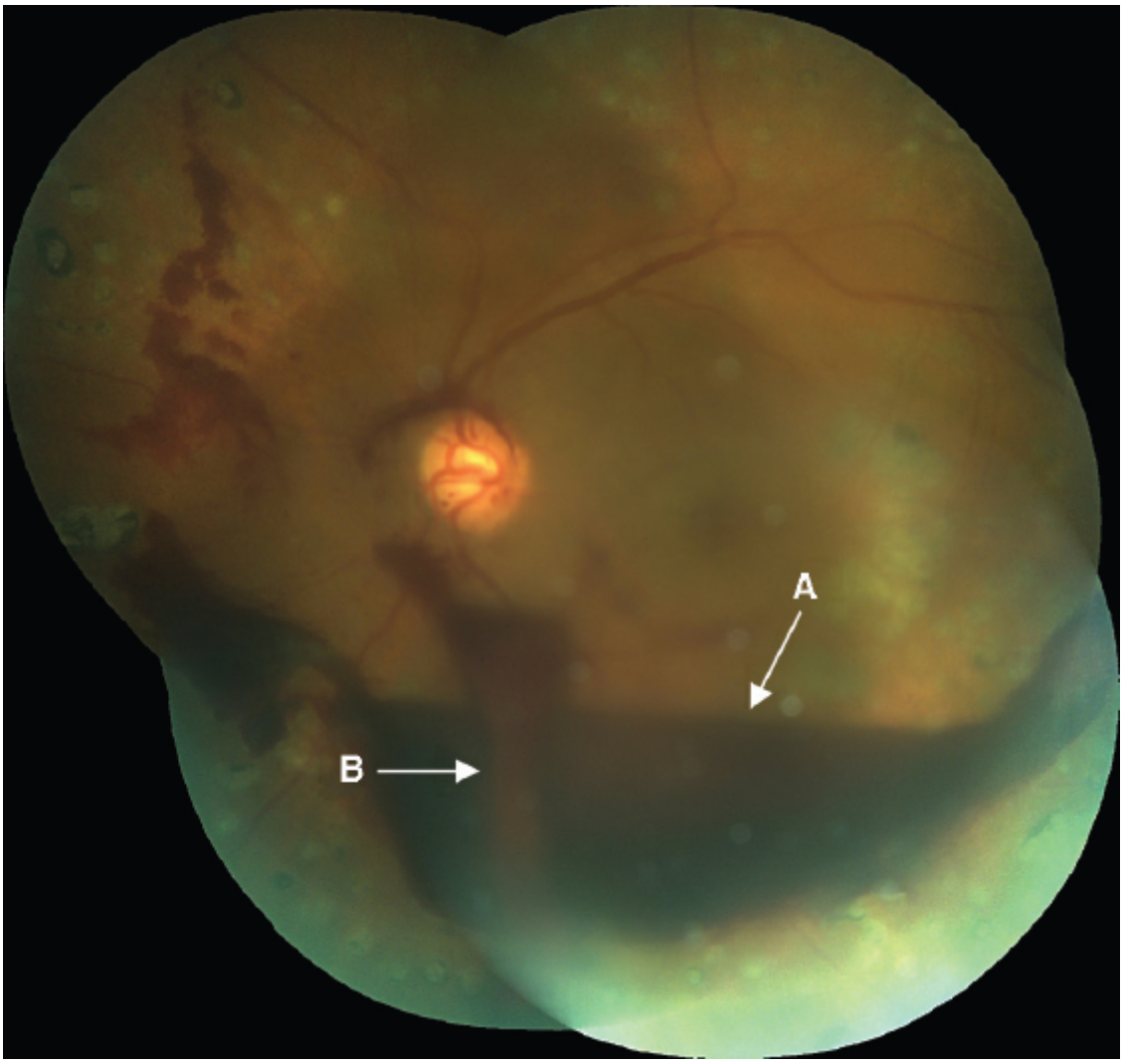


Figura 65.10 Retinografia em paciente com retinopatia diabética proliferativa de alto risco. **A.** Hemorragia pré-retiniana/sub-hialóidea. **B.** Hemorragia vítrea. (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

■ *Retinopatia diabética proliferativa*

A RP proliferativa (RDP) é classificada em dois tipos: a *inicial* ou a de *alto risco*. Na RDP inicial, os neovasos estão presentes, mas não preenchem os critérios de alto risco. Na RDP de alto risco, encontra-se NVD em ≥ 1/3 da área do disco óptico, ou há qualquer NVD associada à hemorragia vítrea ou sub-hialóidea, ou há presença de NVE ≥ 1/2 diâmetro de papila, associada à hemorragia vítrea ou sub-hialóidea (ver Figuras 65.8 a 65.11).[6,13,19]

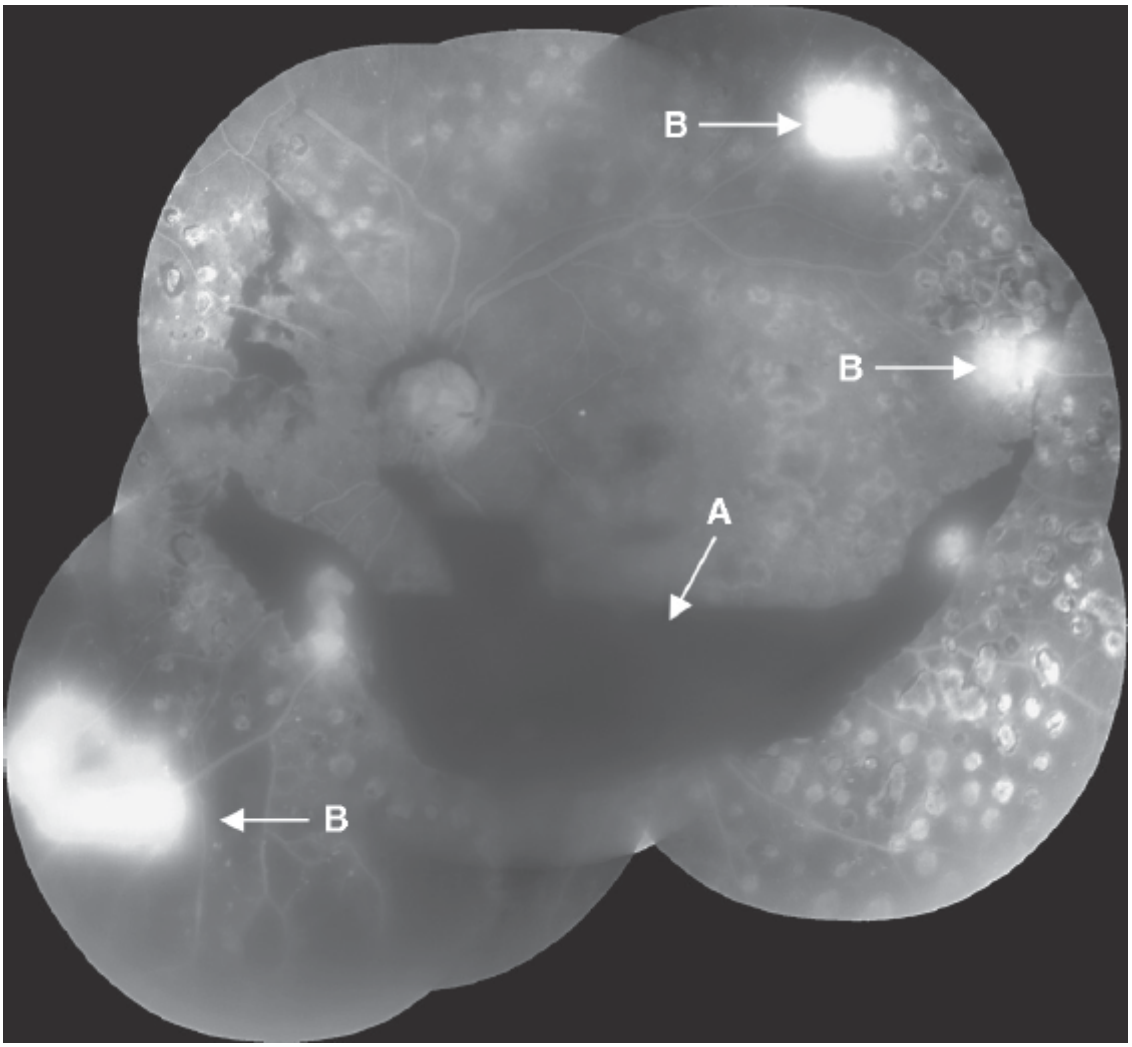


Figura 65.11 Angiofluoresceinografia em paciente com retinopatia diabética proliferativa de alto risco. **A.** Hemorragia pré-retiniana/sub-hialóidea. **B.** Neovasos periféricos. (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

Quadro 65.1 Classificação da retinopatia diabética (RD).

- Ausência de retinopatia
- RD não proliferativa (RDNP)
  - RDNP leve → presença isolada de microaneurismas
  - RDNP moderada → presença de microaneurismas e de outras alterações que não caracterizem a RDNP grave
  - RDNP grave → presença de qualquer uma das 3 alterações a seguir:
    - Hemorragias graves e microaneurismas em cada um dos 4 quadrantes da retina
    - Dilatações venosas em pelo menos dois quadrantes
    - Alterações vasculares intrarretinianas (IRMA) em pelo menos um dos quadrantes
- RD proliferativa → presença de neovascularização (no disco óptico ou em qualquer parte) e hemorragia vítrea

Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.[21]

■ *Edema macular clinicamente significante*

O *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)[27] definiu edema macular clinicamente significante (ver Figura 65.4) como:

- Espessamento retiniano dentro dos 500 µm do centro da fóvea
- Exsudatos duros dentro dos 500 µm do centro da fóvea com área adjacente de edema retiniano
- Uma área de ao menos 1 diâmetro de papila (1.500 µm) de espessamento retiniano que esteja parcialmente dentro de 1 diâmetro de papila do centro da fóvea.[27]

Exames complementares

Dentre o vasto arsenal disponível, os principais exames complementares são: glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (HbA_{1c}), angiofluoresceinografia, tomografia de coerência óptica e ultrassonografia ocular.[6,13,19]

■ *Glicemia de jejum e hemoglobina glicada*

A GJ nos dá uma avaliação do controle da glicemia no momento do exame, enquanto a HbA_{1c}fornece um panorama do controle glicêmico referente aos últimos 2 a 3 meses, com ênfase para os últimos 30 dias.[3]

■ *Retinografia*

É um exame muito útil e pode ser realizado por meio de telemedicina em aparelhos portáteis e de custo relativamente baixo.[28,29] Permite o registro e a triagem de pacientes com suspeita de retinopatia. A maioria das alterações vasculares de RD pode ser diagnóstica, tais como neovasos, exsudatos duros e moles, hemorragias intrarretinianas e pré-retinianas, além dos complexos fibrovasculares (ver Figura 65.6).[6,7]

■ *Angiofluoresceinografia*

É um exame muito importante para o diagnóstico detalhado e o acompanhamento de RD. Os microaneurismas aparecem como pontos de hiperfluorescência nas fases precoces e com pouco vazamento nas tardias (ver Figura 65.3).[5-7]

Hemorragias puntiformes aparecem com pontos hipofluorescentes por bloqueio. As hemorragias em chama de vela também apresentam correspondentes áreas de hipofluorescência por bloqueio (ver Figura 65.6). As áreas de má perfusão capilar aparecem como hipofluorescentes (ver Figura 65.7).[5-7]

IRMA são mostradas como vasos colaterais que vazam pouco e são geralmente encontradas nas margens das áreas de não perfusão (ver Figura 65.7). Tufos de neovasos vazam contraste por causa da alta permeabilidade; eles apresentam uma hiperfluorescência precoce que aumenta em tamanho e intensidade nas fases tardias (ver Figura 65.11).[5-7]

Os novos aparelhos de angiografia que utilizam lentes de grande angular oferecem um padrão de avaliação da microcirculação periférica que deverá revolucionar a avaliação da RD na próxima década.[30,31]

■ *Tomografia de coerência óptica*

Utiliza luz para gerar uma imagem transversal da retina com resolução próxima da histológica. Mede a espessura da retina e determina se há edema intrarretiniano (Figura 65.12) ou tração vitreomacular. Esse teste é utilizado para o diagnóstico da RD e é considerado fundamental para a modulação do tratamento do edema macular diabético com as medicações intravítreas.[32-34]

■ *Ultrassonografia*

Pode ser usada para avaliar a retina se os meios estiverem obstruídos por hemorragia vítrea (Figura 65.13).[35]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É vasto o diagnóstico diferencial da RD e inclui oclusão venosa retiniana, oclusão arterial retiniana, retinopatia por hemoglobinopatias, macroaneurisma retiniano, síndrome ocular isquêmica, síndrome de Terson e retinopatia por Valsalva.[5-7,13]

TRATAMENTO

Parte fundamental do tratamento da RD é a educação do paciente. Isso inclui acompanhamento multiprofissional regular (médico, nutricionista e educador físico), mudança nos hábitos de vida, reeducação alimentar, atividade física frequente,

combate ao tabagismo e à obesidade, rigoroso controle da glicemia, do perfil lipídico e das comorbidades, como a hipertensão arterial e a nefropatia.[26,36] Os benefícios são evidentes, tanto na prevenção quanto no controle da progressão da RD.

Fatores com bom prognóstico para tratamento são:

- Exsudatos circinados recentes
- Áreas de vazamento bem-definidas
- Boa perfusão capilar.

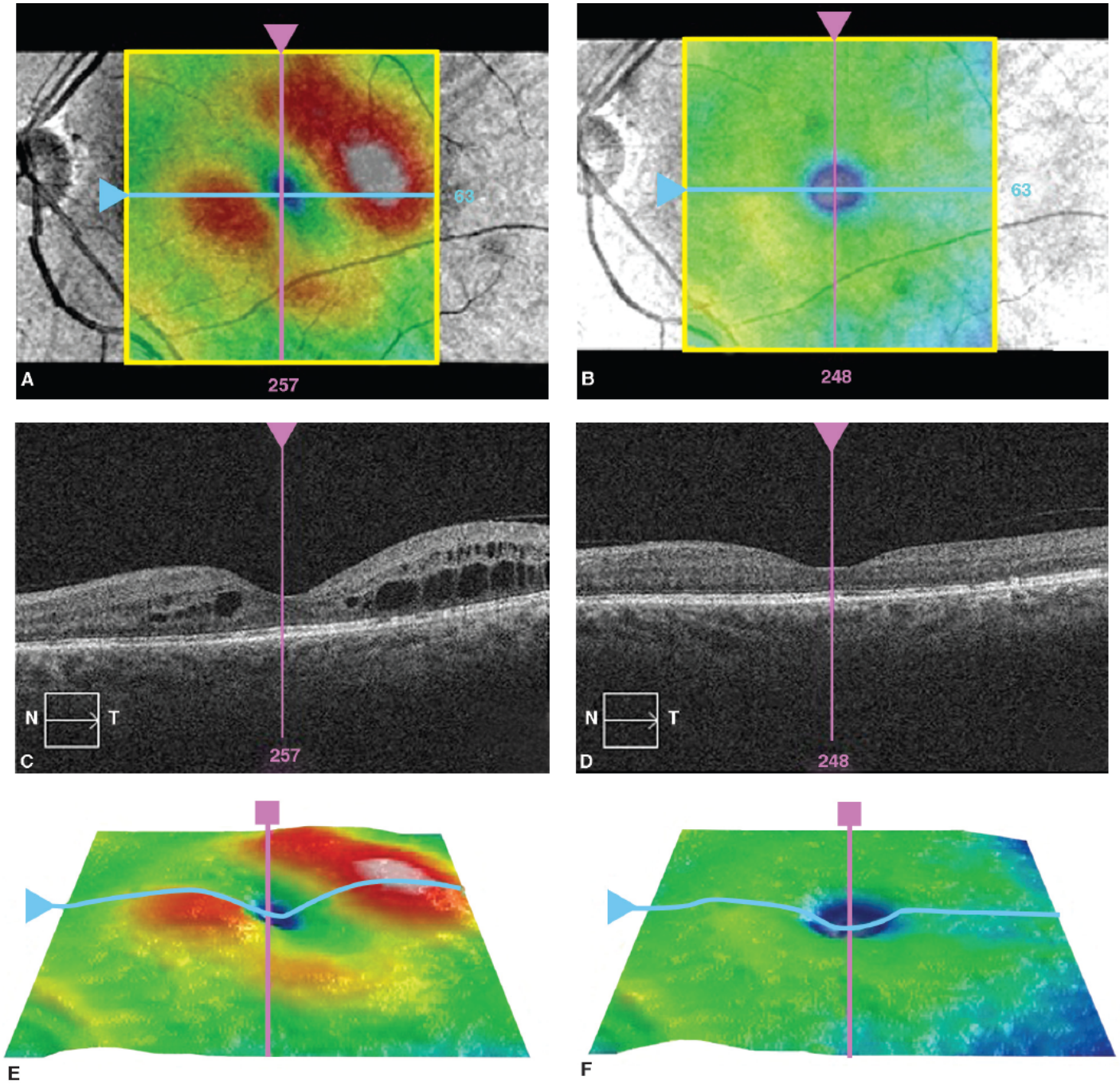


Figura 65.12 Tomografia de coerência óptica em paciente com edema macular clinicamente significativo tratado com antiangiogênico intravítreo, antes (**A**, **C** e **E**) e depois do tratamento (**B**, **D** e **F**).

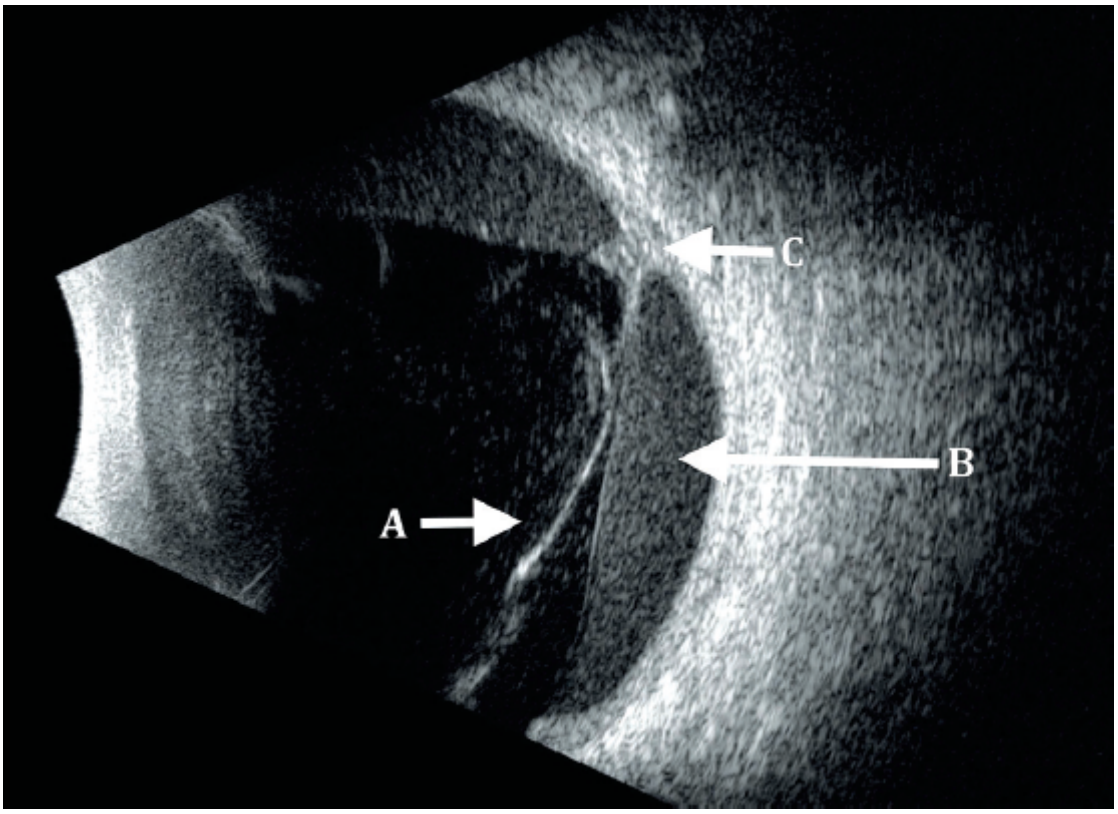


Figura 65.13 Ultrassonografia ocular em paciente com hemorragia vítrea (**A**), hemorragia sub-hialóidea (**B**) e descolamento de retina tracional (**C**). (Imagem cedida pela Dra. Virginia Torres.)

Fatores com mau prognóstico para tratamento são:

- Edema difuso
- Depósitos lipídicos foveais
- Isquemia macular
- Edema macular cistoide
- Visão menor que 20/200
- Coexistência de hipertensão arterial.[6,7,13,19]

Controle da glicemia, da pressão arterial e dos lipídios

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostrou que, em pacientes usuários de insulina, se a HbA_{1c} for mantida < 7%, a progressão da retinopatia e das outras complicações do diabetes é substancialmente reduzida. O tratamento intensivo da doença renal do diabetes pode retardar a progressão da RD e do glaucoma neovascular.[17,37-39]

O UKPDS demonstrou a importância do controle rigoroso da glicemia, a fim de reduzir a incidência e a progressão de complicações microvasculares, inclusive a RD, em pacientes com DM2.[17]

Adicionalmente, deve-se otimizar o controle da hipertensão arterial (meta: PA ≤ 140 × 90 mmHg) e da dislipidemia, para reduzir o risco e a progressão da RD.[36]

Fotocoagulação com *laser*

Nos anos 1970, o *laser* passou a ser utilizado no tratamento da RD. A fundamentação é utilizar, através de um feixe de luz, um nível de energia que, ao ser absorvido pela retina (especialmente na camada de epitélio pigmentar), gere a coagulação do tecido (Figura 65.14).[5,13,19,21]

Na RD não proliferativa, a terapia com *laser* é sobretudo indicada como parte do tratamento do edema macular. Se o edema for devido a microaneurismas específicos, a estratégia consiste em realizar uma ablação focal.[40] Nos casos em que o edema é difuso, um tratamento em grade é realizado em toda mácula.[40] O ETDRS observou que fotocoagulação para edema macular reduz a incidência de perda visual moderada (perda de 2 linhas de visão ou dobrar o ângulo de visão) de 30% para 15% ao longo de um período de 3 anos.[27] Na RD proliferativa, está indicada a panfotocoagulação retiniana, poupando apenas a área macular.[13,19,41] Isso envolve aproximadamente 1.500 aplicações de *laser*, divididas em 2 a 3

sessões. O *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) observou que uma panfotocoagulação retiniana adequada reduz o risco de perda visual grave (< 5/200) em mais de 50%.[41]

Em casos de coexistência de edema macular e RD proliferativa, primeiro trata-se a mácula e, nas sessões seguintes, é realizada panfotocoagulação periférica.[42]

O mecanismo exato pelo qual a panfotocoagulação funciona não é totalmente compreendido. A base teórica é que a destruição da retina hipóxica diminua a produção de fatores vasoproliferativos, como o VEGF, reduzindo a neovascularização[5,19,41]

Antiangiogênicos e esteroides intravítreos

Alguns antiangiogênicos e esteroides intravítreos têm sido utilizados com sucesso como adjuvantes no tratamento da RD (ver Figura 65.12). O Protocolo I, conduzido pela *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net), foi um estudo clínico randomizado para o tratamento do edema macular diabético que comparou: (1) o antiangiogênico intravítreo ranibizumabe, associado à fotocoagulação com *laser* (imediata ou tardia); (2) a triancinolona intravítrea associada à fotocoagulação imediata; e (3) a fotocoagulação isolada.[42] Os resultados mostraram que o ranibizumabe associado à fotocoagulação foi superior, mas que, em pacientes pseudofácicos (pacientes já operados de catarata), a triancinolona associada à fotocoagulação teve desempenho semelhante, e que a fotocoagulação isolada, apesar de efetiva, teve desempenho inferior ao tratamento farmacológico intravítreo associado.[42]

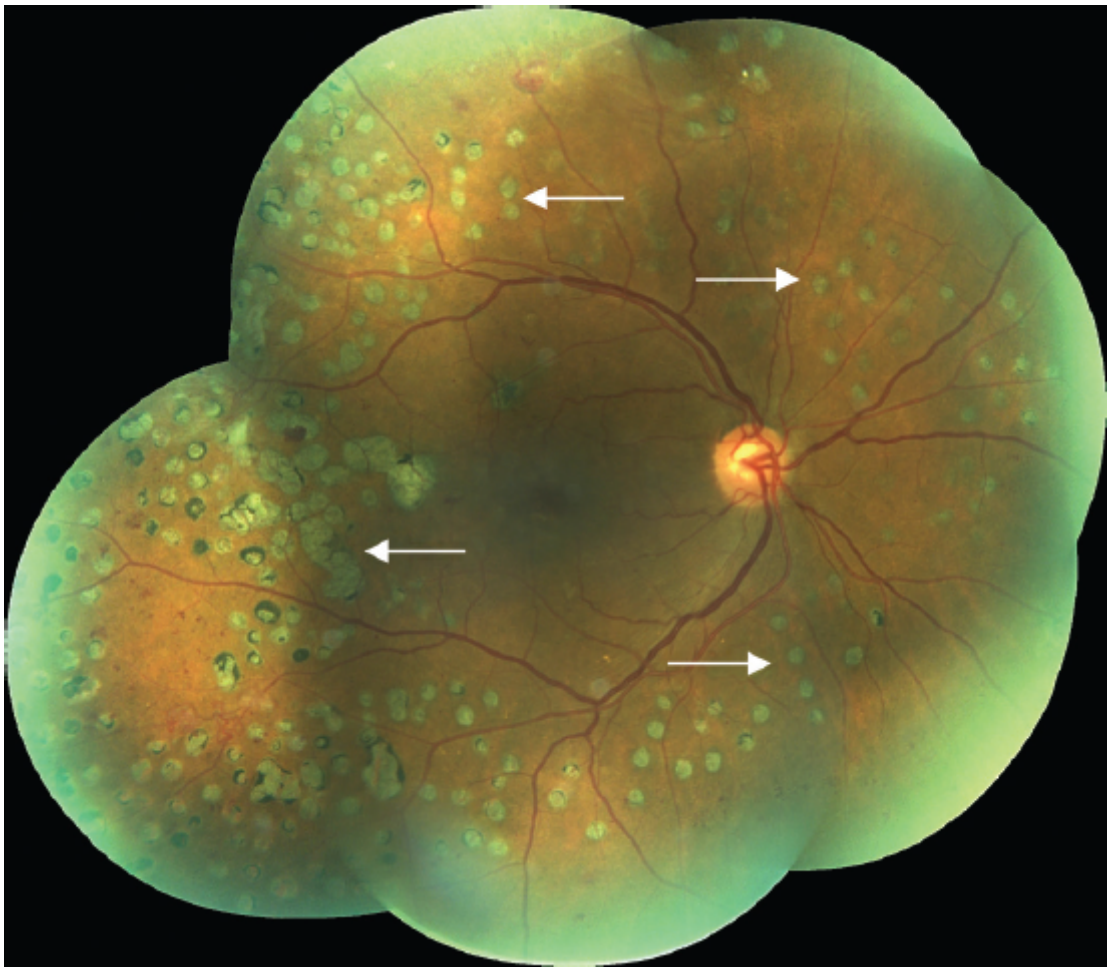


Figura 65.14 Retinografia em paciente com retinopatia diabética proliferativa inicial tratada com panfotocoagulação (as *setas* apontam as cicatrizes). (Imagem cedida pelo Dr. Enzo Fulco.)

O estudo clínico DRCR.net protocolo T comparou os anti-VEGF intravítreos aflibercepte, ranibizumabe e o *off-label* bevacizumabe para o tratamento do edema macular diabético.[43] Os três medicamentos revelaram-se efetivos e seguros, mas, em pacientes com visão pior que 20/50, o aflibercepte mostrou um resultado discretamente superior ao ranibizumabe, e este foi um pouco superior ao bevacizumabe nas doses utilizadas no estudo.[43] Apenas pessoas com visão 20/32 ou pior foram incluídas no estudo; portanto, os benefícios do tratamento não foram avaliados para pacientes que tenham visão 20/20 ou 20/25. Os participantes foram aleatorizados para receber aflibercepte (2,0 mg/0,05 m ℓ), bevacizumabe (1,25 mg/0,05 mℓ), ou ranibizumabe (0,3 mg/0,05 mℓ). A avaliação foi mensal. O medicamento foi injetado

até o edema macular se resolver ou estabilizar. Foi realizada fotocoagulação quando o edema macular persistia após 6 meses de tratamento.[43]

O ranibizumabe foi aprovado para o tratamento do edema macular com base nos estudos RISE e RIDE;[44] o aflibercepte foi aprovado a partir dos estudos VISTA e VIVID.[45] Embora efetivo, o uso do bevacizumabe tem indicação *off-label*, visto que não há aprovação para seu uso intraocular e apresenta riscos adicionais, por ser um medicamento fracionado de forma não ideal.[46,47] Ele é, contudo, utilizado mundialmente devido ao custo muito inferior aos demais. O acetato de triancinolona também é efetivo como tratamento adjuvante do edema macular diabético, mas seu uso é *off-label*. Além disso, parte dos pacientes vai apresentar glaucoma cortisônico; assim, por induzir formação de catarata, esse fármaco deve ser vetado em pacientes com olhos fácicos, ou seja, olhos com o cristalino intacto.

No estudo clínico DRCR.net protocolo V, entre os pacientes com edema macular, mas com boa acuidade visual, não houve diferença significativa na acuidade visual quando os olhos foram inicialmente tratados com aflibercepte ou com fotocoagulação ou apenas com observação.[48] Nesses casos, a observação sem tratamento, a menos que a acuidade visual piore, pode ser uma estratégia razoável.[48]

No DRCR.net protocolo S, para avaliar a eficácia e a segurança de ranibizumabe intravítreo *versus* panfotocoagulação com *laser* da retina para RD proliferativa, a acuidade visual na maioria dos olhos do estudo que completou o acompanhamento de 5 anos foi semelhante nos dois grupos. No entanto, o grupo ranibizumabe apresentou menores taxas de desenvolvimento de edema macular diabético com prejuízo da visão e menor perda de campo visual. Por outro lado, o menor custo e a menor frequência de visitas falaram a favor dos pacientes tratados com o *laser*. Esses achados apoiam tanto a terapia com antiangiogênicos como a panfotocoagulação como tratamentos viáveis para RD proliferativa.[49]

Vitrectomia

A remoção cirúrgica do vítreo pode ser necessária em casos de hemorragias vítreas de longa duração que atrapalhem a visão, como também em casos de deslocamento tracional da retina ou membranas epirretinianas que afetem a mácula. Em geral, é realizada a panfotocoagulação da retina no mesmo ato cirúrgico, com a finalidade de promover ablação da retina isquêmica extramacular.[13,19,50]

De acordo com o *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DRVS), a vitrectomia é aconselhável em hemorragias vítreas com mais de 6 meses de duração. Em pacientes com DM1, devido à agressividade da evolução da doença, a indicação de vitrectomia é mais precoce, preferencialmente antes de 4 meses.[51,52]

Enquanto o paciente estiver no período de observação da reabsorção espontânea da hemorragia vítrea, deve-se acompanhar com exame de ultrassonografia, a fim de afastar a presença de descolamento tracional da retina.

Crioterapia

Quando houver indicação de fotocoagulação, mas não for possível realizá-la porque o paciente apresenta opacidade de meios por catarata ou hemorragia vítrea, pode-se lançar mão da crioterapia para realizar a ablação da retina periférica isquêmica.[9,53,54]

No Quadro 65.2 estão resumidas as recomendações para o manejo da RD, de acordo com sua gravidade.

Monitoramento a longo prazo

A frequência de acompanhamento é determinada pelo grau de retinopatia.[6,55] Cinco por cento dos pacientes com RD não proliferativa (RDNP) leve sem acompanhamento irão progredir para a forma proliferativa em 1 ano, sendo aconselhável o monitoramento *semestral*.[55-57]

Progressão para RD proliferativa em 1 ano é esperada acontecer em 27% dos pacientes com RDNP moderada sem acompanhamento, sendo aconselhável o monitoramento *quadrimestral.*

Mais de 50% dos pacientes com RDNP grave sem acompanhamento irão progredir para a forma proliferativa em 1 ano, sendo aconselhável o monitoramento *trimestral.*[55-57]

Pacientes que apresentem edema macular clinicamente significante ou RD proliferativa devem ser tratados prontamente com fotocoagulação a *laser* e/ou antiangiogênicos intravítreos e/ou cirurgia vitreorretiniana.[55-57]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve ficar claro para o paciente que a RD, assim como o próprio DM, é uma condição progressiva, portanto:

- O acompanhamento é vitalício
- Pode haver piora a despeito do tratamento (se não tratar, é pior)
- Pode ser necessária a readaptação profissional
- É importante o acompanhamento multidisciplinar.[19,55]

Resumo

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de casos novos de cegueira não reversível em pessoas entre 25 e 74 anos de idade em países desenvolvidos. No Brasil, é terceira causa mais frequente, após catarata e glaucoma. Sua prevalência varia bastante entre os estudos, mas provavelmente afeta aproximadamente 40% dos indivíduos com diabetes melito (DM), sendo mais frequente no DM tipo 1 (DM1) do que no DM tipo 2 (DM2). No DM1, a RD somente é encontrada após 5 anos de doença, mas pode já estar presente em até 20% dos pacientes com DM2 ao diagnóstico. A RD proliferativa (RDP) é a forma mais grave e se caracteriza pela presença de neovasos retinianos que podem facilmente se romper. A perda da visão pode resultar de hemorragia vítrea, descolamento de retina tracional ou edema macular. O principal fator de risco para a RD é a hiperglicemia crônica; assim, para sua prevenção, é fundamental um bom controle glicêmico desde o início do DM. O tratamento de escolha para a RDP e a RD não proliferativa grave ainda é a fotocoagulação com *laser*. A aplicação intravítrea de medicamentos antiangiogênicos é o tratamento de escolha para o edema macular diabético quando houver redução da acuidade visual e, como tratamento adjuvante em RDP, também tem se mostrado eficaz.

Quadro 65.2 Recomendações da American Diabetes Association para o manejo da retinopatia diabética (RD).

Gravidade da RD	Encaminhamento ao oftalmologista	Acompanhamento	Tratamento intraocular recomendado*
Sem retinopatia	Dentro de 1 ano	A cada 1 a 2 anos	Nenhum
RDNP leve	Dentro de 1 ano	Anualmente	Nenhum
RDNP moderada	Dentro de 3 a 6 meses	A cada 6 a 9 meses	Nenhum
RDNP grave	Imediato	A cada 6 a 9 meses	Pode-se considerar FPR precoce para pacientes com DM tipo 2
RDP	Imediato	A cada 3 meses	FPR ou terapia intravítrea com anti-VEGF, especialmente se características de alto risco estiverem presentes. Crioterapia pode ocasionalmente ser usada quando a FPR não for exequível Obs.: considerar vitrectomia para hemorragia vítrea persistente ou

			descolamento de retina tracional
Sem EMA	Dentro de 1 ano	A cada 1 a 2 anos	Nenhum
Sem EMA-EC	Dentro de 3 a 6 meses	A cada 6 meses	Nenhum, mas atente cuidadosamente para progressão para EMA-EC
EMA-EC	Imediato	A cada 1 a 4 meses	Anti-VEGF como terapia de primeira linha para a maioria dos olhos. Considere o *laser* macular como uma terapia adjuvante em olhos com EMA-EC persistente, apesar da terapia anti-VEGF. O tratamento com esteroides intravítreos pode ser usado como alternativa em casos selecionados

RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; EMA: edema de mácula; EMA-EC: edema de mácula com envolvimento central; VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular; FPR: fotocoagulação panretiniana. Adaptado de Solomon et al., 2017.[26]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. Clin Experiment Ophthalmol. 2016; 44:260-77.
2. Williams R, Airey M, Baxter H et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. Eye. 2004; 18:963-83.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012; 35:556-64.
4. Massin P, Lange C, Tichet J et al. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study. Arch Ophthalmol. 2011; 129:188-95.
5. Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. Retina. 1994; 2:1243-77.
6. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy: the old and the new. Diabetes Metab J. 2018; 42:364-76.
7. Heng LZ, Comyn O, Peto T et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. Diabet Med. 2013; 30:640-50.
8. Tarr JM, Kaul K, Chopra M et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy. ISRN Ophthalmol. 2013; 2013:343560.
9. Stitt AW, Lois N, Medina RJ et al. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. Clin Sci. 2013; 125:1-17.
10. Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. J Diabetes Complications. 2012; 26:56-64.
11. Brownlee M, Aiello L, Cooper M et al. Complications of diabetes mellitus. In: Kronemberg HM et al. (Eds) Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. pp. 1462-551.
12. Smith LEH, Kopchick JJ, Chen W et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. Science. 1997; 276:1706-9.
13. Bhavsar AR. Diabetic Retinopathy Workup. Disponível em https://emedicine.medscape.com/article/1225122-workup#showall. Acesso em 09/01/2020.
14. Barchetta I, Riccieri V, Vasile M et al. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy. Diabet Med. 2011; 28:1039-44.
15. Shiba T, Takahashi M, Hori Y et al. Relationship between sleep-disordered breathing and iris and/or angle neovascularization in proliferative diabetic retinopathy cases. Am J Ophthalmol. 2011; 151:604-9.

16. Cohen SR, Gardner TW. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Dev Ophthalmol. 2016; 55:137-46.
17. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia. 2001; 44:156-63.
18. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1 c analysis of glucose profiles and HbA1 c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2002; 25:275-8.
19. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet. 2010; 376:124-36.
20. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. Diabetes Obes Metab. 2019; 21:454-66.
21. Sociedade Brasileira de Diabetes. Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes mellitus. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad Editora Científica; 2019. p. 369-73.
22. Sjølie AK, Chaturvedi N.J The retinal renin-angiotensin system: implications for therapy in diabetic retinopathy. Hum Hypertens. 2002;16 Suppl 3:S42-6.
23. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2016; 44:321-34.
24. Bhatnagar A, Ghauri AJ, Hope-Ross M, Lip PL. Diabetic retinopathy in pregnancy. Curr Diabetes Rev. 2009; 5:151-6.
25. Bragge P, Gruen RL, Chau M et al. Screening for presence or absence of diabetic retinopathy: a meta-analysis. Arch Ophthalmol. 2011; 129:435-44.
26. Solomon SD, Chew E, Duh EJ et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017; 40:412-8.
27. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. Ophthalmology. 1991; 98:766-85.
28. Daskivich LP, Vasquez C, Martinez C et al. Implementation and Evaluation of a large-scale teleretinal diabetic retinopathy screening program in the Los Angeles County Department of Health Services. JAMA Intern Med. 2017; 177:642-9.
29. Sim DA, Mitry D, Alexander P et al. The evolution of teleophthalmology programs in the United Kingdom: beyond diabetic retinopathy screening. J Diabetes Sci Technol. 2016; 10:308-17.
30. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G et al. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. Retina. 2012; 32:785-91.
31. Mookiah MRK, Acharya UR, Chua CK et al. Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: A review. Comput Biol Med. 2013; 43:2136-55.
32. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). Retina. 2002; 22:759-67.
33. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. Ophthalmology. 2015; 122:375-81.
34. Virgili G, Menchini F, Casazza G et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2025;1:CD008081.
35. Meier P, Wiedemann P. Vitrectomy for traction macular detachment in diabetic retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1997; 235:569-74.
36. Association AD. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care. 2019; 42(Suppl 1):S124-38.
37. Rodriguez-Fontal M, Kerrison JB et al. Metabolic control and diabetic retinopathy. Curr Diabetes Rev. 2009; 5:3-7.
38. Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. Retina. 2006; 26:S71-S79.
39. Liew G, Mitchell P, Wong TY. Systemic management of diabetic retinopathy. BMJ. 2009; 338:b441.
40. Network DRCR, others. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2008; 115:1447-59.
41. Group DRSR, others. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. Ophthalmology. 1981; 88:583-600.
42. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010; 117:1064-77.
43. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 2015; 372:1193.
44. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2013; 120:2013-22.
45. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014; 121:2247-54.
46. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. Intravitreal bevacizumab for diabetic retinopathy. Curr Diabetes Rev. 2009; 5:39-46.
47. US Food and drug administration. F.D.A. alerts health care professionals of infection risk from repackaged avastin intravitreal injections. Disponível em: https://hartlaw.com/f-d-a-alerts-health-care-professionals-of-infection-risk-from-repackaged-avastin-intravitreal-injections.
48. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT et al. Effect of Initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: A randomized clinical trial. JAMA. 2019; 321:1880-94.
49. Gross JG, Glassman AR, Liu D et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2018; 136:1138-48.

50. Smiddy WE, Feuer W, Irvine WD et al. Vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy: functional outcomes. Ophthalmology. 1995; 102:1688-95.
51. Group DRVSR. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of a randomized trial – Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. Ophthalmology. 1988; 95:1307-20.
52. Group DRVSR. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study Report 5. Arch Ophthalmol. 1990; 108:958.
53. Daily MJ, Gieser RG. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with panretinal cryotherapy. Ophthalmic Surg. 1984; 15:741-45.
54. Benedett R, Olk RJ, Arribas NP et al. Transconjunctival anterior retinal cryotherapy for proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1987; 94:612-19.
55. Hooper P, Boucher MC, Colleaux K et al. Contemporary management of diabetic retinopathy in Canada: from guidelines to algorithm guidance. Ophthalmologica. 2014; 231:2-15.
56. Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic retinopathy. Prim Care. 2015; 42:451-64.
57. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. Ophthalmic Res. 2019; 62:211-7.

66

Doença Renal do Diabetes

João Roberto de Sá • Isabel Cristina Paliares • Tiago Munhoz Vidotto • Erika Bevilaqua Rangel • Sérgio Atala Dib

INTRODUÇÃO

A doença renal do diabetes (DRD) é uma das complicações microvasculares mais frequentes do diabetes melito (DM) tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2), acometendo 20 a 40% dos pacientes. É caracterizada pelo aumento da albuminúria e/ou redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) que geralmente se instala 10 anos após do início do DM1, mas pode ocorrer desde o momento do diagnóstico no DM2.[1]

A DRD foi descrita inicialmente por Kimmelstiel e Wilson como uma doença predominantemente glomerular e caracterizada por aumento da excreção urinária de albumina, anterior à redução da taxa de filtração glomerular (TFG).[2,3] No entanto, estudos recentes demonstram que aproximadamente 20% dos casos apresentam redução da TFG sem elevação da albuminúria.[4-6] Desde então, o termo *doença renal do diabetes* tem sido empregado, em vez de "nefropatia diabética" para se referir a esse espectro ampliado de apresentação clínica.[4]

A elevada prevalência de DM na população contribui para que a DRD seja a principal causa de doença renal crônica (DRC) em pacientes que ingressam em programas de diálise no mundo, e a segunda no Brasil.[4,7,8] Aproximadamente 25 entre 10.000 adultos com diagnóstico de DM evoluem para DRC terminal (DRCT) anualmente.[6] Além disso, a DRD se associa a aumento da mortalidade por todas as causas e, principalmente, mortalidade cardiovascular.[1,4,9]Desta forma, evitar sua progressão é fundamental para reduzir a mortalidade cardiovascular e prevenir a perda de função renal.

HISTÓRIA NATURAL

A história natural clássica da DRD é caracterizada por hiperfiltração glomerular, albuminúria progressiva, queda da TFGe e, finalmente, DRCT (Figura 66.1).[10] Este padrão clássico é mais frequentemente observado no DM1 e pode estar ausente tanto no DM1 como, sobretudo, no DM2. Neste último, sinais de doença renal, como anemia e alterações do metabolismo ósseo, desacompanhados de outras complicações microvasculares, podem ser detectados logo ao diagnóstico, podendo sugerir investigação complementar de outras causas para a lesão renal. Ademais, pode ocorrer a redução da TFGe sem albuminúria no DM1 e no DM2.[3,10]

De forma geral, a microalbuminúria costuma ser a primeira alteração clínica da DRD, e quando não ocorre uma intervenção precoce, a progressão para macroalbuminúria pode ocorrer em aproximadamente 50% dos casos.[10-12] A macroalbuminúria, por sua vez, se associa a um risco dez vezes maior de progressão para DRCT comparada aos pacientes com albuminúria normal.[10-12] Por outro lado, a progressão entre esses estágios de albuminúria não é regra, visto que cerca de 30% dos casos de microalbuminúria podem regredir de forma espontânea ou associada a intervenções terapêuticas.[13,14]

Este modelo de progressão da DRD centrado na albuminúria tem sido questionado nas últimas décadas. Análises longitudinais de pacientes com DM2 do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) e com DM1 do *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) forneceram informações quanto ao curso da albuminúria e a redução da TFGe nesses indivíduos. No UKPDS, dentre os 1.132 pacientes (28,3% da amostra) que desenvolveram redução da TFGe durante o seguimento de 15 anos, 67% apresentavam albuminúria normal, com progressão para microalbuminúria em 16,3% dos casos.[15] No estudo DCCT/EDIC, dentre os 89

indivíduos (6,2% da amostra) que desenvolveram redução da TFGe no seguimento de 19 anos, 23,6% eram normoalbuminúricos.[16,17]

Esses dados sugerem que a DRD é uma entidade heterogênea, que inclui indivíduos com progressão clássica da doença ou apenas com redução isolada da TFGe.[17] Estudos recentes demonstram que esse tipo de apresentação não albuminúrica se relaciona a uma redução menos acentuada da TFGe em comparação à forma albuminúrica, porém ambas se associam a maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE; do inglês, *major adverse cardiovascular events*) quando comparadas aos diabéticos sem alteração da função renal.[7]

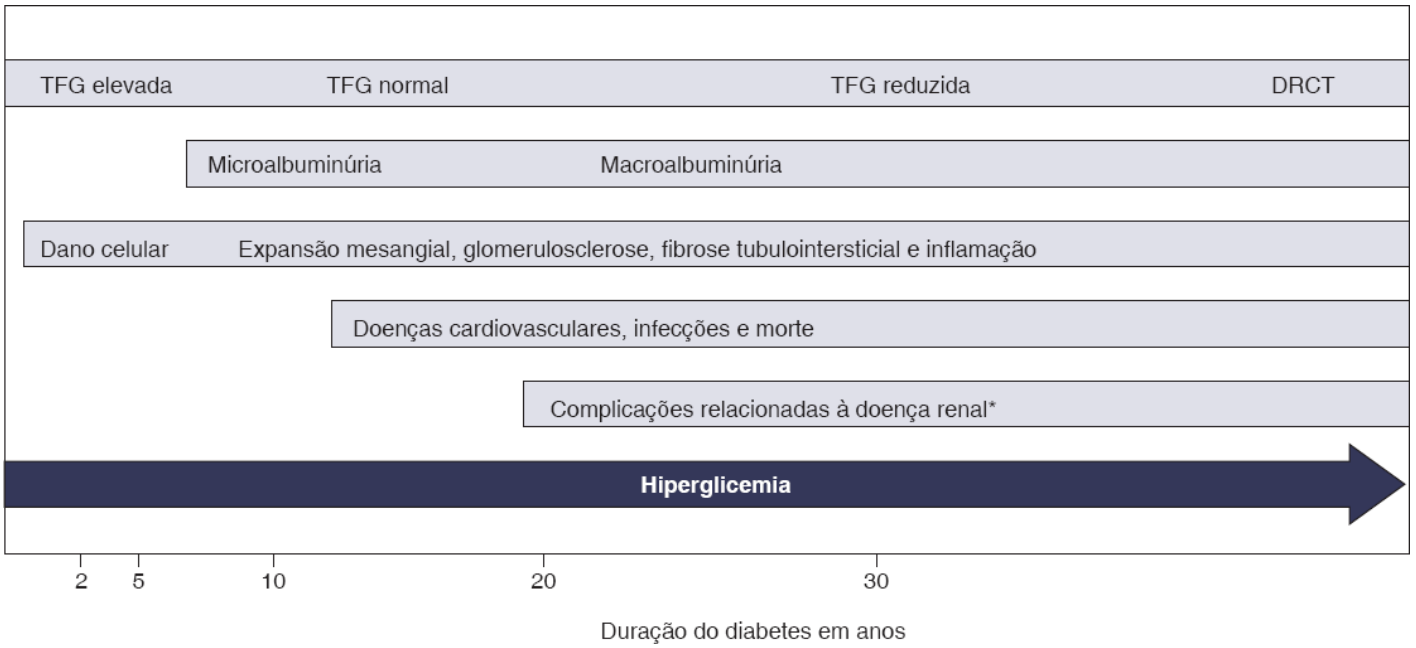


Figura 66.1 História natural clássica da doença renal do diabetes. O eixo horizontal da figura representa a duração do diabetes em anos. *Anemia e alterações do metabolismo mineral e ósseo. TFG: taxa de filtração glomerular; DRCT: doença renal crônica terminal. (Adaptada de Alicic et al., 2017.)[10]

A queda da TFGe, por sua vez, é um processo unidirecional e que, uma vez iniciada, progride, na maioria das vezes, de forma linear até a DRCT, embora em taxas individuais diferentes.[18] De acordo com o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), a progressão rápida da queda da TFG é definida como perda superior a 5 mℓ/min/ano.[19] Na população diabética do estudo da Joslin Clinic, o declínio renal progressivo está presente em cerca de 10, 32 e 50% dos pacientes com normoalbuminúria, microalbuminúria e proteinúria, respectivamente.[18] Ainda é desconhecido se mecanismo inicial envolvido no rápido declínio da TFG afeta glomérulo, túbulo, interstício ou vasos.[20]

FATORES DE RISCO

Nem todos os pacientes com DM apresentam DRD, uma vez que fatores ambientais, genéticos e epigenéticos contribuem para o desenvolvimento da doença. Tais fatores de risco podem ser divididos em fatores de suscetibilidade, de início ou de progressão (Quadro 66.1).[10]

FISIOPATOLOGIA

O evento fisiopatológico que pode levar à DRD e à progressão para DRCT pode ser separado didaticamente em duas fases, uma precoce (na qual predominam as alterações hemodinâmicas e metabólicas) e outra tardia (com predomínio de alterações celulares e remodelação tecidual) (Figura 66.2).[8]

Quadro 66.1 Fatores de risco para doença renal do diabetes (DRD).

Suscetibilidade

- Idade elevada
- Sexo masculino

- Etnia (negros hispânicos, asiáticos, nativos americanos)
- História familiar de DRD
- Hiperglicemia
- Obesidade
- Hipertensão arterial
- Tabagismo
- Alta ingesta proteica

Início

- Fatores genéticos
- Hiperglicemia
- Obesidade
- Lesão renal aguda
- Fármacos nefrotóxicos

Progressão

- Etnia (negros, hispânicos, asiáticos, nativos americanos)
- Hiperglicemia
- Obesidade
- Hipertensão arterial
- Lesão renal aguda
- Fármacos nefrotóxicos
- Tabagismo
- Alta ingesta proteica

Adaptado de Alicic et al., 2017.[10]

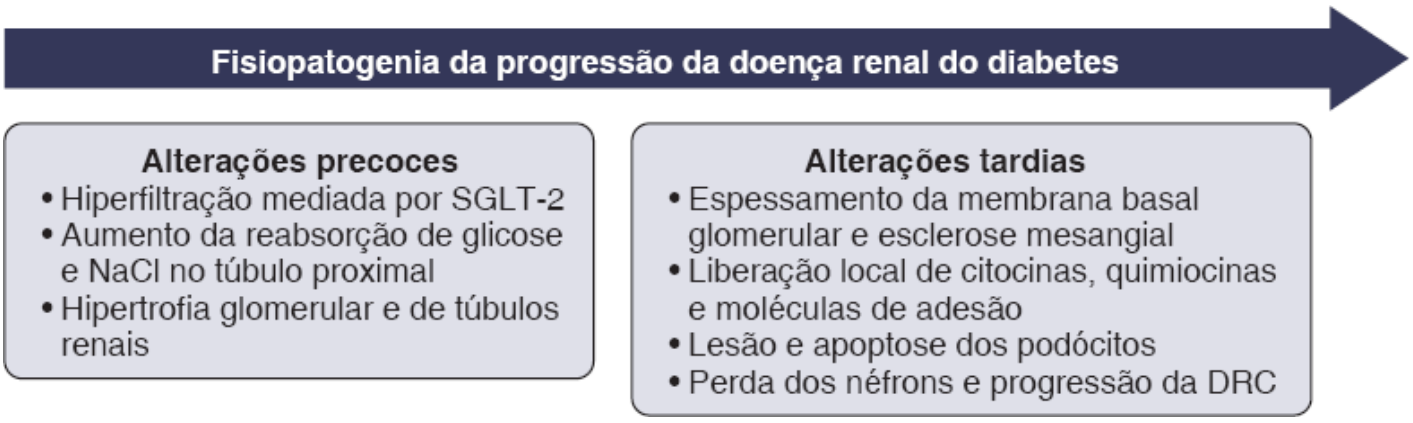


Figura 66.2 Fisiopatogenia da doença renal do diabetes subdividida em alterações precoces (com predomínio dos efeitos hemodinâmicos e metabólicos) e alterações tardias (predomínio de remodelamento celular e tecidual). DRC: doença renal crônica; SGLT-2: transportador de sódio-glicose do tipo 2.(Adaptada de Anders et al., 2018.)[8]

A hiperglicemia apresenta um papel central no desenvolvimento e progressão da DRD. Em uma fase precoce, ela resulta no aumento da filtração glomerular de glicose com consequente aumento da reabsorção tubular, por meio dos cotransportadores de sódio e glicose (SGLT) tipos 1 e 2, localizados no túbulo proximal. Esta recuperação aumentada do sódio, além de aumentar o consumo de oxigênio com isquemia relativa e estresse oxidativo tubulointersticial, também reduz a concentração desse eletrólito no túbulo distal e mácula densa, com alteração do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular, resultando na dilatação da arteríola aferente, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e vasoconstrição da arteríola eferente (Figura 66.3).[8,21]

Este efeito hemodinâmico leva a hipertrofia tubular, bem como hipertensão e hiperfiltração glomerular, contribuindo para a hipertrofia renal, que, eventualmente, em uma fase mais tardia, pode resultar em glomerulosclerose e atrofia tubular.[8,21] A hiperglicemia persistente pode desencadear disfunção do endotélio glomerular com aumento da permeabilidade vascular, espessamento da membrana basal glomerular (MBG), proliferação de células mesangiais, lesão e apoptose dos podócitos, bem como um processo inflamatório com recrutamento de células imunológicas e liberação local de citocinas e quimiocinas, com remodelamento tecidual que contribui para atrofia e fibrose.[8]

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DRD é geralmente realizado pela presença de elevação de albuminúria e/ou redução da TFGe em indivíduos com diabetes na ausência de sinais ou sintomas de outras causas primárias para lesão renal. Dessa forma, a avaliação desses dois parâmetros é fundamental no rastreamento e monitoramento da DRD.[1,4]

As diretrizes atuais recomendam a avaliação anual da excreção urinária de albumina e da TFGe em todos os pacientes com DM. O rastreamento deve ser iniciado desde o diagnóstico do DM2 e após 5 anos do início no DM1. Em situações específicas, como indivíduos com DM1 de difícil controle ou na puberdade, o rastreamento deve ser feito de forma mais precoce.[1,4]

Cálculo da taxa de filtração glomerular estimada

A TFG é estimada a partir da concentração de creatinina sérica por meio de equações ajustadas para a idade, o gênero e a etnia do indivíduo. A equação do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), apesar de ser uma das mais utilizadas, tende a subestimar a TFGe quando esta é superior a 60 mℓ/min/1,73 m^2.[22,23] A equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), vem sendo a mais recomendada, uma vez que apresenta melhor acurácia para o cálculo da TFGe, especialmente dentro da faixa de normalidade.[22,24] Porém, quando aplicada a indivíduos com DM, sua acurácia parece ser menor em comparação aos sem DM, com tendência a subestimar a verdadeira TFGe.[25,26]

A cistatina C sérica é outro marcador endógeno da TFGe com melhor sensibilidade e especificidade do que a creatinina sérica, porém seu emprego na prática diária ainda não está amplamente disponível.[22,27] De acordo com o KDIGO, deve-se considerar solicitar a dosagem de cistatina C quando a TFGe estimada pelo CKD-EPI estiver entre 45 e 60 mℓ/min/1,73 m^2, especialmente quando não houver outras evidências de doença renal.[12]

Avaliação da excreção urinária de albumina

Além de ser um marcador de lesão glomerular, a albuminúria também é um fator preditivo para eventos cardiovasculares, progressão da DRD e mortalidade.[9,13] Deve ser realizada preferencialmente em amostra isolada de urina, devido a maior facilidade de coleta e boa acurácia para o diagnóstico quando comparada à dosagem em urina de 24 horas (Quadro 66.2). Atualmente, o parâmetro mais utilizado é a relação albumina-creatina em amostra urinária isolada.[12,28,29]

O Quadro 66.2 descreve os pontos de corte atualmente adotados para o diagnóstico de DRD com base em valores de albuminúria. A Associação Americana de Diabetes (ADA) atualmente recomenda o uso dos termos "albuminúria normal" e "albuminúria elevada" para valores acima do normal (englobando as categorias de micro e macroalbuminúria anteriormente utilizadas).[1] Já o KDIGO sugere o uso de três faixas de acordo com a relação albumina (em mg)/creatinina (em g): *albuminúria normal*, < 30 mg/g; *albuminúria elevada*, 30 a 300 g/g (correspondente ao previamente denominado microalbuminúria); e *albuminúria muito elevada*, > 300 mg/g (correspondente ao previamente denominado macroalbuminúria).[4,19] Em função da variabilidade diária da excreção urinária de albumina e de fatores que podem elevar o resultado independentemente de dano renal (atividade física, febre, insuficiência cardíaca, hiperglicemia acentuada, menstruação, hipertensão arterial), pacientes com albuminúria elevada devem confirmar a alteração em 2 de 3 medidas coletadas em um intervalo de 3 a 6 meses.[1,4]

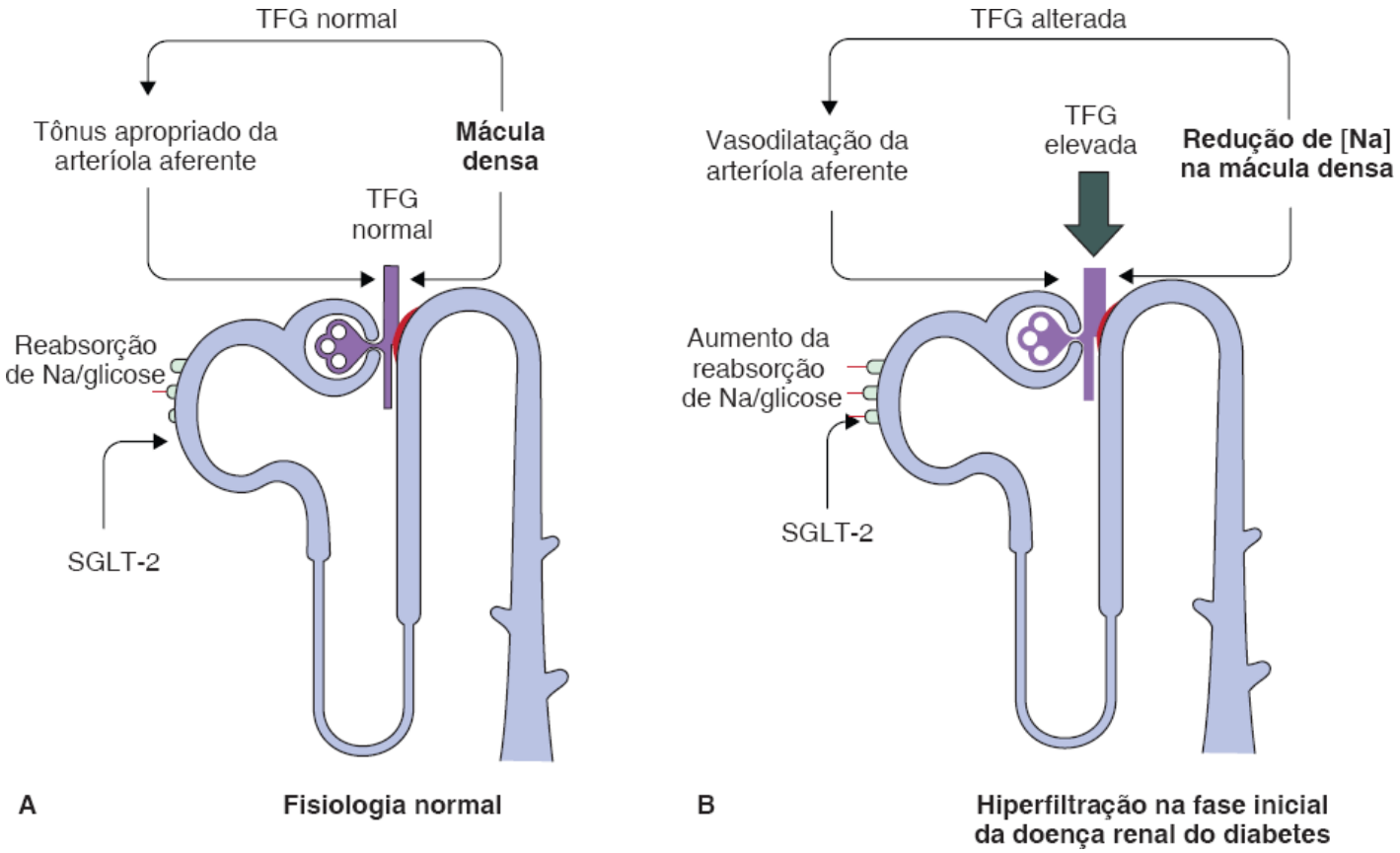


Figura 66.3 Mecanismo de *feedback* tubuloglomerular na fisiologia normal (**A**) e na doença renal do diabetes (**B**). (Adaptada de Cherney et al., 2014.)[21]

Quadro 66.2 Valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico da doença renal do diabetes.

Amostra de urina	Albuminúria elevada
Albuminúria em amostra isolada	≥ 14 mg/ℓ
Albuminúria/creatinúria em amostra isolada	≥ 30 mg/g
Albuminúria em amostra de 24 horas	≥ 30 µg/24 h

Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), 2019.[4]

Na impossibilidade da determinação da excreção urinária de albumina, a detecção de proteína na urinálise qualitativa sugere excreção urinária de albumina elevada, correspondendo, em geral, a um valor de proteínas totais na urina > 500 µg/24 h.[4] Da mesma forma, valores de proteinúria em amostra isolada ≥ 430 mg/ℓ ou em urina de 24 horas > 500 mg correspondem a valores muito elevados de excreção urinária de albumina (macroalbuminúria).[4,28]

CLASSIFICAÇÃO

A classificação da DRC leva em consideração os níveis da TFGe (graus 1 a 5) e os valores de albuminúria (A1-A3). Existe a possibilidade de diferentes combinações dessas variáveis, que podem ter impacto no manejo e no prognóstico do paciente, conforme proposto pelo KDIGO (Figura 66.4).[12,30] Independentemente do estágio de TFGe, o grau de albuminúria se associa com o risco de doença cardiovascular (DCV), progressão da DRC e mortalidade aumentada.[1]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A prevalência de portadores de DM com disfunção renal por outras etiologias é elevada, variando de 3 a 82%, com valor preditivo positivo de 37% em estudo de biopsia.[31] As situações mostradas no Quadro 66.3 sugerem outras causas de nefropatia, nas quais a biopsia renal deve ser considerada, por ser o exame definitivo para determinar a etiologia da doença.[4]

TRATAMENTO

O alvo do tratamento da DRD deve objetivar o controle de todos os fatores de risco modificáveis associados à progressão da doença.

Orientação dietética

Aos pacientes com excreção urinária de albumina elevada e redução progressiva da TFGe, recomenda-se restrição da ingestão proteica (0,8 g/kg/dia), adequação do controle glicêmico e pressórico, além do emprego de bloqueadores do SRAA.[4] Uma metanálise recente demonstrou benefício da restrição proteica no tocante à melhora da TFGe e à proteinúria em indivíduos com DRD.[32] Já um consumo superior a 1,3 g/kg/dia deve ser evitado, uma vez que se associa ao aumento da albuminúria, da redução da TFGe e da mortalidade por DCV.[1,33]

				Categorias de albuminúria/creatinúria		
				A1	A2	A3
				Normal	Elevada	Muito elevada
				< 30 mg/g	30 a 300 mg/g	> 300 mg/g
Categorias da TFG (mℓ/min/1,73 m²)	G1	Normal ou elevada	≥ 90			
	G2	Levemente reduzida	60 a 89			
	G3a	Redução moderada da TFG	45 a 59			
	G3b	Redução marcada da TFG	30 a 44			
	G4	Redução grave da TFG	15 a 29			
	G5	Insuficiência renal	< 15			

Figura 66.4 Prognóstico da doença renal crônica de acordo com as categorias de taxa de filtração glomerular (TFG) e albuminúria propostas pelo KDIGO, 2012. Definição dos riscos de acordo com as cores. *Azul*: baixo risco (na ausência de outros marcadores de doença renal); *amarelo*: risco moderadamente elevado; *laranja*: alto risco; *vermelho*: risco muito alto.

Quadro 66.3 Diagnóstico diferencial da doença renal do diabetes (DRD). Situações em que se deve realizar uma avaliação etiológica da DRD mais detalhada.

- Surgimento de proteinúria em pacientes com diagnóstico de DM há < 5 anos, especialmente se DM tipo 1
- Ausência de retinopatia ou neuropatia associada à doença renal no indivíduo com DM tipo 1
- Proteinúria de início abrupto e rapidamente progressiva
- Sedimento urinário ativo: cilindros hemáticos e/ou leucocitários, acantócitos, hemácias dismórficas
- Manifestações clínicas de outra doença sistêmica
- Redução da TFG superior a 30% após o início de IECA ou BRA (sugestivo de estenose da artéria renal)

DM: diabetes melito; TFG: taxa de filtração glomerular; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador de receptores de angiotensina.

A redução da ingestão de sódio (< 1.500 µg/dia), como proposto pelo estudo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), deve ser considerada em indivíduos com DM e hipertensão, devido ao potencial benefício para o controle pressórico e redução do risco cardiovascular.[34,35] Essa dieta não é recomendada para pacientes em programa de diálise com necessidade de controle dos níveis séricos de potássio. Além disso, nessa fase da doença, geralmente recomenda-se uma ingestão proteica mais elevada, pois a desnutrição é um grande problema associado à diálise.[1,36]

O emprego de suplementos como ácidos graxos poli-insaturados, vitamina C, zinco e magnésio ainda não é recomendado para o tratamento da DRD, devido a evidências insuficientes até o momento.[37-40]

Controle glicêmico

A eficácia do controle glicêmico intensivo na redução da ocorrência de microalbuminúria e progressão para macroalbuminúria já foi demonstrada em diversos estudos em portadores de DM1 ou DM2.[41-48] Além disso, o tratamento glicêmico intensivo precoce parece ser determinante na prevenção e evolução da DRD.[1]

Em pacientes com DM1, o estudo DCCT demonstrou que o grupo submetido ao tratamento glicêmico intensivo apresentou redução da incidência de microalbuminúria e de progressão à macroalbuminúria. Este efeito, por sua vez, persistiu no estudo de seguimento (DCCT/EDIC) com redução também da queda da TFGe.[41]

O UKPDS realizado em portadores de DM2 recém-diagnosticados mostrou a diminuição da microalbuminúria, porém sem reduzir de forma significativa o número de pacientes em diálise e transplante renal.[43] Posteriormente, outros trabalhos foram realizados em indivíduos com maior tempo de diagnóstico de DM2, como o *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)[44] e o *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE).[45] Estes trabalhos observaram redução na incidência de microalbuminúria e macroalbuminúria no grupo sob tratamento intensivo. No seguimento dos pacientes do ADVANCE, aqueles tratados com controle glicêmico intensivo apresentaram redução do risco de progressão para DRCT.[46]

Também já foi demonstrado no ACCORD que o controle glicêmico intensivo em fase avançada da doença renal pode resultar em aumento de eventos adversos como hipoglicemia e mortalidade, com pouco ou nenhum benefício na evolução da doença renal.[49]

Desta forma, as atuais diretrizes recomendam um alvo de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) inferior a 7,0% para prevenir ou retardar a progressão de complicações microvasculares do diabetes, como a nefropatia. Contudo, faz-se importante a individualização dos alvos glicêmicos para populações específicas como os pacientes com DRC, que podem ter alvos de HbA_{1c} menos rigorosos.[1,4,30]

Nos últimos anos, com o advento de novos medicamentos como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT-2) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), iniciou-se uma nova era no tratamento de DM, que, além de permitir a obtenção de metas glicêmicas mais agressivas sem aumentar o risco de hipoglicemia, também apresenta benefícios quanto a redução de eventos cardiovasculares, progressão da doença renal e mortalidade em pacientes com DM2.[50-56]

Estudos randomizados e controlados por placebo em pacientes com DM2 utilizando diferentes iSGLT-2 têm apresentado resultados positivos quanto à progressão da doença renal (Quadro 66.4).[51-53] Tais medicamentos inibem a reabsorção de glicose e sódio no túbulo proximal renal, promovendo glicosúria, diurese osmótica e natriurese, o que favorece a perda de peso e o controle pressórico. Além disso, com o bloqueio da reabsorção de sódio, ocorre aumento desse eletrólito na mácula densa, restaurando o *feedback* tubuloglomerular com a vasoconstrição da arteríola aferente, redução da pressão intraglomerular, da albuminúria e da perda de TFGe.[21]

Recentemente, foi publicado o estudo *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy* (CREDENCE), que avaliou pacientes com DM2 com DRC macroalbuminúrica (excreção urinária de albumina = 300 a 5.000 mg/g) que receberam canaglifozina 100 mg *versus* placebo. Durante o seguimento de 2,6 anos de 4.401 pacientes com DM2 com TFGe de 30 a 90 mℓ/min/1,73 m^2 (média de 56 mℓ/min/1,73 m^2), foi possível observar diminuição do risco relativo do desfecho primário em 30% (composto por DRCT, duplicação dos níveis séricos de creatinina, morte por doença renal ou por evento cardiovascular) e redução de doença renal terminal em 32%. Além disso, ocorreu redução do risco de mortalidade por DCV em 22% e por todas as causas em 19%.[54]

Quadro 66.4 Estudos com os iSGLT-2 e o desfecho renal.

Estudo	Participantes com TFG < 60 mℓ/min/1,73 m^2	Redução do desfecho renal composto	Redução da progressão para macroalbuminúria	Redução do risco de dobrar a creatinina sérica e TFG≤ 45 mℓ/min/1,73 m^2	Redução da terapia de substituição renal
EMPA-REG (n = 7.020)	26%	39%	38%	44%	55%
CANVAS (n = 10.142)	20%	40%	27%	Não avaliado	Não avaliado
DECLARE (n = 17.160)	7%	24%	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado

Diante desses achados positivos com o uso dos iSGLT-2 em indivíduos com DM2 com ou sem doença renal estabelecida, novos estudos estão em andamento para avaliar o potencial benefício quanto aos desfechos cardiorrenais em pacientes com DRC diabéticos ou não (DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY).[55,56]

Os análogos de GLP-1 também apresentam potencial benefício renal. No estudo *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* (LEADER) ocorreu redução do desfecho renal composto (incidência de macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica, DRCT ou morte por doença renal) em 22% quando avaliou o grupo que recebeu liraglutida *versus* placebo.[57] Outro estudo que avaliou o efeito dos análogos de GLP-1, o *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6), também evidenciou redução em 36% do desfecho renal composto (macroalbuminúria persistente, duplicação da creatinina sérica em indivíduos com TFG < 45 mℓ/min/1,73 m^2 ou necessidade de diálise).[58]Em ambos, o benefício renal foi representado principalmente pela redução da macroalbuminúria, com resultados modestos sobre progressão de queda na TFGe.

Frente aos resultados promissores desses estudos envolvendo os análogos de GLP-1 e iSGLT-2 em relação ao tratamento da DRD quanto a segurança e benefício renal, abre-se a perspectiva para que mesmo os pacientes com doença renal avançada possam ser tratados de forma mais agressiva quanto ao controle glicêmico.

■ *Uso dos anti-hiperglicemiantes na DRC*

O rim, juntamente com o fígado, é o principal local de metabolização e excreção dos medicamentos anti-hiperglicemiantes. Dessa forma, a redução da TFGe pode resultar no acúmulo de certos medicamentos ou de seus metabólicos, com elevação do risco de hipoglicemia. Além disso, o comprometimento renal, *per se*, é um fator de risco para hipoglicemia, uma vez que o rim contribui para aproximadamente 30% da produção endógena de glicose.[17] Assim, a função renal deve ser avaliada com cautela para definir a necessidade de ajuste de dose ou mesmo suspensão dos fármacos utilizados para o tratamento da hiperglicemia (Quadro 66.5).

Metformina. Este fármaco não é metabolizado e, portanto, é excretado de forma inalterada pelos rins. Sua concentração plasmática se eleva em pacientes com dano renal, e assim, é contraindicada se TFGe < 30 mℓ/min/1,73 m^2. Além disso, a metformina deve ser utilizada com dose reduzida (máximo de 1 g/dia) e não iniciada se TFGe < 45 mℓ/min/1,73 m^2. Seu uso deve ser descontinuado em condições de risco para acidose láctica (sepse, hipotensão, hipoxia, cirurgias) ou se existir risco de lesão renal aguda (uso de contraste iodado em paciente com TFGe < 60 mℓ/min/1,73 m^2).[4,17,22,59]

Glitazonas. A pioglitazona é metabolizada completamente pelo fígado e, portanto, não é necessário o ajuste da dose na doença renal. No entanto, seu uso é limitado pelos potenciais efeitos colaterais, como anemia, retenção hídrica, aumento de risco de fraturas e insuficiência cardíaca.[4,17,22]

Sulfonilureias. Em estágios avançados da doença renal, dependendo da via de metabolização e eliminação do fármaco, pode ocorrer aumento do risco de hipoglicemia. A glibenclamida é convertida no fígado em metabólitos ativos de excreção

renal e, assim, é contraindicada se TFGe < 60 mℓ/min/1,73 m^2. Pelo mesmo motivo, a glimepirida deve ser utilizada em dose reduzida (1 µg/dia) se TFGe < 60 mℓ/min/1,73 m^2. Por outro lado, a glipizida e a gliclazida são as sulfonilureias de escolha para o uso em DRD, uma vez que são metabolizadas pelo fígado e excretadas na urina como metabólitos inativos, sem necessidade de ajuste da dose, apesar do limitado número de estudos em DRCT.[17,60]

Quadro 66.5 Recomendações para o uso de hiperglicemiantes na doença renal crônica.

Classe	Medicamento	Ajuste da dose conforme a TFG (mℓ/min/1,73 m^2)
Biguanidas	Metformina	Sem necessidade de ajuste da dose se TFG > 45 Reduzir dose em 50% ou não iniciar se TFG = 30 a 45 Contraindicada se TFG < 30
Sulfonilureias	Glibenclamida	Contraindicada se TFG < 60
	Gliclazida	Sem necessidade de ajuste da dose
	Glipizida	Sem necessidade de ajuste da dose
	Glimepirida	Sem necessidade de ajuste da dose
Glitazonas	Pioglitazona	Sem necessidade de ajuste da dose
Glinidas	Repaglinida	Uso em dose reduzida (0,5 mg/refeição) se TFG < 30
	Nateglinida	Uso em dose reduzida (60 mg/refeição) se TFG = 30 a 59
Inibidores de α-glicosidase	Acarbose	Contraindicada se TFG < 30
Inibidores da DPP-4	Sitagliptina	100 mg/dia se TFG > 50 50 mg/dia se TFG = 30 a 50 25 mg/dia se TFG < 30
	Saxagliptina	5 mg/dia se TFG > 50 2,5 mg/dia se TFG ≤ 50
	Vildagliptina	50 mg, 2 vezes/dia, se TFG > 50 50 mg/dia se TFG ≤ 50
	Alogliptina	25 mg/dia se TFG > 60 12,5 mg/dia se TFG = 30 a 60 6,25 mg/dia se TFG < 30
	Linagliptina	Sem necessidade de ajuste da dose
Análogos de GLP-1	Exenatida	Uso não recomendado se TFG < 30
	Lixisenatida	Uso não recomendado se TFG < 30
	Liraglutida	Uso não recomendado se TFG < 15
	Semaglutida	Uso não recomendado se TFG < 15

	Dulaglutida	Uso não recomendado se TFG < 15
Inibidores do SGLT-2	Empagliflozina	Contraindicada se TFG < 30
	Canagliflozina	Uso de dose máxima de 100 mg/dia se TFG = 45 a 60 Contraindicada se TFG < 45
	Dapagliflozina	Contraindicada se TFG < 45

Acarbose. Este inibidor de alfaglicosidase intestinal é metabolizado por bactérias intestinais com a produção de diversos metabólitos que podem ter atividade biológica. Seu uso deve ser evitado se TFGe < 30 mℓ/min/1,73 m^2, pois, em estágios mais avançados, o acúmulo desses metabólitos pode ser deletério para o fígado.[17,60]

Glinidas. A repaglinida é metabolizada principalmente no fígado, podendo ser utilizada em doses reduzidas (0,5 mg/refeição) se TFGe < 30 mℓ/min/1,73 m^2. A nateglinida, por ter metabolização hepática, com a formação de metabólitos ativos excretados pelo rim, tem seu uso contraindicado na DRCT e deve ser utilizada com cautela se TFGe < 60 mℓ/min/1,73 m^2.[17,60,61]

Inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Todos os representantes desta classe são excretados predominantemente pelo rim, com exceção da linagliptina, que apresenta pouca eliminação renal (aproximadamente 5% são encontrados na urina). Desta forma, as doses da sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e alogliptina devem ser ajustadas de acordo com a TFGe, sendo a linagliptina a única que não necessita de ajuste de dose.[17,59-61]

Análogos de GLP-1. Os análogos de GLP-1 são metabolizados por endopeptidases, mas a experiência em pacientes com doença renal avançada ainda é limitada. Dessa forma, exenatida e lixisenatida devem ser evitadas se TFGe < 30 mℓ/min/1,73 m^2, enquanto liraglutida, semaglutida e dulaglutida podem ser empregadas em pacientes com TFGe ≥ 15 mℓ/min/1,73 m^2.[17,59,61]

Inibidores de SGLT-2. Esta classe de medicação depende da habilidade renal de filtrar a glicose, tendo eficácia limitada no controle glicêmico diante de TFGe < 45 mℓ/min/1,73 m^2. Entretanto, como os benefícios renais e cardiovasculares são observados em indivíduos com TFGe inferiores, a recomendação quanto ao seu uso está sendo revista, com trabalhos mesmo em indivíduos sem DM. Atualmente, a empagliflozina é contraindicada em pacientes com TFGe < 30 mℓ/min/1,73 m^2, enquanto a canagliflozina e a dapagliflozina permanecem contraindicadas se TFG < 45 mℓ/min/1,73 m^2.[4,62-64] Em pacientes com DM2 e DRD, deve-se considerar o uso de um inibidor de SGLT-2 na presença de TFGe ≥ 30 mℓ/min/1,73 m^2 e excreção urinária de albumina ≥ 30 mg/g, sobretudo naqueles com albuminúria ≥ 300 mg/g, visando reduzir o risco de progressão da DRC, o risco de eventos cardiovasculares ou ambos.[1]

Insulinas. Tanto as insulinas humanas quanto os análogos devem ser utilizados com cautela, pois a maioria dos pacientes com DRC apresenta risco aumentado de hipoglicemia por redução da neoglicogênese e da excreção renal desses medicamentos, ocorrendo inclusive casos de parada da necessidade do uso de insulina ou antidiabéticos orais, quadro referenciado como *burn-out diabetes*.[65] Em geral, a necessidade diária de insulina é reduzida em 25% quando TFGe < 50 mℓ/min/1,73 m^2 e em 50% quando TFGe < 10 mℓ/min/1,73 m^2. Em alguns casos, porém, pode ocorrer o aumento da dose de insulina devido à resistência insulínica resultante do processo inflamatório e uremia.[65] Apesar de poucos trabalhos na literatura, principalmente a longo prazo, os análogos de insulina podem apresentar potencial benefício quanto à redução de hipoglicemia noturna e hiperglicemia pós-prandial (insulinas ultrarrápidas) em pacientes com DRC avançada.

Controle pressórico e bloqueio do SRAA

A hipertensão arterial sistêmica é um fator de risco para o desenvolvimento e a progressão de DRD, retinopatia e eventos cardiovasculares, sendo crucial seu controle, independentemente do agente utilizado.[1,66,67]

O Eighth Joint National Committee (JNC-8) e o último consenso da ADA preconizam um alvo de pressão arterial (PA) < 140/90 mmHg para pacientes com DM ou com DRC, objetivando a redução de mortalidade por DCV e da progressão da DRC.[1,68] Um controle pressórico mais intensivo (< 130/80 mmHg) pode ser considerado em situações especiais, como os indivíduos com DRC macroalbuminúricos.[1] Por sua vez, a diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda um alvo de PA ≤ 140/80 mmHg e sugere considerar PA sistólica ≤ 130 mmHg em pacientes jovens ou com risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC).[4]

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) são os fármacos de primeira escolha para indivíduos com DM, hipertensão arterial sistêmica e doença renal estabelecida

(TFGe ≤ 60 mℓ/min/1,73 m^2 e excreção urinária de albumina ≥ 30 mg/g), devido aos seus efeitos renoprotetores. Além disso, seu uso é recomendado para todos pacientes com persistente elevação de albuminúria, independentemente do valor de PA.[1,4,69-72] Por outro lado, seu uso não é indicado para a prevenção primária da DRC em pacientes com DM que apresentam PA normal.[72-74]

O uso do duplo bloqueio do SRAA não é recomendado na DRD, uma vez que não há benefício no desfecho cardiovascular ou renal, além do maior risco de hipercalemia e/ou lesão renal aguda.[75,76] Da mesma maneira, a combinação de IECA ou BRA com antagonistas do receptor de mineralocorticoide ou inibidor direto da renina pode se associar à redução de albuminúria e possível benefício cardiovascular, porém com maior risco de eventos adversos. Portanto, tal combinação não é recomendada.[77-79]

Tratamento da dislipidemia

A redução dos níveis séricos lipídicos com o uso de estatinas em paciente com DM e DRC não dialítica se associa com a redução dos eventos cardiovasculares, porém sem benefício na mortalidade.[80-82] Por outro lado, o uso de estatinas em pacientes dialíticos não demonstrou redução dos eventos cardiovasculares e/ou mortalidade.[83-85] Esses dados sugerem que o benefício do uso das estatinas ocorre quando iniciadas em uma fase anterior à perda da função renal.[86]

Até o momento, não existem dados na literatura que reforcem a necessidade da suspensão de estatinas nos pacientes que já estiverem em uso antes do início da diálise, sendo assim sugerida a manutenção da medicação nessa situação. Esta mesma conduta se aplica aos pacientes previamente submetidos a transplante renal.[4,87]

Segundo as recomendações da ADA, todo diabético com idade superior a 40 anos deve receber estatina para prevenção primária, e é necessário considerar o uso em indivíduos com idade entre 20 e 39 anos se estes apresentarem um fator de risco cardiovascular adicional.[1]Tais recomendações são para todos os pacientes com DM, independentemente da presença ou não de DRC. Por outro lado, em indivíduos com DRC, os fibratos devem ser usados somente diante de níveis de triglicerídeos acima de 1.000 mg/dℓ, para reduzir o risco de pancreatite aguda, uma vez que seu uso não apresenta benefício inequívoco sobre os desfechos renais e na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.[4]

O ajuste da dose das estatinas e dos fibratos em pacientes com DRC deve ser feito de acordo com a TFG.[4]

Encaminhamento ao nefrologista

O encaminhamento ao nefrologista deve ser considerado nas seguintes situações:[1]

- Etiologia incerta da doença renal
- Dificuldade do manejo de complicações associadas a doença renal: anemia, hiperparatireoidismo secundário, doença óssea metabólica, hipertensão arterial sistêmica resistente ou distúrbios eletrolíticos
- Diante de TFGe < 30 mℓ/min/1,73 m^2 para avaliar a necessidade de terapia de substituição renal.

Terapia de substituição renal

A terapia de substituição renal consiste em hemodiálise, diálise peritoneal, transplante renal ou transplante duplo rim-pâncreas em pacientes com DM1 ou insulinodependentes.

A sobrevida dos pacientes diabéticos em programa de hemodiálise é menor que a de indivíduos com outras etiologias de doença renal.[88] Pacientes submetidos a transplante renal (com doador vivo ou doador falecido) e o transplante duplo pâncreas-rim estão associados a maior sobrevida em comparação àqueles submetidos à hemodiálise.[89] Portanto, sugerimos, sempre que possível, que o paciente com DRCT seja submetido ao transplante renal, preferencialmente com doador vivo, em detrimento da hemodiálise.

Resumo

A doença renal do diabetes (DRD) é uma das mais frequentes complicações microvasculares do diabetes melito (DM), acometendo entre 25 e 40% dos pacientes, e geralmente começa a se manifestar após 5 a 10 anos do início da doença. A elevada prevalência do DM na população contribui para que a DRD seja a principal causa de doença renal crônica no mundo, responsável por aproximadamente metade dos casos de falência renal nos países desenvolvidos. Tipicamente, a doença se manifesta inicialmente como aumento persistente da excreção urinária de albumina que, na ausência de tratamento, tende a se exacerbar e a evoluir com redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG). No entanto,

particularmente no DM tipo 2, a queda da TFG pode anteceder o aumento da excreção urinária de albumina. O principal fator de risco para o surgimento da DRD é o controle glicêmico inadequado, mas fatores ambientais adicionais (sobretudo, hipertensão) e fatores genéticos também desempenham um papel importante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes 2020. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl 1): S135-S151.
2. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. Am J Pathol. 1936; 12:83-98.
3. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB et al. Williams textbook of endocrinology. 14th ed. Filadélfia: Elsevier; 2020.
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad Editora Científica; 2019.
5. Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. JAMA. 2011; 305:2532-9.
6. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG et al. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND study. Cardiorenal Med. 2012; 2:1-10.
7. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A et al. Risk of rapid kidney function decline, all-cause mortality, and major cardiovascular events in nonalbuminuric chronic kidney disease in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2020; 43:122-9.
8. Anders HJ, Huber TB, Isermann B et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2018; 14:361-77.
9. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2000;160:1093-100.
10. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12:2032-45.
11. Berhane AM, Weil EJ, Knowler W et al. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate as predictors of diabetic end-stage renal disease and death. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6:2444-51.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013; (Suppl 3):1-150.
13. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. Health Technol Assess. 2005; 9:iii-vi, xiii-163.
14. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348:2285-93.
15. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI et al., UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes. 2006; 55:1832-9.
16. Molitch ME, Steffes M, Sun W et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2010; 33:1536-43.
17. Pugliese G, Penno G, Natali A et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". J Nephrol. 2020; 33:9-35.
18. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015; 38:954-62.
19. KDIGO. Definition, identification, and prediction of CDK progression. Kidney Int. 2013; (Suppl 3):63-72.
20. Krolewski AS, Skupien J, Rossing P et al. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. Kidney Int. 2017; 91:1300-11.
21. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation. 2014; 129:587-97.
22. Coelli S, Leitão CB, Zelmanovitz T et al. Doença renal do Diabetes. In:Vilar L (Editor). Endocrinologia Clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. pp. 745-53.
23. Soares AA, Eyff TF, Campani RB et al. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. Clin Chem Lab Med. 2009; 47:1023-32.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150:604-12.
25. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with type 2 diabetes when compared with healthy individuals. Diabet Med. 2011; 28:90-5.
26. Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34:2353-5.
27. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2014; 63(2 Suppl 2):S39-62.
28. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005; 28:164-76.
29. Wu HY, Peng YS, Chiang CK et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2014; 174:1108-15.
30. KDIGO. Clinical practice guideline on diabetes mangement in chronic kidney disease. 2019.

31. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32:97-110.
32. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ Open. 2013; 3 e002934.
33. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al.; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and bloodpressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med. 1994; 330:877-84.
34. Mills KT, Chen J, Yang W et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. JAMA. 2016; 315:2200-10.
35. de Paula TP, Steemburgo T, de Almeida JC et al. The role of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet food groups in blood pressure in type 2 diabetes. Br J Nutr. 2012; 108:155-62.
36. Murray DP, Young L, Waller J et al. Is dietary protein intake predictive of 1-year mortality in dialysis patients? Am J Med Sci. 2018; 356:234-43.
37. Shimizu H, Ohtani K, Tanaka Y et al. Long-term effect of eicosapentaenoic acid ethyl (EPA-E) on albuminuria of non-insulin dependent diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28:35-40.
38. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S et al. Long-term effects of linoleic-acid-enriched diet on albuminuria and lipid levels in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with elevated urinary albumina excretion. Diabetologia. 1992; 35:165-72.
39. Gaede P, Poulsen HE, Parving HH et al. Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in type 2 diabetic patients. Diabet Med. 2001; 18:756-60.
40. Farvid MS, Jalali M, Siassi F et al. Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005; 28:2458-64.
41. DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:793-800.
42. de Boer IH, Sun W, Cleary PA et al. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2011; 365:2366-76.
43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complicationsin patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352:837-53.
44. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. Lancet. 2010; 376:419-30.
45. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:2560-72.
46. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care. 2016; 39:694-700.
47. Agrawal L, Azad N, Bahn GD et al.; VADT Study Group. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetologia. 2018; 61:295-9.
48. MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. World J Diabetes. 2017; 8:172-86.
49. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M et al. ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 2015; 87:649-59.
50. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant. 2019; 34:208-30.
51. Zinman B, Wanner C, Lachin J et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:2117-212.
52. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:644-57.
53. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 380:347-57.
54. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. Am J Nephrol. 2017; 46:462-72.
55. A study to evaluate the effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with chronic kidney disease (DAPA-CKD). Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150. Acesso em: 21/02/2020.
56. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110. Acesso em: 18/02/2020.
57. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-22.
58. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:1834-44.
59. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018, Diabetes Care. 2018; 41:S73-S85.
60. Posicionamento Oficial Tripartite. Prevenção, diagnóstico e conduta terapêutica na doença renal do diabetes. SBD, SBEM e SBN. 2016.
61. Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. Clin Diabetes Endocrinol. 2015; 1:2.
62. Empaglifozina [Bula]. Acesso em: 27/02/2020.
63. Canaglifozina [Bula]. Acesso em: 27/02/2020.

64. Dapaglifozina [Bula]. Acesso em: 27/02/2020.
65. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. Nat Rev Nephrol. 2015; 11:302-13.
66. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV et al. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10:2159-69.
67. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering intype 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. JAMA. 2015; 313:603-15.
68. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based line for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311:507-20.
69. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001; 345:861-9.
70. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD; The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1993; 329:1456-62.
71. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345:851-60.
72. Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2009; 361:40-51.
73. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. Diabetes 2013; 62:3224-31.
74. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2016; 352-438.
75. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358:1547-559.
76. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013; 369:1892-903.
77. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314:884-94.
78. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015; 386:2059-68.
79. Filippatos G, Anker SD, Bohm M et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. Eur Heart J. 2016; 37:2105-14.
80. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012; 60:850-86.
81. Slinin Y, Ishani A, Rector T et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. Am J Kidney Dis. 2012; 60:747-69.
82. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005; 352:1425-35.
83. Wanner C, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005; 353:238-48.
84. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009; 360:1395-407.
85. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo- controlled trial. Lancet. 2011; 377:2181-92.
86. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A et al. Statins and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. The AURORA results suggest the need for earlier intervention. Curr Vasc Pharmacol. 2009; 7:264-6.
87. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice: position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. Diabetol Metab Syndr. 2014; 6:58.
88. Locatelli F, PozzoniP, Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 25-9.
89. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT et al. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. Ann Surg. 2009; 250:618-30.

67

Neuropatia Diabética | Classificação, Diagnóstico e Tratamento

Hermelinda Cordeiro Pedrosa • Andrew J. M. Boulton • Rodica Pop-Busui •
Lucianne Righeti Monteiro Tannus • Cejana Hamu Sousa de Aguiar

INTRODUÇÃO

As neuropatias diabéticas (ND) são as complicações crônicas mais prevalentes do diabetes melito (DM) e constituem um grupo de distúrbios heterogêneos que afeta partes diferentes do sistema nervoso. De um modo simples, ND são definidas como "presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos periféricos em indivíduos com DM, após a exclusão de outras causas". O diagnóstico requer "avaliação clínica cuidadosa, pois a ausência de sintomas não afasta a presença de neuropatia."[1-3] O diagnóstico precoce das ND é importante, diante do cenário epidêmico crescente e global do DM, cujo aumento de prevalência está estimado em 51% até 2045, de acordo com a International Diabetes Federation (IDF Atlas).[4] Isso implicará um aumento de todas as complicações micro e macrovasculares. Caracteristicamente, a neuropatia periférica instala-se a partir de lesão neural em nervos longos que fazem a inervação dos dedos dos pés e progride de forma proximal.[1,2] O Consenso de Toronto definiu a ND típica como distúrbio sensitivo-motor, simétrico e dependente do comprimento, decorrente de alterações metabólicas e microvasculares resultantes de exposição à hiperglicemia de longa duração e de distúrbios metabólicos.[5]

Ambos os tipos de DM (tipo 1 [DM1] e tipo 2 [DM2]) são afetados, com comprometimento de 50% dos pacientes com DM2 ao longo da vida.[2,3,5-7]

Indivíduos com pré-DM (glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose) podem desenvolver neuropatias semelhantes às ND.[8-11] Dados recentes consolidam a necessidade de se investigar neuropatia, mesmo sem o diagnóstico de DM, no caso de sobrepeso e obesidade, condições presentes na síndrome metabólica (SM),[12] a qual também se associa a neuropatia.[8,13,14]

Dentre as várias formas de neuropatia diabética, a polineuropatia distal simétrica (PNDS) e as neuropatias autonômicas diabéticas (NAD),[2,6,15-17] particularmente a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC),[16] são as mais estudadas.[2,3] As formas menos frequentes compreendem as denominadas atípicas e reversíveis.[2,6] PNDS é a mais comum dentre as ND, presente em 75 a 90% dos casos, também denominada polineuropatia sensitivo-motora crônica,[1-3] e por esse motivo atribui-se à PNDS a expressão de polineuropatia diabética (PND) ou neuropatia diabética periférica.[2,5-7] Seguem-se a polineuropatia diabética dolorosa (PNDD),[18] observada em 16 a 34% dos casos, com média de 25%;[18-22] e as NAD,[6,15] as quais resultam em comprometimento cardiovascular, gastrintestinal, geniturinário, retiniano, hipoglicemia não percebida, alterações na sudorese e em membros inferiores.[2,6,15,16]

Convém ressaltar que a prevalência das formas mais frequentes de PNDS (PND, PNDD) e NAD varia conforme os critérios diagnósticos que utilizam ferramentas para detectar alterações em fibras finas e grossas[2,5,6] e a origem das amostras, se em hospitais/centros clínicos[18] ou em comunidades[18,21-23] – estas menos passíveis de viés.[2,23] No DM1, a média em centros clínicos é 25%; dados de estudos na comunidade são mais restritos, pela dificuldade de amostras. Para

DM2, os números correspondentes encontrados são 28,8% (7,6 a 68%) e 24,1% (13,1 a 45%), respectivamente.[24] Em estudos populacionais europeus[17-19,23] e dados de outras revisões,[20-22] a prevalência varia entre 21 e 29%, mas chegou a 51% no estudo norte-americano BARI 2D.[25]

Os mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na PND são complexos e compreendem a toxicidade da hiperglicemia e seus desdobramentos metabólicos intracelulares em ambos os tipos de DM (mais importante no DM1) que, em conjunto com a resistência à insulina (RI) e dislipidemia (DM2), por meio da oxidação lipídica, intensificam processos inflamatórios. O estresse oxidativo intracelular resulta em disfunção mitocondrial, sobrecarrega o retículo endoplasmático, promove danos ao DNA, com lesão celular funcional irreversível; a sinalização de insulina, comprometida no DM1 e também pela RI no DM2, é outro fator que se alinha para resultar na lesão da célula nervosa.[2,5,26] A SM, associada na maioria dos casos de DM2, constitui fator modificável envolvido na ND;[8,13,14,26] outros novos fatores e mecanismos metabólicos têm emergido, e obesidade é apontada como o segundo fator metabólico – DM é o primeiro – a partir de vários estudos observacionais recentes.[26,27]

A prevenção é a estratégia mais importante no cuidado das ND, com foco no controle da hiperglicemia, a qual demonstrou maior correlação com o dano neural em pessoas com DM1, como mostrou o estudo DCCT-EDIC,[28] e nas mudanças no estilo de vida, com resultados importantes para DM2, especialmente NAC.[29] Além da influência do mau controle glicêmico, o estudo EURODIAB mostrou a associação de fatores de risco cardiovascular e sobrepeso, em pacientes com DM1, com desenvolvimento de ND em 25% da coorte (1.101 indivíduos seguidos por 7,3 anos).[30] Dados de estudos com as mais fortes evidências disponíveis referem-se à PNDS e à NAC apenas na avaliação de desfechos secundários ou como análises *a posteriori* (*post hoc*) e não como desfechos primários.[2,31]

Neste capítulo, serão enfocados os mecanismos fisiopatogênicos, classificação, diagnóstico e tratamento da ND, com foco em PNDS, PNDD e NAC, em virtude de maior frequência e, portanto, maior interesse na prática clínica diária.

FATORES DE RISCO

Vários fatores de risco metabólico e risco cardiovascular (RCV) têm sido apontados como contribuintes para a progressão das neuropatias no DM1[30] e DM2.[2,27,31] Os componentes da SM são importantes fatores de risco modificáveis.[2,8,13,14]

Estudos observacionais envolveram um ou mais desses componentes no desenvolvimento de ND, mas esses estudos sofreram limitações significativas no *design:* a maioria dos estudos era apenas de coorte transversal e focada em populações de pacientes com DM.[27] Uma crítica a esses estudos, como em tantos outros precedentes, é a não aplicação de uma definição padronizada de neuropatia e uso limitado de teste de diagnósticos, geralmente apenas avaliando fibras grossas, que se alteram mais tardiamente.[5,6]

Em recente revisão do grupo de Michigan, Grisold et al.[8] apontaram que estudos transversais, envolvendo indivíduos com DM, pré-diabetes (glicemia de jejum alterada [GJA] e/ou tolerância diminuída à glicose [TDG] *versus* normoglicemia, avaliados por meio do Escore de Michigan (MSNI; do inglês, Michigan Neuropathy Severity Scale), evidenciaram prevalências de 28%, 13% e 11,3% *versus* 7,4% (MONIKA/KORA, Alemanha),[9]respectivamente. O aumento é significativo quando obesidade se associa a pré-diabetes e DM2, 29 e 34%, *versus* normoglicemia, 11,1% ($p < 0,001$).[32] Em modelo prospectivo de 3 anos de seguimento e exame pelo MSNI, os resultados foram robustos para recém-diagnóstico de DM *versus* pré-DM e normoglicemia: 50% *versus* 49% *versus* 29% ($P < 0,001$).[33]

Componentes da SM têm demonstrado papel importante na ND.[8,13,14] Parâmetros como circunferência abdominal e a hipertrigliceridemia constituíram fatores de risco independentes para PND e dor neuropática,[9] além de a hipertrigliceridemia ter influenciado a progressão da PND em outro relato (Michigan, EUA).[32] O estudo EURODIAB apontou que os principais fatores de PND em pacientes com DM1 relacionam-se com idade, duração do DM, controle glicêmico e fatores de RCV (hipertensão, tabagismo, obesidade, dislipidemia – triglicerídeos e colesterol total elevados) (Figura 67.1).[30]

Debates ainda ocorrem acerca dos mecanismos implicados na PND associada ao pré-diabetes, recém-diagnóstico de DM e obesidade, como também o tipo de fibra nervosa lesionada, se fina ou grossa.[33] O importante é estar ciente de que o dano neural é precoce e pode se apresentar com ou sem sintomas, sendo necessário proceder à investigação de PND antes do diagnóstico de DM e também diante de SM. Controvérsias sobre a mensuração de disfunção nervosa implicam resultados distintos: alguns estudos mostram maior frequência entre IGT e IFG do que em indivíduos normais[11] ou mesmo sem diferenças.[34]

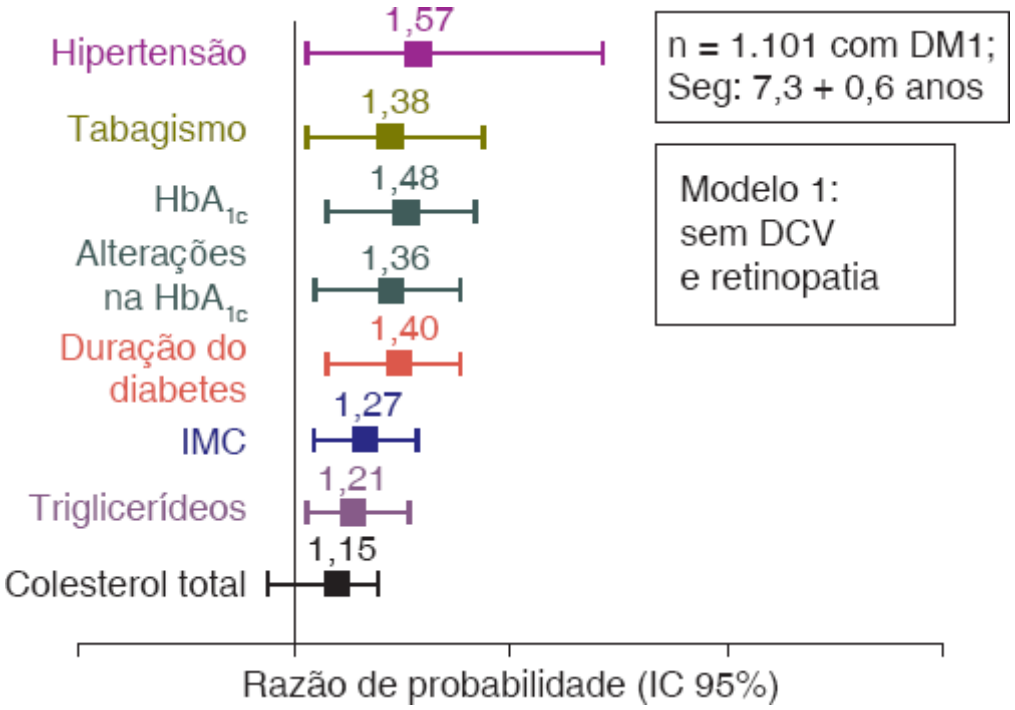


Figura 67.1 Fatores de risco para neuropatia em uma coorte de 1.101 pessoas com diabetes melito tipo 1 (DM1), seguidas por 7 anos. IMC: índice de massa corporal; Seg: seguimento; DCV: doença cardiovascular; IC: intervalo de confiança. (Adaptada de Tesfaye et al., 2005.)[30]

Em pessoas jovens, com DM recém-diagnosticado, a prevalência varia entre 10 e 26%.[2]Dados recentes do estudo SEARCH envolvendo 1.734 adultos com DM1 e 258 com DM2 (acima de 18 anos, > 5 anos de duração da doença), a prevalência de PND foi 7 e 22%, respectivamente. Os fatores significativamente correlacionados para DM1 foram: idade avançada, maior duração do diabetes, tabagismo, pressão arterial diastólica aumentada, obesidade, aumento de LDL-colesterol e triglicerídeos e HDL-colesterol (HDL-c) baixo. Para DM2, foram associados à PND idade avançada, duração do diabetes, sexo masculino, tabagismo e HDL-c baixo. Assim, faz-se necessário atentar para dislipidemia e obesidade, além do mau controle da glicemia.[35]

Recente metanálise envolvendo pacientes com DM2 (n=12.116) apontou que duração do DM (2,5, intervalo de confiança [IC] 95% 1,71-3,29), idade (4,00, IC 95% 3,05-4,95), HbA_{1c}(0,48, IC 95 0,33-0,64) e retinopatia (*odds ratio* 2,34, 1,74-3,16) foram associados a maior risco de PND, enquanto índice de massa corporal (IMC), tabagismo, triglicerídeos e colesterol total não indicaram aumento de risco. A limitação da metanálise foi a inclusão de estudos transversais.[36]

Vale ressaltar a obesidade, diante do aumento epidêmico nas últimas décadas, como importante fator de risco metabólico para a neuropatia, visto que se associa a vários tipos de neuropatia periférica, independente da presença de DM, incluindo PNDS, neuropatia de fibra fina (NFF) e NAC.[26,27,33] Elegante estudo conduzido por Callaghan et al. avaliou testes para diagnosticar neuropatia associada à obesidade, apontando que medidas de fibras finas apresentam melhor desempenho para identificar neuropatia, mas não para NAC.[12] Semelhante a estudos transversais prévios,[27] o estudo prospectivo ADDITION, conduzido na Dinamarca (n = 1.256), mostrou que a obesidade é fator de risco neuropático; IMC, peso, circunferência abdominal, além de HDL-c e LDL-c, associaram-se à neuropatia.[37]

Com base nos estudos atuais, mesmo com alguns achados distintos de metanálise, os principais fatores de risco para ND são duração do diabetes, idade, HbA_{1c}, retinopatia diabética, tabagismo e IMC. Obesidade, com ou sem SM, emerge consistente e independentemente como a segunda causa metabólica de PNDS, atrás apenas de DM, e acompanha a hiperglicemia como fator de risco, em termos de força da associação.

FISIOPATOGÊNESE

Os efeitos metabólicos da hiperglicemia crônica associada a estresse oxidativo no desenvolvimento das complicações microvasculares diabéticas estão bem estabelecidos.[38] A hiperglicemia crônica atua no desenvolvimento da lesão e na disfunção neuroaxonal, como verificado nos estudos DCCT-EDIC (DM1)[28] e no de Kumamoto (DM2) na população japonesa,[39] o que não é observado na maioria dos estudos com DM2. De fato, mínimas alterações de glicemia podem

lesionar fibras finas e causar dor neuropática, como observado em casos de pré-DM.[13] No entanto, os mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos,[10]e parece que a autoimunidade pode estar envolvida.[5,19,26]

O excesso intracelular de glicose resulta do fluxo aumentado da via poliol que acarreta aumento de sorbitol e frutose pela maior atividade das enzimas aldose redutase, sorbitol desidrogenase e aumento do estresse oxidativo. A glicólise excessiva sobrecarrega a cadeia de transporte mitocondrial de elétrons, com geração de espécies reativas de oxigênio (ROS; do inglês, *reactive oxigen species*) e de nitrogênio (RNS; do inglês, *reactive nitrogen species*). Há aumento da osmolalidade celular, redução do transportador NADPH, o que também promove estresse oxidativo. O fluxo aumentado da via hexosamina associa-se à lesão inflamatória; excesso de ROS induz alterações intracelulares no retículo endoplasmático e DNA, provocando danos e alterações funcionais da célula nervosa. O óxido nítrico (NO), potente vasodilatador, antagoniza trombose, tem propriedades anti-inflamatórias e pode inibir o crescimento de células do músculo liso vascular e a produção do peptídeo vasoconstritor, a endotelina-1 (ET-1). A disponibilidade de NO está reduzida, uma vez que o superóxido se liga ao NO para formar o oxidante peroxinitrito, diretamente tóxico para as células endoteliais. A membrana basal das células endoteliais, glicosilada, contribui para diminuir a vasodilatação juntamente com o insuficiente NO, além de baixa resposta aos efeitos vasodilatadores da substância P, do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), da bradicinina, da histamina e do polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP).[40,41]

Produtos finais de glicação avançada (AGE; do inglês, *advanced glycated end products*) aumentam e, ligados ao receptor extracelular (RAGE; do inglês, *receptor of advanced glycated end products*), iniciam uma cascata inflamatória por meio de NADPH oxidases e de ativação de macrófagos, com produção de citocinas inflamatórias (interleucina-1, fator de necrose tumoral-alfa), fatores de crescimento (*insulin-like,* semelhante à insulina; derivado de plaquetas; e do nervo), moléculas de adesão intracelular (ICAM; do inglês, *intracelular adhesion molecules*) e fatores vasculares, danificando a função biológica das proteínas.[37,42]AGE interagem com receptores tipo *Toll* (TLR; do inglês, *Toll-like receptors*), com RAGE, fator de transcrição NFk-*Beta* e, ainda, citocinas pró-inflamatórias.[43,44] Um elevado conteúdo intracelular de glicose também estimula a formação de diacilglicerol, ativando a proteinoquinase C (PKC),[41] cujas isoformas PKC-α e PKC-β atuam nos nervos e nas artérias epineurais.[45]

A dislipidemia tem papel importante, sobretudo na PND do DM2. Os ácidos graxos livres (AGL) causam danos diretos às células de Schwann e promovem liberação de citocinas inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos. Há oxidação ou glicação de LDL que se liga a receptores extracelulares (incluindo o receptor de LDL oxidada LOX1, TLR-4 e *RAGE*), desencadeando cascatas de sinalização que ativam a NADPH oxidase, promovendo estresse oxidativo intracelular.[26,27,38] Adicionalmente, o colesterol pode ser oxidado a oxisterol, que provoca apoptose em neurônios.[26,27,45]

No DM2, a sinalização de insulina se altera devido à RI neuronal com inibição da via PI3K (fosfatidilinositol-3 quinase ou Akt), semelhante à RI no músculo e no tecido adiposo, e o rompimento dessa via resulta em disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, lesão nas fibras nervosas e agravamento da PND.[45,46] No DM1, há sinalização insuficiente pela deficiência do peptídeo C, causando disfunção nervosa pela reduzida atividade da Na-K-ATPase e da NO sintase endotelial (eNOS), diminuindo o fluxo sanguíneo com hipoxia endoneural.[47]

A SM também induz inflamação pelas adipocinas, mas o mecanismo é incerto.[46] O sistema renina-angiotensina (SRA) encontra-se hiperativado e pode contribuir para o desenvolvimento do DM2, por meio de RI e secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo.[46,48] Estudos experimentais com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) apontam melhora de PND pelo relaxamento vascular endotélio-dependente.[49] A conexão de mecanismos (RI, dislipidemia, inflamação sistêmica e ativação do SRA) alimenta o ciclo de estresse oxidativo, sinais inflamatórios e dano celular, possibilitando que aspectos da SM, independentemente de DM, sejam suficientes para causar neuropatia.[26,49]

O envolvimento de fatores imunológicos foi detectado em biopsias de nervos na amiotrofia proximal (femoral): um infiltrado inflamatório linfocitário perivascular sugestivo de vasculite evidenciava a interação com os mecanismos metabólicos.[50] Esse fato pode explicar a ativação da imunidade inata presente nas complicações diabéticas.[41,44,49]

Evidências emergentes sugerem que o metabolismo esfingolipídico alterado é importante fator neurotóxico.[51] Os esfingolipídios são lipídios bioativos, componentes estruturais essenciais da membrana das células plasmáticas e importantes moléculas de sinalização, particularmente no sistema nervoso. Quando ocorre erro na biossíntese, surgem os 1-deoxi-5-hidroxiesfingolipídios, que são tóxicos para os neurônios e para as células beta pancreáticas. Os níveis desses componentes estão elevados em pacientes com SM, DM1 e mais acentuadamente em pacientes com DM2.[26,27,51]

As características anatômicas do sistema nervoso periférico explicam parte da patogênese da ND. O suprimento vascular dos nervos periféricos é esparso, e isso os torna mais sensíveis à isquemia.[52] Além disso, os axônios são extensivamente longos e o corpo celular neuronal é relativamente pequeno; portanto, o suprimento de nutrientes e fatores

tróficos torna-se prejudicado na parte distal dos axônios, deixando-os mais suscetíveis à lesão, o que explica o fato de PND se iniciar de forma distal.[1,2,45] As Figuras 67.2 e 67.3 contemplam os atuais e emergentes mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na ND.[27,51]

CLASSIFICAÇÃO E APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Várias classificações têm sido propostas e adotadas ao longo dos anos, e as mais referendadas são as de Thomas[53] e Boulton et al.[54] O Consenso de Toronto[6] propõe uma subclassificação das ND em *típica* e *atípica*, assim definidas:

- *PND típica*: mais prevalente, de evolução crônica e relacionada com o tempo de exposição hiperglicêmica, fatores metabólicos e cardiovasculares. É simétrica, distal e sensitivo-motora. A presença de retinopatia e doença renal (DRD) assegura a etiologia pelo DM. Disautonomias e dor neuropática podem ocorrer ao longo do tempo

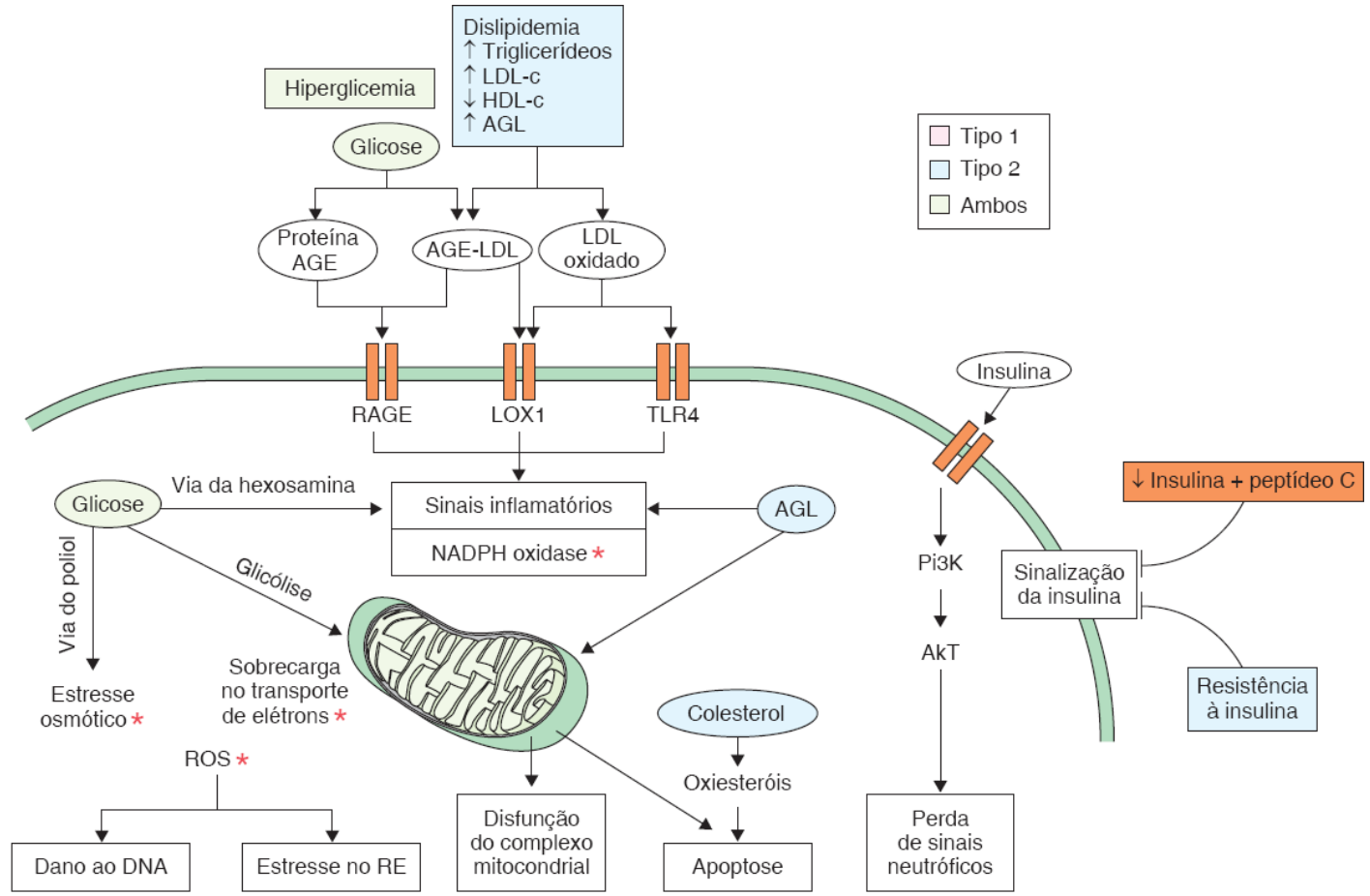


Figura 67.2 Fatores ligados ao diabetes melito tipo 1 (*laranja*), ao tipo 2 (*azul*) e a ambos (*verde*) causam danos no DNA, estresse em retículo endoplasmático, disfunção no complexo mitocondrial, apoptose e perda da sinalização neuronal. (Adaptada de Feldman et al., 2019.)[51]

- *PND atípica*: surge em qualquer época do curso do DM. A evolução é monofásica ou flutuante, com dor neuropática aguda ou subaguda. Disautonomias são comuns e aventam-se alterações autoimunes.

O posicionamento da American Diabetes Association (ADA),[2] endossado pela Sociedade Brasileira Diabetes (SBD), cuja tradução para o português do Brasil foi elaborada por especialistas convidados,[3] está disponível no *site* da SBD (www.diabetes.org.br), que ajustou a classificação do posicionamento anterior da ADA[54] com base na presença de sinais e sintomas correspondentes às fibras nervosas lesionadas, finas ou grossas (Quadro 67.1) – abordagem enfatizada previamente pelo Consenso de Toronto.[6,18] Este é um aspecto importante para a melhor compreensão clínica dos aspectos fenotípicos da PND, em especial quando associada a sintomas neuropáticos.[18,51,55,56]

Historicamente, as diversas formas de ND foram verificadas no estudo referencial de Rochester,[56] com 60% dos pacientes com DM apresentando: 50%, PND; 25%, mononeuropatias (focais); 7%, NAD; e 3%, outras formas. O estudo pioneiro de Pirart,[57] mais de quatro décadas atrás, já mostrava a associação da duração do DM à PND: 8% apresentavam alterações ao diagnóstico e 50%, após 25 anos de seguimento.

Assim, as ND compreendem três classes: difusas (típicas), mononeuropatias (focais e multifocais) e radiculopatias ou polirradiculopatias (ambas atípicas), além das neuropatias não diabéticas comuns em diabetes.[2] A abordagem inicial, sucinta, será para as formas menos frequentes e atípicas, seguindo-se as formas mais frequentes e típicas – difusas (Figura 67.4).

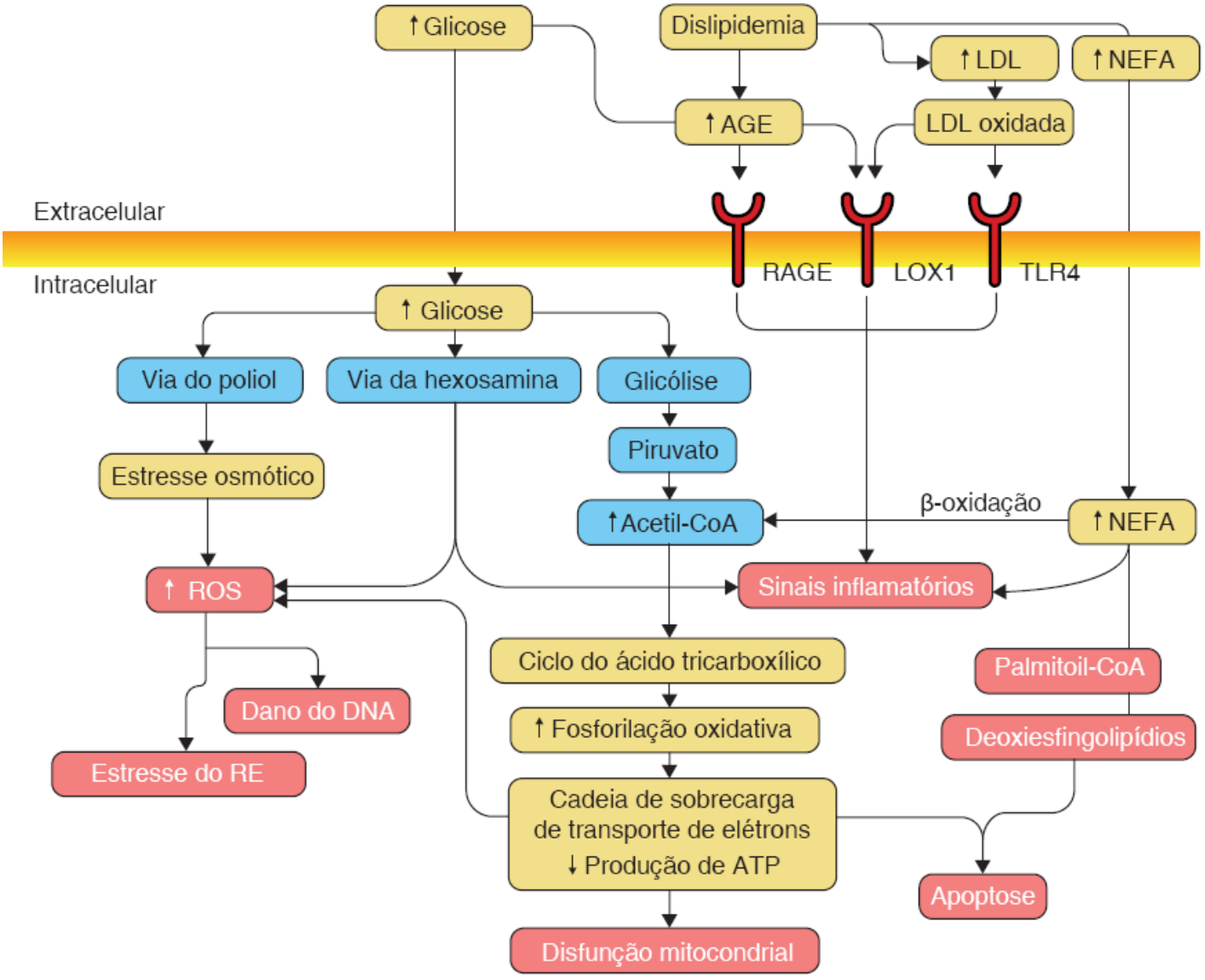


Figura 67.3 Novo mecanismo proposto para a fisiopatogênese da neuropatia diabética: metabolismo de esfingolipídios. Hiperglicemia e dislipidemia acarretam várias alterações neuronais. Células de Schwann, glia e células vasculares, incluindo estresse no RE, danos ao DNA, disfunção mitocondrial, neurodegeneração e apoptose, resultando em neuropatia que difere se diabetes tipo 1 (DM1) ou diabetes tipo 2 (DM2), presença de síndrome metabólica (SM) e duração da doença. Dislipidemia tem papel relevante e um potencial mecanismo emerge a partir do aumento de ácidos graxos não esterificados (NEFA): deoxiesfingolipídios atípicos são formados pelo metabolismo errático de alanina ou glicina em vez de

serina na via do palmitoil-CoA, contribuindo para apoptose da célula nervosa. Há excesso de deoxiesfingolipídios no DM2, e em menor intensidade em SM e DM1. NEFA: ácidos graxos não esterificados; LOX1: receptor LDL oxidado 1; RAGE: receptor de produtos de glicação avançada; ROS: espécies reativas de oxigênio; TLR4: receptor semelhante a *Toll* 4; RE: retículo endoplasmático; acetil-CoA: acetil coenzima A; palmitoil-CoA: palmitoil coenzima A. (Adaptada de Feldman et al., 2019.)[51]

Mononeuropatias | Mononeurite múltipla

■ *Nervo periférico isolado (compressivas)*

As mononeuropatias restringem-se à distribuição de um único nervo ou de múltiplos nervos (mononeuropatia múltipla).[58-60] Essas formas são mais frequentes em pacientes com DM do que naqueles que não têm DM (sobretudo em pessoas idosas) e resultam de vasculite ou infarto perineural, agudo, doloroso e de evolução limitada.

Há envolvimento do nervo fibular comum, mediano, ulnar e/ou radial. Os nervos peroneal comum, femoral lateral cutâneo e, mais raramente, sural e isquiático são acometidos no segmento inferior. Caracteristicamente, são assimétricas e reversíveis, com regressão espontânea, entre 6 semanas e 12 meses. Estudos eletrofisiológicos são mais úteis na identificação da redução da velocidade da condução nervosa (VCN) ou bloqueio da condução no local da compressão do nervo, que pode exigir a descompressão cirúrgica. A melhora na gravidade dos sintomas e no escore do estado funcional não é diferente entre os pacientes com e sem DM. Tratamento é sintomático e com fisioterapia.[2,6,58,59]

Em segmento superior. Compressão do nervo mediano, sob o ligamento transverso do carpo, constitui a clássica *síndrome do túnel do carpo* (STC), forma mais prevalente. Um em cada três pacientes com DM tem alterações eletrofisiológicas de STC; apenas 5,8% são sintomáticos. A dor é intensa, em queimação e parestesias (dormência), com intensificação até estágios mais avançados (hipotrofia de eminência tenar – mais comum em homens), ou mão caída (pelo envolvimento ulnar e radial). O teste de *Tinel*, parestesia no território do nervo mediano, após a percussão do punho e da palma da mão, indica positividade.[2,60]

Em segmento inferior. Nervo peroneal é o mais comprometido e o sinal clínico típico é fraqueza de dorsiflexão do tornozelo ("pé caído"). Deve-se diferenciar da compressão de raiz de L5. A compressão das fibras motoras do nervo tibial anterior (impossibilitando eversão, inversão e dorsiflexão do pé) constitui a *síndrome do túnel do tarso*. O quadro de dor piora quando o paciente se levanta e caminha. A compressão do nervo femoral lateral da coxa acarreta *meralgia parestésica*, caracterizada por dor, parestesia e déficit sensitivo na face lateral da coxa. Lesões do nervo isquiático e obturador são mais raras.[2,6,58,60]

■ *Cranianas*

As neuropatias cranianas (Figura 67.5) acometem os nervos cranianos III (oculomotor), IV (troclear), VI (abducente) e VII (facial), em ordem decrescente. A instalação é aguda, dolorosa e limitada. As manifestações de oftalmoplegia (ptose palpebral, diplopia) e dor periorbital requerem afastar isquemia cerebral, aneurisma e tumores intracranianos. Alterações pupilares são encontradas em 18% dos pacientes e em 25% pode haver recidivas; paralisia facial ocorre em 6 a 48%. Em geral, resolvem-se espontaneamente ao longo de vários meses. A melhora na gravidade dos sintomas e no escore do estado funcional não é diferente entre os pacientes com e sem DM.[2,5,6,58]

Quadro 67.1 Classificação das neuropatias diabéticas.

Neuropatias difusas

- PNDS
  - Neuropatia de fibras finas
  - Neuropatia de fibras grossas
  - Neuropatia de fibras mistas: finas e grossas (mais comum)
- Autonômica
- Cardiovascular
  - VFC reduzida

- Taquicardia de repouso
- Hipotensão ortostática
- Morte súbita (arritmia maligna)

- Gastrintestinal
  - Gastroparesia diabética (gastropatia)
  - Enteropatia diabética (diarreia)
  - Hipomotilidade colônica (constipação intestinal)
- Urogenital
  - Cistopatia diabética (bexiga neurogênica)
  - Disfunção erétil
  - Disfunção sexual feminina
- Disfunção sudomotora
  - Hipoidrose/anidrose distal
  - Sudorese gustativa
- Hipoglicemia sem sintomas
- Função pupilar anormal

Mononeuropatias (mononeurite múltipla) (formas atípicas)

- Nervo craniano ou periférico isolado (p. ex., III nervo craniano, nervos ulnar, mediano, femoral, fibular)
- Mononeurite múltipla (se confluente, é semelhante à polineuropatia)

Radiculopatias ou polirradiculopatias (formas atípicas)

- Neuropatia do plexo radicular (também chamada de polirradiculopatia lombossacral, amiotrofia motora proximal)
- Radiculopatia torácica

Neuropatias não diabéticas comuns em diabetes

- Paralisias por pressão
- Polineuropatia desmielinizante crônica inflamatória
- Neuropatia do plexo radicular
- Neuropatias agudas de fibras finas dolorosas (induzidas por tratamento)

VFC: variabilidade da frequência cardíaca. Adaptado de Pop-Busui et al., 2017.[2]

Radiculopatia ou polirradiculopatia

■ *Neuropatia do plexo radicular | Amiotrofia motora proximal, polirradiculopatia lombossacral*

Esta forma é também conhecida como amiotrofia diabética ou polirradiculoneuropatia lombossacral diabética, porque envolve o plexo lombossacral. A combinação de fatores metabólicos e vasculares (isquemia e infiltração inflamatória observada ao longo do nervo; microvasculite epineural autoimune) é o fator causal do comprometimento da raiz do nervo

femoral. Há aumento de proteínas no liquor ou líquido cefalorraquidiano (LCR).[50] Mais comum entre pacientes idosos com DM2, há dor intensa, em queimação, nas coxas, e fraqueza muscular significativa (dificuldade para subir escadas ou até se levantar de uma cadeira) devido à hipotrofia dos músculos dos quadris e da coxa, e perda ponderal substancial. A avaliação eletrofisiológica é necessária para documentar a extensão da doença e outras etiologias (p. ex., degenerações discal ou neoplásica, infecciosa e inflamatória da coluna). O distúrbio é autolimitante e há melhora com tratamento médico e fisioterapia (Figura 67.6).[2,50,58,61] Não há evidências de ensaios clínicos randomizados para apoiar qualquer recomendação de imunoterapia.[62]

■ *Radiculopatia torácica*

As radiculopatias tronculares são raras. Há envolvimento das raízes nervosas torácicas, de provável origem vascular. Podem ser uni ou bilaterais, são mais comuns em pacientes idosos com DM2 e há perda ponderal importante. A dor intensa, em queimação e lancinante assemelha-se à neuralgia pós-herpética. O diagnóstico diferencial é com angina ou compressão radicular de outra origem. A parede abdominal também pode ser acometida, tornando-se enfraquecida, com herniação da musculatura, dificultando o diagnóstico diferencial com massas intra-abdominais.[2,5,6,58,61]

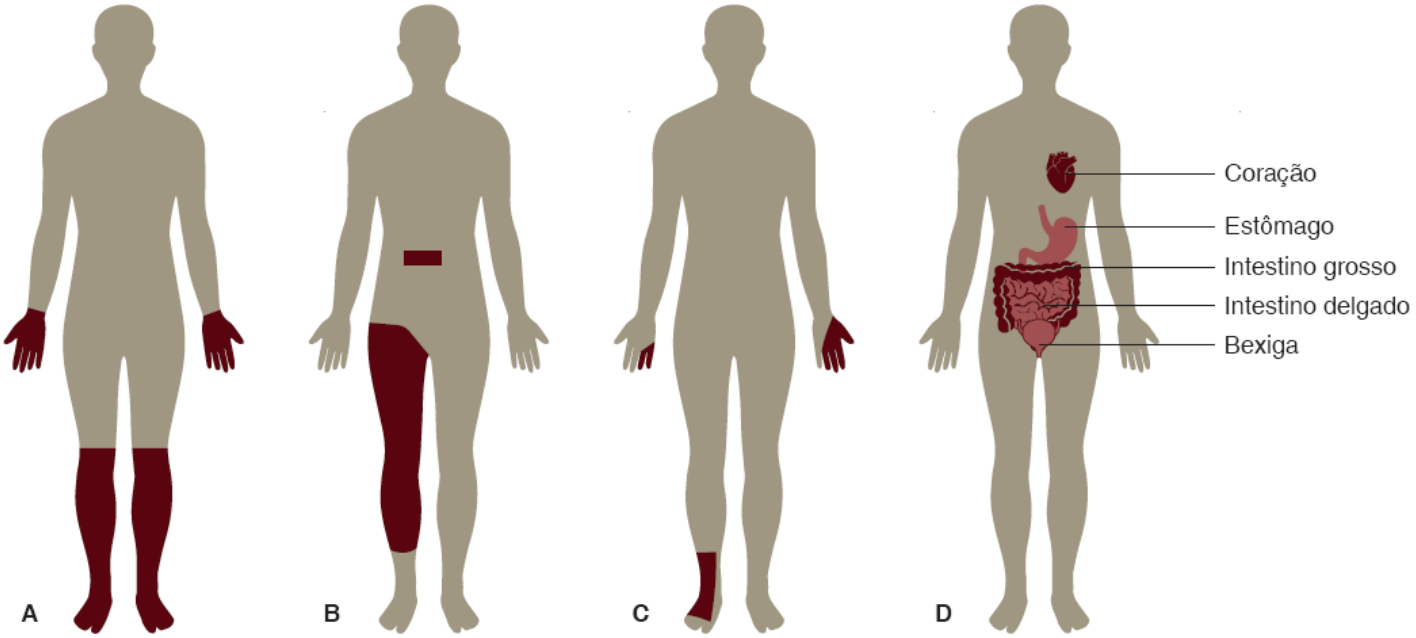


Figura 67.4 Padrões de apresentação diferentes de neuropatia diabética. **A.** Polineuropatia em "bota e luva", com envolvimento de fibras finas e ou grossas. **B.** Radiculopatia (amiotrofia, radiculopatia truncal). **C.** Mononeuropatia (nervos radial e mediano no membro superior esquerdo; nervo ulnar em membro superior direito; nervo peroneal ou fibular na perna direita). **D.** Neuropatia autonômica (envolvimento cardiovascular, gastrintestinal, urogenital). (Adaptada de Boulton, 2014;[1] Tesfaye et al., 2011;[18] Sloan et al., 2018.)[20]

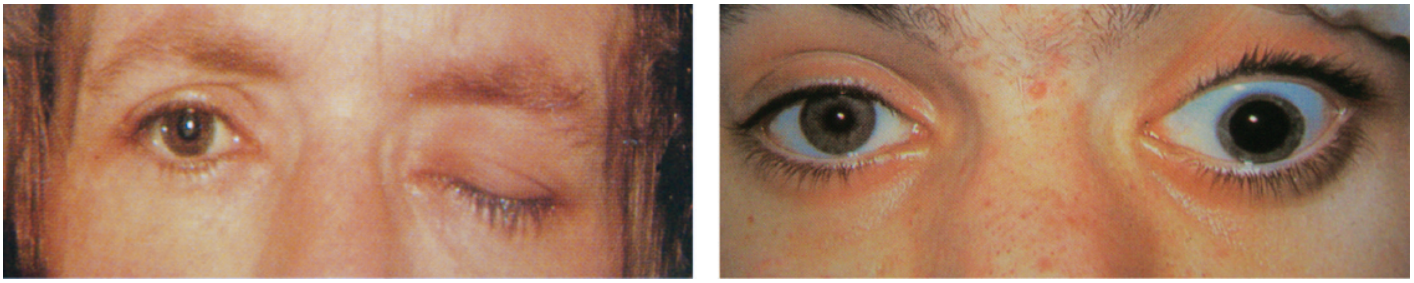


Figura 67.5 Entre as paralisias dos nervos cranianos, a mais comum é a do III nervo, manifestando-se por ptose palpebral, com ou sem dilatação pupilar.

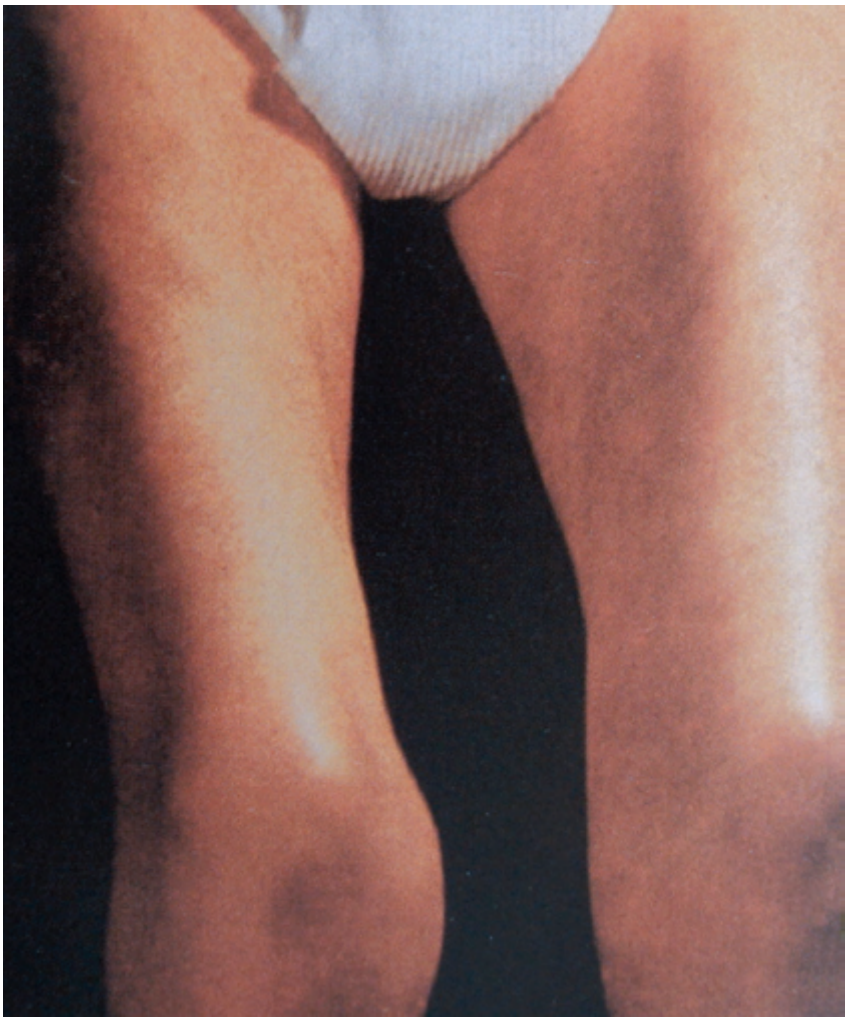


Figura 67.6 Amiotrofia em paciente de 60 anos que tinha diabetes melito tipo 2 e apresentava dor intensa, em queimação, nas coxas. Notar a acentuada hipotrofia dos músculos das coxas.

Neuropatias não diabéticas comuns em diabetes

As principais são as paralisias por pressão, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PNDIC); neuropatia do plexo radicular; e as neuropatias agudas de fibras finas dolorosas (induzidas por tratamento). O foco será para a PNDIC, diante da necessidade de descartar sua presença e de se fazer o diagnóstico diferencial com polirradiculopatias.

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica

Deve-se considerar PNDIC diante de predomínio de disfunção motora caracterizando a apresentação de polirradiculopatia.[5,6,58] O diagnóstico de PNDIC frequentemente não é percebido e deve ser descartada a síndrome de Guillain-Barré. A evolução é rapidamente progressiva, com déficits motores mais graves (simétricos ou assimétricos) do que os sensitivos. O controle glicêmico não corresponde ao quadro clínico e há importante aumento de proteínas no LCR. Os estudos de VCN estão alterados e a desmielinização é indicativa de inflamação induzida por macrófago, característica de PNDIC. O paciente deve ser encaminhado para um neurologista, pois a recuperação é rápida com o uso de imunoglobulina injetável; como segunda opção, plasmaférese ou uso de imunossupressores em combinação (azatioprina e glicocorticoide).[5,6,54,58]

A neuropatia induzida por tratamento do DM (também conhecida por *neurite insulínica*) é considerada uma neuropatia iatrogênica, rara, de fibras finas, causada por melhora rápida no controle da glicose diante de hiperglicemia crônica, especialmente em pacientes com controle glicêmico muito ruim (HbA_{1c} > 9%). A prevalência e os fatores de risco dessa forma de neuropatia ainda não são conhecidos e estão em estudo.[2,63]

Polineuropatias difusas

Compreendem a PNDS – que inclui as neuropatia de fibras finas, neuropatia de fibras grossas e neuropatia mista, de fibras finas e grossas (*forma mais comum*) – e as neuropatias diabéticas autonômicas (NAD).

■ *Polineuropatia distal simétrica (típica, PNDS)*

O Consenso de Toronto considera a PNDS como a "polineuropatia simétrica, sensitivo-motora, comprimento-dependente, decorrente de alterações metabólicas e microvasculares resultantes de exposição crônica à hiperglicemia, associada à retinopatia e DRD, além de fatores de RCV".[6]

Os fatores de RCV foram inseridos na definição de neuropatia diabética, diante dos vários dados que apontam essa associação, sobretudo em pessoas com DM2.[6] A PNDS, como mencionado anteriormente, é a forma mais prevalente e estudada dentre as ND e será também referida nas seções seguintes, como PND.

Aspectos epidemiológicos

Os dados de incidência e/ou prevalência de PND variam em função do critério de definição e diagnóstico utilizado nos estudos. De acordo com estudos de base populacional, com triagem porta a porta, prevalências de 1 a 4% foram encontradas e 40 a 55% devido ao DM.[64,65] Na Holanda,[66] a incidência de polineuropatias por qualquer causa aumenta com a idade, variando de aproximadamente 50 casos por 100.000 pessoas-ano quando na faixa etária de 45 a 49 anos até algo em torno de 300 por 100.000 pessoas-ano entre 75 e 79 anos; PND correspondeu a 32% de todos os casos.

Estudos dirigidos diretamente a indivíduos com DM2 e DM1 mostram incidência de PND de 6.100 por 100.000 pessoas-ano e 2.800 por 100.000 pessoas, respectivamente.[2,26,28,31]Importante ressaltar que a prevalência é ainda mais alta quando a ND assintomática é incluída: 45% dos pacientes com DM2 e 54% daqueles com DM1 desenvolvem neuropatia.[56]

O recente estudo ADDITION verificou que a prevalência em pacientes com recém-diagnóstico de DM foi 13%, com incidência cumulativa de 10% em 13 anos de seguimento.[37]Por outro lado, no estudo BARI 2D, com indivíduos mais idosos e DM2 mais avançado, a prevalência foi mais elevada (51%).[25]

Como ressaltado antes, o viés dos dados de centros clínicos *versus* comunidade pode ser observado em vários estudos, entre eles o conduzido na Espanha, que mostrou prevalência de 27% em hospitais e 21% nos centros de atenção primária. No DM2 de recente diagnóstico, a prevalência inicial de PND foi 8,3%, aumentando para 16,7% após 5 anos de diagnóstico e para 41,9% após 10 anos.[23] Os dados do DCCT[67] mostram a relação do controle glicêmico com a incidência de PND no DM1: em 6,5 anos, o grupo de tratamento intensivo apresentou 60% de redução na incidência de PND. A continuidade, por meio do estudo EDIC,[28] apontou que a *memória metabólica* dos que atingiram bom controle desde o início do estudo favoreceu a menor evolução para PND confirmada: tratamento intensivo, 25%, e tratamento convencional, 35% ($p < 0,001$).

Obesidade tem papel importante em estudos populacionais conduzidos em países como China,[68] EUA,[12,14,69] Dinamarca[37] e Holanda.[70] Independentemente de glicemia e HbA_{1c}, os componentes da SM estão associados à ND em pacientes com DM2, com relato semelhante entre pacientes com DM1.[30]

Os fatores envolvidos no desenvolvimento da PND parecem também concorrer para sua associação com sintomas dolorosos (PNDD), mas os dados são limitados. Além disso, a maior parte dos estudos é transversal e usa análise univariada em vez de multivariada.[18,51] Um grande estudo britânico, conduzido na comunidade por Abbot et al. (n = 15.692),[19] mostrou PNDD presente entre 21% (escore de sintomas = 5 e sinais = 3) e 60% (PND grave – sinais > 8), enquanto 34% tinham dor neuropática sem déficit neurológico. A inércia de tratamento é um fato grave: Daousi et al.[71] verificaram na comunidade em Liverpool que 39,3% nunca haviam sido tratados para dor neuropática e 12,5% não relatavam queixas aos médicos. Em outra amostra populacional, 64% tinham PND e 26%, PNDD.[72]

Outros fatores têm emergido e dados mostram que mulheres e asiáticos têm mais PNDD.[19]A prevalência é maior diante de escores de dor elevados e maior perda sensitiva, doença renal e IMC mais alto,[51] além de fatores metabólicos como mau controle e alta variabilidade da glicemia.[2,51,73]

Vale salientar que sintomas têm menor reprodutibilidade e não são usados isoladamente como critério diagnóstico de PNDD, mas devem ser tratados para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.[5,7,18]

Fibras nervosas e disfunções envolvidas

As fibras finas representam aproximadamente 80 a 90% das fibras nervosas e são responsáveis por condução da dor, controle do fluxo sanguíneo periférico, temperatura, função sudomotora e funções autonômicas.[74-76] Essas fibras não têm mielina, *tipo C* – fibras amielínicas, ou são finamente mielinizadas – *A*-δ (A-delta); seus respectivos diâmetros e velocidade de condução são 0,1 a 1,3 μm e 1 a 5 μm, 0,6 a 2 m/s e 5 a 30 m/s. As fibras C conduzem a transmissão sensitiva mais lentamente, enquanto as *A-delta* o fazem mais rapidamente, porém são mais lentas que as fibras grossas.[76]

As fibras grossas *A*-β (A-beta) controlam propriocepção, posição segmentar, proteção plantar, equilíbrio e mobilidade articular, enquanto as fibras *A*-α (A-alfa) efetuam o controle muscular.[1,5,6] As fibras grossas são mielinizadas, os diâmetros e velocidade são maiores – 5 a 12 µm e 30 a 70 m/s, e 12 a 22 µm e 70 a 120 m/s, respectivamente.[76,77] A lesão das fibras nervosas finas resulta em dor e disautonomias;[2,5-7,15,18] em fibras grossas, instabilidade com quedas, úlceras nos pés e amputações[1,2,5-7] (Figuras 67.7 e 67.8).

As fibras finas são precocemente lesionadas e os nervos mais longos são inicialmente atingidos, explicando a relação comprimento-dependente característica da PND, com direção de instalação distal-proximal.[2,5-7] O envolvimento dos membros inferiores se dá a partir dos dedos dos pés, até atingir segmentos proximais (pernas e coxa) e em membros superiores, dos dedos das mãos até antebraços e braços, caracterizando a clássica distribuição em *bota e luva*.[1,2,5-7] As fibras motoras são atingidas em estágios avançados, com hipotrofia dos músculos interósseos dos pés e das mãos, além de deformidades características: dedos em garra e em martelo, proeminências das cabeças dos metatarsos.[1] Outra manifestação atribuída ao comprometimento de fibras grossas é a limitação da mobilidade articular (ver Capítulo 68, *Pé Diabético | Avaliação e Tratamento*).[1]

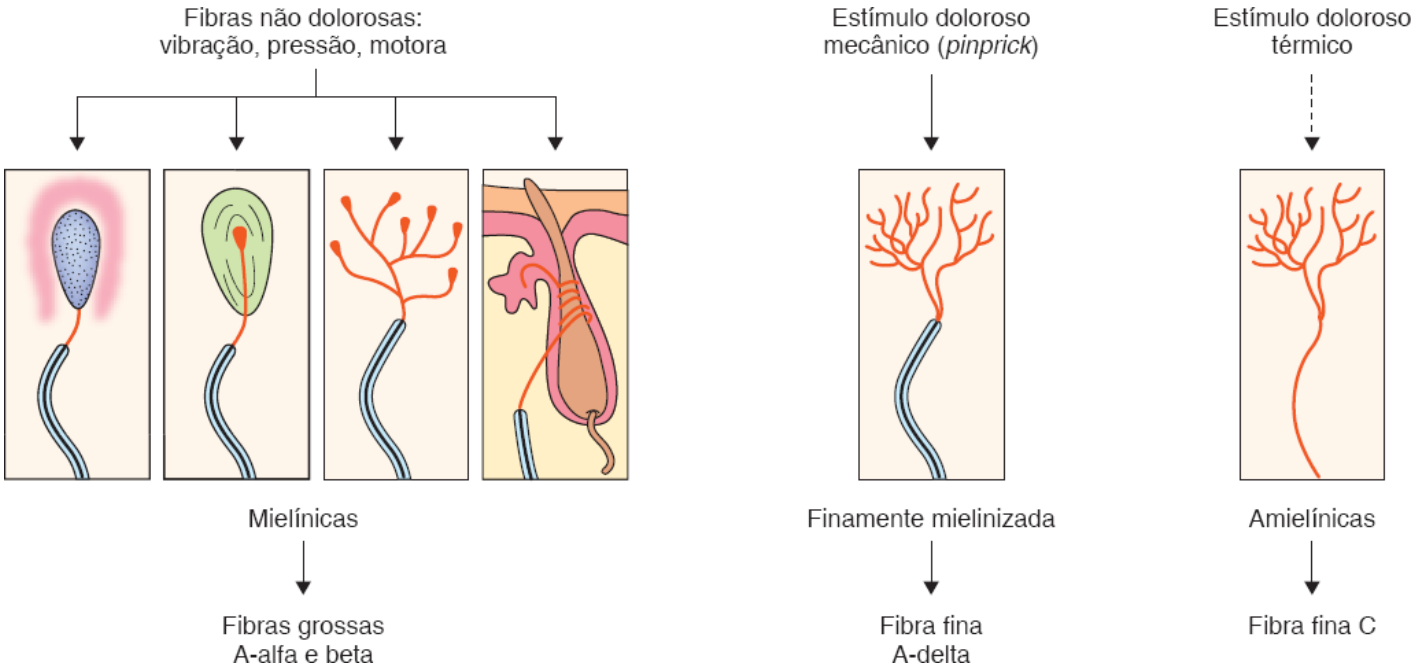


Figura 67.7 Caracterização de fibras nervosas envolvidas nas neuropatias diabéticas difusas. Lesão em fibras nervosas finas resulta em dor e disautonomias; em fibras grossas, quedas, úlceras e amputações de pés e pernas.

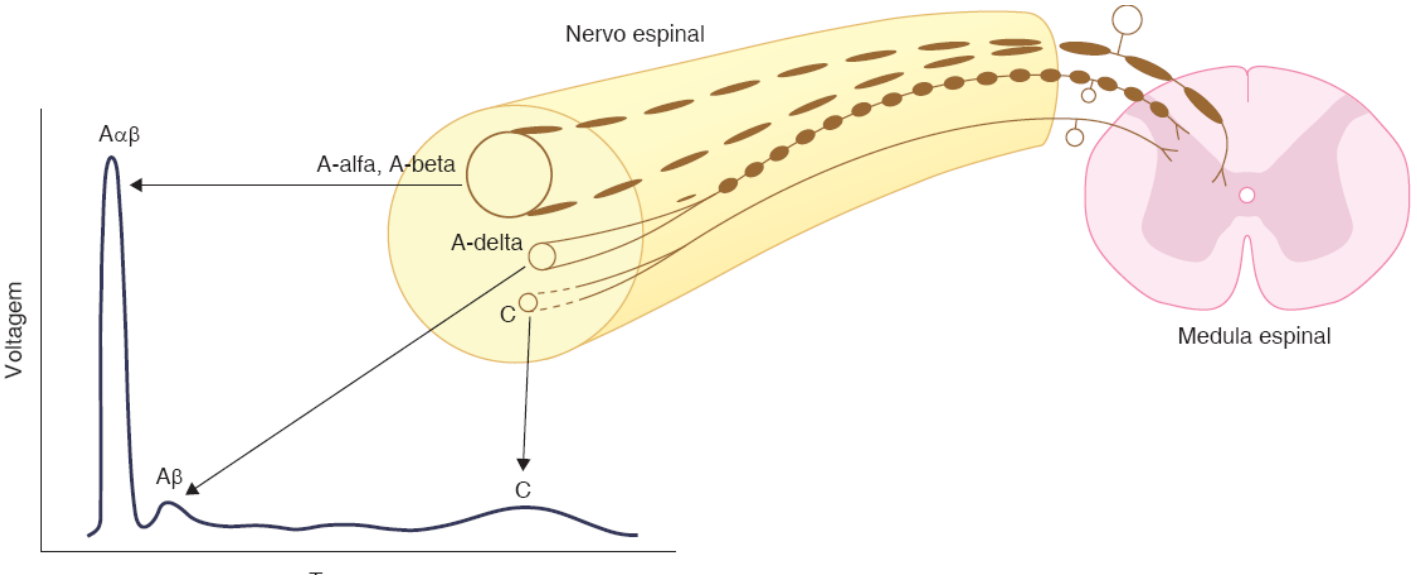


Figura 67.8 Tipos de fibras nervosas e a correspondente velocidade de condução nervosa (VCN): na A-alfa (grossa, mielínica), VCN é mais rápida que a de A-delta (fina, pouco mielinizada) que supera a velocidade de condução da fibra C (fina, amielínica).

Características dos sintomas e sinais neuropáticos

A dor é definida como experiência emocional desagradável relacionada a um dano tecidual real ou potencial, sendo dividida nos tipos "nociceptiva" e "neuropática". A nociceptiva ocorre por ativação fisiológica de receptores ou da via dolorosa e está relacionada com lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares; enquanto a dor neuropática periférica (DNP) é iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo compreendida como resultado da ativação anormal da via nociceptiva (fibras finas e trato espinotalâmico).[78,79]

As descrições mais comuns são de parestesia (sensação anormal, espontânea, como dormência), disestesia (sensação desagradável, pode ser dolorosa ou desconfortável, como formigamento, queimação, cãibras), alodinia (reação dolorosa a estímulos, como contato das roupas, cobertores, lençóis), hiperalgesia (resposta intensa a mínimo estímulo doloroso, como o toque pontiagudo do palito). Os sintomas tipicamente surgem em repouso, melhoram com os movimentos e as atividades diárias e exacerbam-se à noite (Quadro 67.2). A piora noturna decorre, provavelmente, da menor competição com outros estímulos dolorosos em relação ao período diurno e por alterações nas áreas centrais de processamento da dor.[2,6,7,18]

O envolvimento periférico autônomo altera a microcirculação e ocasiona respostas vasomotoras e de temperatura, referidas como sensação de esfriamento/congelamento e aquecimento.[1,6] O comprometimento de fibras motoras traduz-se por cãibras e fraqueza muscular nos pés e pernas.[5,6] A DNP é crônica quando a duração é > 6 meses e a intensidade não diminui à medida que a PND se agrava ou pela sua maior duração.[18,19] A instabilidade postural deve ser valorizada, pois há maior frequência de quedas secundárias aos distúrbios na propriocepção.[2,80]

Avaliação clínica | Características dos sinais de déficit neurológico

O Painel de Toronto[6] define a PND como:

- *Possível*: presença de sintomas (dormência, formigamentos, dor em queimação, pontadas nos dedos, pés ou pernas) ou sinais (sensibilidades diminuídas ou reflexos aquileus comprovadamente diminuídos ou ausentes)

Quadro 67.2 Características das funções das fibras nervosas, sintomas neuropáticos e exame neurológico.

Parâmetro	Fibras grossas	Fibras finas
Função	Pressão, equilíbrio	Nocicepção, sensibilidade (temperatura frio ou quente)
Sintomas*	Dormência, formigamento, desequilíbrio (quedas)	Dor: expressa como queimação (ardência), choques elétricos, pontada, facada, lancinante
Exames (diagnóstico clínico)	Vibração: diminuída ou ausente Reflexo aquileu: presente, presente ao esforço, ou ausente Propriocepção: diminuída ou ausente	Discriminação térmica (frio ou quente): diminuída ou ausente Sensibilidade dolorosa (toque pontiagudo): diminuída ou ausente
Outras manifestações • Surgimento em repouso ou à noite ou diurna e com piora noturna; melhora ao caminhar ou durante realização de atividades diárias • Alodinia (resposta dolorosa a estímulo não doloroso), hiperalgesia (resposta exacerbada a estímulo doloroso), cãibras e fraqueza muscular (envolvimento motor)		

*Documentar a presença de sintomas: se presentes e exame neurológico normal, indicam dor neuropática periférica ou neuropatia de fibra fina. Adaptado de Pop-Busui et al., 2017;[2] Pedrosa, 2015;[5] Tesfaye et al., 2010.[6]

- *Provável*: presença de dois ou mais sintomas e sinais de diminuição das sensibilidades ou reflexos aquileus diminuídos ou ausentes
- *Confirmada*: existência de anormalidade de VCN e um ou mais sintomas ou um ou mais sinais neuropáticos.

Vale ressaltar que VCN avalia apenas fibras grossas mielínicas, não há disponibilidade em todos os centros e não deve ser usada como diagnóstico inicial de PND ou PNDD.[2,51] Além disso, fibras finas são mais precocemente comprometidas do que as grossas.[2,6,78]

A presença de sinais e sintomas de disfunção nervosa confere alguma certeza sobre o diagnóstico de PND. A história e o exame físico conduzem à identificação de causa de neuropatia em 64% dos casos e 10% após a realização de testes para outras causas,[27,56] que devem ser excluídas como: deficiências vitamínicas (B_{12}, B_6), infecções (p. ex., HIV, hanseníase), hipotireoidismo, alcoolismo, doenças renais, malignidades, medicamentosas (amiodarona, isoniazida, vincristina, pós-quimioterapia, pós-cirurgias), hereditárias (amiloidose transtirretina familiar), dentre outras.[2,6] O rastreamento anual para investigar a PND é a partir de 5 anos de duração para o DM1 e ao diagnóstico no DM2,[2,6] de acordo com algoritmos baseados em evidências.[2,6,51]

Os achados clínicos da neuropatia diabética são: alteração da sensibilidade à dor (*pinprick*, toque pontiagudo), à temperatura (principalmente fria), vibratória e propriocepção em uma distribuição de "meias e luvas". Essas modalidades sensitivas são testadas inicialmente pela aplicação do estímulo a uma região em que respostas normais são esperadas, como a fronte. Depois disso, o estímulo é aplicado nos dedos de cada pé, seguindo proximalmente até o nível em que a sensibilidade é considerada normal. A sensibilidade dolorosa é testada com um palito pontiagudo, descartado após o uso; enquanto a temperatura (frio) é testada com um objeto metálico (o cabo do diapasão). A vibração é testada pela aplicação inicial em proeminência óssea (fronte, esterno) e depois no dorso do hálux; a propriocepção é examinada por pequenos movimentos da articulação interfalângica distal do hálux, solicitando-se o reconhecimento da posição pelo paciente (para baixo ou para cima). *Pinprick* e sensibilidades de temperatura são mediadas por fibras finas, enquanto a sensibilidade vibratória e a propriocepção, por fibras grossas.[2,5,51]

A avaliação dos sinais neurológicos é efetuada bilateralmente, em sentido comprimento-dependente, ou seja, do segmento distal para o proximal, classificando as respostas registradas como presentes, diminuídas ou ausentes para os sinais sensitivos (fibras curtas e grossas);[2] os reflexos são registrados como presentes, presentes ao esforço ou ausentes, e o reflexo aquileu é o primeiro a ser comprometido.[2,3,5] A força muscular pode ser avaliada clinicamente pela incapacidade de o paciente se manter de pé apoiando-se sobre os calcanhares ou caminhar na ponta dos pés; a quantificação da força muscular é feita pela dinamometria.[5]

Testes qualitativos. Diapasão 128 Hz avalia a sensibilidade vibratória; reflexos são investigados com martelo neurológico (modelos Buck, Babinski); para a sensibilidade dolorosa são recomendados palito descartável, pino ou *neurotip* (não devem ser usadas agulhas).[2,3,5]

Testes semiquantitativos. Ver Figura 67.9. O bioestesiômetro e o neuroestesiômetro identificam o limiar da sensibilidade vibratória (LSV), têm maior especificidade e menor sensibilidade do que o monofilamento 10 g e são validados para identificar o risco de ulceração, que é sete vezes maior quando o LSV é > 25 volts.[1,80] (ver Capítulo 68, *Pé Diabético | Avaliação e Tratamento*). Monofilamento 10 g ou de *Semmes-Weinstein* avalia o risco neuropático de ulceração.[1,3,81-84] O modo de aplicação do monofilamento 10 g e diapasão 128 Hz está detalhado pelo International Working Group on the Diabetic Foot.[83,84] O Quadro 67.3 mostra os instrumentos neurológicos e a correlação com a fibra nervosa.[2,3,5]

Mecanismos da dor neuropática periférica diabética

Os mecanismos exatos da DNP diabética ainda não estão elucidados, porém sabe-se que há envolvimento periférico e central, estendendo-se desde a modulação neuronal periférica conduzida pelos canais de sódio (gerador de potenciais de ação), potássio (controlador molecular de excitabilidade celular), cálcio (voltagem-dependente, controlador de liberação de substâncias transmissoras das subunidades alfa e delta das fibras aferentes – glutamato e substância P) e receptores 5-hidroxitriptamina 3 (localizados nas vias descendentes medulares) até processos espinais ampliados e alterações centrais hipotalâmicas.[51,79]

As alterações induzidas pela PND nas funções cerebrais associam-se a comorbidades (ansiedade, depressão, memória de dor, transtornos do sono) e a fatores genéticos e fenotípicos (TRPV1). Assim, comprometimento das modulações ascendentes e descendentes combinadas às centrais aponta para provável nova denominação da PND no futuro, uma vez

que não se restringe a danos periféricos. O Quadro 67.4 mostra os mecanismos centrais e periféricos envolvidos na PNDD.[18,79]

Figura 67.9 Testes semiquantitativos: o limiar da sensibilidade vibratória (LSV) é a quantificação da sensibilidade vibratória, obtida com um bioestesiômetro, com variação de 0 a 50 volts. O neuroestesiômetro é digital, mais prático e a variação do LSV é maior, de 0 a 100 volts.

Quadro 67.3 Tipos de sensibilidade e fibras correlacionadas aos instrumentos neurológicos qualitativos e semiquantitativos.

Sensibilidade	Tipo de fibra	Teste
Dolorosa (*pinprick*)	C – fina, amielínica	Pino, palito *neurotip*
Frio	A-delta – fina, levemente mielinizada	Cabo do diapasão 128 Hz (ou tubo frio)
Quente	C – fina, amielínica	Cabo do diapasão 128 Hz (ou tubo frio)
Vibração	A-beta – grossa, mielínica	Diapasão 128 Hz, bioestesiômetro ou neuroestesiômetro
Reflexos aquileus*	A-alfa – grossa, mielínica	Martelo*
Pressão plantar**	A-beta, A-alfa – grossa, mielínica	Monofilamento 10 g**

A sensibilidade a frio pode ser investigada com o próprio cabo do diapasão 128 Hz (esfriado com álcool ou água gelada) bilateralmente. *Martelo (modelos: Buck ou Babinski) para pesquisa de reflexos aquileus – primeiro a se alterar. **Monofilamento 10 g avalia a presença de risco neuropático de ulceração. Adaptado de Pedrosa et al., 2019;[3] Pedrosa, 2015;[5] Diretrizes SBD, 2019;[82] Schaper et al., 2020.[83]

Avaliação da dor

Vários métodos têm sido empregados para quantificar a dor, independentemente da causa, utilizando-se escalas visuais, questionários de dor e escores. A escala visual analógica (EVA) (Figura 67.10) é uma modalidade validada, confiável e

muito fácil de aplicar.[2,3,18]

Nessa escala, o sintoma referido pelo paciente é marcado em uma linha de 100 mm (10 cm), delimitada em seus extremos como a variação entre ausência de dor (sem dor) e dor intensa (pior dor possível). Mede-se com uma régua, utilizando-se a escala milimétrica (mm). A escala numérica de Likert difere da EVA por conter 11 pontos, uma vez que é numerada de zero (sem dor) a 10 (pior dor possível) (ver Figura 67.10). O escore obtido é útil para verificar a intensidade da dor e acompanhar a resposta terapêutica em estudos ou na rotina clínica. Se o escore for > 40 mm ou 4, indica necessidade de intervenção terapêutica.[3] Uma redução de 30 a 50% é a meta a ser atingida, e deve ser explicado ao paciente que um alívio total nem sempre é obtido.[5,18,79] Outros instrumentos para avaliar DNP utilizados em pesquisa incluem alguns questionários, como Brief Pain Inventory, Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) e McGill Pain Questionnaire.[6,79]

Quadro 67.4 Mecanismos da dor neuropática.

Periféricos
• Alterações na distribuição dos canais de sódio e distribuição e expressão dos canais de cálcio
• Expressão alterada de neuropeptídeos
• *Sprouting* (crescimento) simpático
• Perda do controle inibitório medular
• Alteração do fluxo sanguíneo periférico
• Atrofia axonal, degeneração e regeneração
• Dano em fibras finas
• Aumento do fluxo glicêmico
Centrais
• Sensibilização central
• Alterações no equilíbrio de facilitação e inibição das vias descendentes
• Aumento da vascularização talâmica
Outros
Aumento da instabilidade glicêmica
Aumento do fluxo sanguíneo epineural do nervo
Microcirculação alterada na pele do pé
Redução da densidade da fibra nervosa intraepidérmica
Disfunção autonômica

Adaptado de Tesfaye e Selvarajah, 2012;[7] Tesfaye et al., 2011;[18] Tesfaye et al., 2013.[79]

PNDD pode ser avaliada por meio de várias ferramentas validadas, com combinação de sintomas e sinais: *Neuropathy Disability Score* (NDS; escore de disfunção ou comprometimento neuropático);[17,19] *Michigan Neuropathy Score Instrument*; *Toronto Clinical Scoring System*; *Neuropathy Symptom and Change* (NSC – 38 itens); *Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs*), (NIS-LL) *Total Symptom Scores* (TSS).[5,18] O NDS[17,18] é o mais usado no Brasil[85] e foi adotado pelo Programa da SBD e IWGDF, o *Step by Step* (SbS, Passo a Passo).[86]

Alterações psicológicas e comorbidades, incluindo aumento da ansiedade, depressão e prejuízo do sono, associam-se à PNDD.[87] Vários métodos estão disponíveis para avaliação de qualidade de vida: *Norfolk Quality of Life Scale*, *Neuropathic Pain Impact on Quality of Life Questionnaire* (NePIQoL), SF-36, dentre outros.[6,18] O impacto da PND

e PNDD no estado emocional pode ser verificado por meio escalas de ansiedade e depressão, usadas para avaliar PND, dor, desequilíbrio e depressão. Villeykite e Gonzalez,[88] em estudo prospectivo, verificaram que PND é um fator de risco para sintomas depressivos porque gera dor e instabilidade e tem forte associação com depressão, por percepções de diminuição de autoestima e receio de desempenhar papéis sociais.

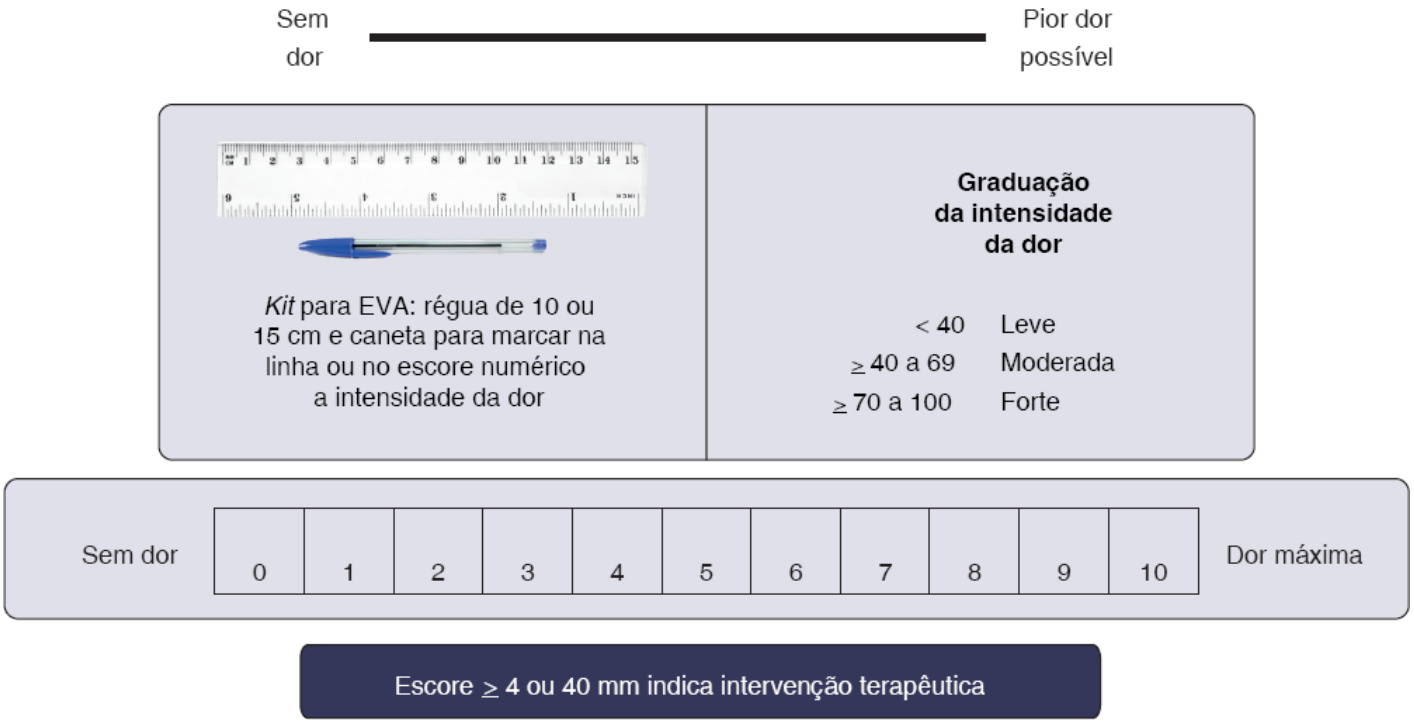


Figura 67.10 Escala visual analógica (EVA) e de Likert (numérica) para mensuração da dor.

Neuropatia de fibra fina

Diante de quadro clínico de PND ou PNDD, com VCN normal, o Painel de Toronto[6] recomenda a realização de um teste validado para definir e quantificar a gravidade da PNDS e tentar diagnosticar NFF,[6,78] pois VCN é um teste objetivo para fibras grossas.[6] Indivíduos com predomínio de NFF têm também exame clínico quase normal.[51,78] Entre os testes validados, destacam-se a biopsia de pele e a microscopia confocal da córnea.[6,51,78]

Biopsia de pele. Indicada para quantificar a densidade da fibra nervosa intraepidérmica (IENFD; do inglês, *intraepidermal nerve fiber density*), de forma minimamente invasiva.[6,78]IENFD está reduzida significativamente em pacientes com VCN normal, indicando dano em fibras finas precoce.[6,89] Callaghan et al.[12] mostraram boa acurácia desse método para avaliação de NFF em pessoas com obesidade, sem a necessidade de avaliação por neurologista. IENFD é considerada o padrão-ouro para diagnóstico de NFF;[6,51] no entanto, essa abordagem é restrita a cenários de pesquisa.[51]

Microscopia confocal da córnea (CCM). A CCM (do inglês, *corneal confocal microscopy*) é uma técnica não invasiva, oftalmoscópica, que avalia densidade, comprimento e tortuosidade das fibras nervosas da córnea – quanto mais acentuada a perda de fibras e menor a densidade, mais grave a NFF.[78] CCM também está validada para uso na NFF idiopática e na doença de Fabry.[18] Os três parâmetros avaliados por retinógrafo especial (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemanha) são: densidade da fibra nervosa, densidade da ramificação e comprimento da fibra nervosa.[78,89,90] CCM configura-se como teste rápido e de fácil condução para avaliar fibras finas *in vivo* e um consórcio multinacional está em andamento para validação como parâmetro de NFF com resultados promissores.[91] As Figuras 67.11 e 67.12 mostram as alterações encontradas na IENFD, por meio da biopsia de pele e CCM.

Outros testes confirmatórios de NFF também usados em pesquisa são:

- LDI (do inglês, *laser Doppler flare imaging):* capta, por meio do *laser* e *Doppler*, a vasodilatação neurovascular induzida por uma temperatura de 44°C
- Teste SSR (do inglês, *sympathetic skin response,* resposta simpática da pele): avalia a resposta simpática das vias polissinápticas e pós-ganglionares
- QSART (do inglês, *quantitative sudomotor axon reflex testing*; teste quantitativo do reflexo axônico sudomotor): apresenta resultados promissores e superiores aos do SSR
  - *CASE IV* (do inglês, *computer-aided sensory examination*; exame sensitivo com assistência do computador)

- *Medoc*.[78]

Um *patch*, o *Neuropad,* por meio de mudança visual da cor na pele, avalia a integridade da inervação simpática colinérgica. Está validado para testes quantitativos sensitivos, cardíacos autônomos e quantificação de IENFD,[92] e recentemente validado como rastreamento de PNDS na América Latina.[93]

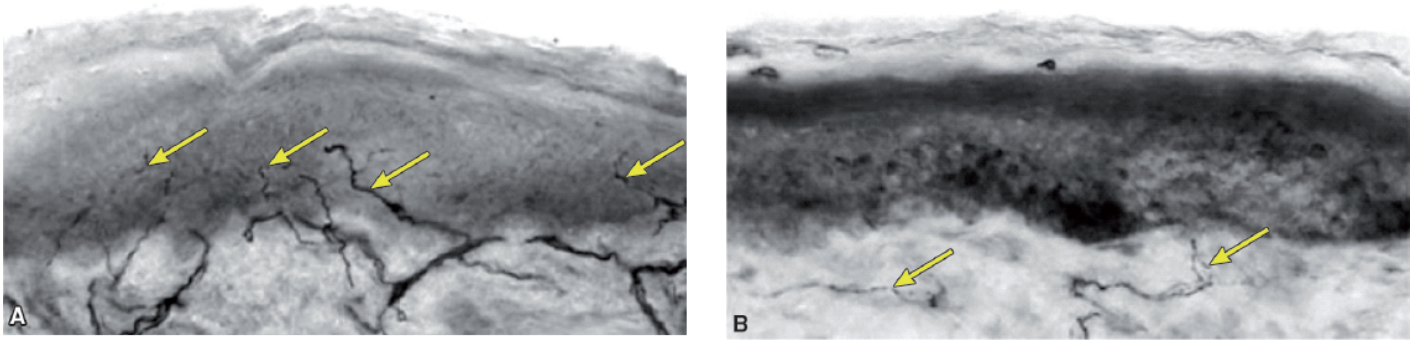


Figura 67.11 Biopsia de pele corada com PGP 9.5, mostrando fibras nervosas intraepidérmicas (IENF) em um indivíduo saudável (**A**) e ausência de IENF em um paciente diabético com neuropatia grave, com visualização apenas de fibras nervosas dérmicas (**B**).

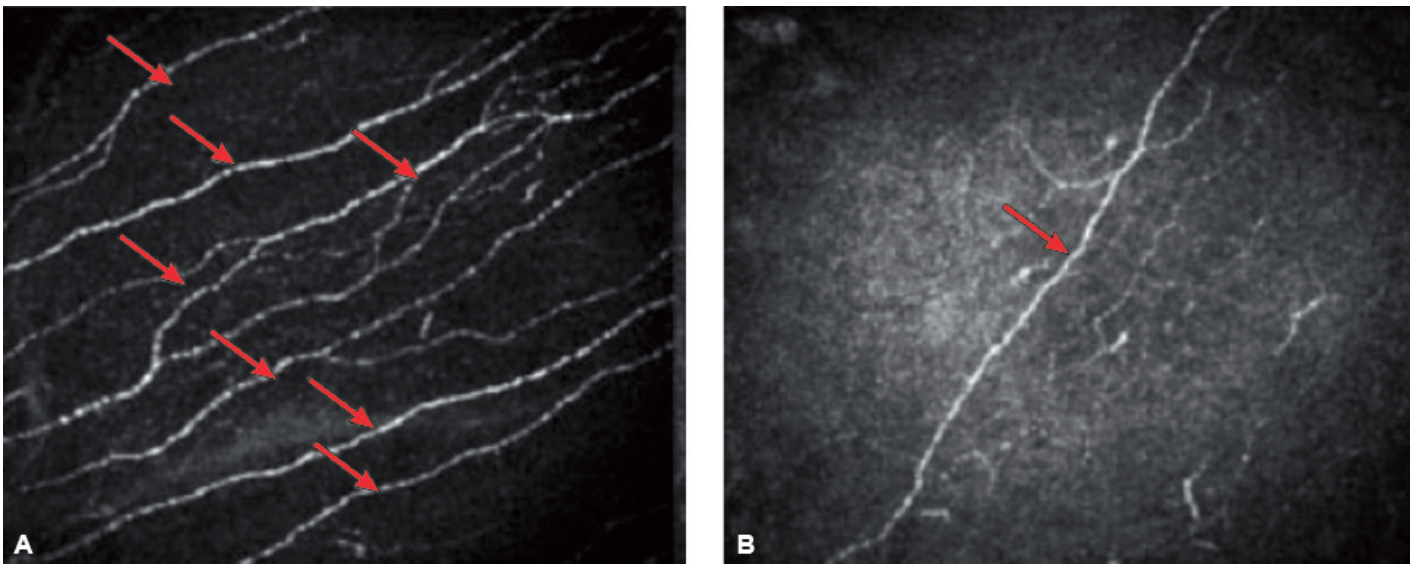


Figura 67.12 Imagem de microscopia confocal de córnea de um indivíduo controle (**A**) com densidade do nervo corneano normal (*setas*), em comparação com a imagem de um paciente diabético com neuropatia grave e marcante perda de fibras nervosas da córnea (**B**).

Portanto, a recomendação atual é simplificar a avaliação de PND, por meio de história e exame clínico, para identificar alterações em fibra fina e fibra grossa e indivíduos em risco de ulceração, com base em evidências estabelecidas (Quadro 67.5).[2,3,51] A avaliação do neurologista deve ser solicitada apenas diante de assimetria, sintomas neurológicos associados à fraqueza motora de instalação aguda ou subaguda e não comprimento-depen-dente.[2,3,51,81,82]

■ *Neuropatias autonômicas*

As formas mais frequentes de ND, após PND e PNDD, são as NAD que "resultam do envolvimento do sistema nervoso autônomo (SNA), simpático e parassimpático, na presença de DM ou alterações metabólicas como IFG/IGT (pré-DM), após exclusão de outras causas".[6,94,95] Há comprometimento de todo o SNA, com manifestações cardiovasculares, gastrintestinais, urogenitais, disfunção sudomotora, hipoglicemia sem sintomas e função pupilar anormal.[2,6,15,94,95] O nervo vago é o mais longo e controla 75% de toda a atividade parassimpática, alterada mais precocemente.[93] As manifestações são subclínicas, com sinais e sintomas de gravidade variável, detectadas apenas por testes diagnósticos (Quadro 67.6).[2,6,15,16,94,95]

NAD frequentemente coexistem com PND, PNDD e outras complicações do DM, sobretudo DRD e retinopatia.[2,6,15,16] Os dados de prevalência variam e também dependem das amostras estudadas (hospitalares ou

comunidade) e dos critérios diagnósticos usados.[2,15,95]

Neuropatia autonômica cardiovascular

A NAC é definida como "a alteração do controle autônomo do sistema cardiovascular na presença de DM e após exclusão de outras causas".[2,6,15,16] Testes autonômicos de reflexos cardiovasculares (CARTS; do inglês, *cardiovascular autonomic reflex tests*), conhecidos como testes de Ewing,[96] são necessários para documentar a presença de NAC.[2,15,16,97,98]

A prevalência é muito variável: em amostras populacionais com DM1 e DM2, foi de 16,6 a 20%.[99] Há aumento com a idade (DM1, 38%; DM2, 44%; entre 40 e 70 anos) e duração da doença (DM1, 35%; DM2, 65%; de longa duração)[66,67] e é influenciada pelos critérios diagnósticos utilizados.

A prevalência de NAC é variável em pacientes recém-diagnosticados com DM1;[95]contudo, a incidência aumenta com a duração do DM,[16,31] e taxa de prevalência de 30% foi observada no DCCT/EDIC após 20 anos de seguimento.[28,100] No DM2, a prevalência de NAC também aumenta com a duração da doença e pode estar presente em 60% dos pacientes após 15 anos de diagnóstico.[16,98,99] Há relação com a duração de exposição glicêmica: a prevalência variou de 2,6% entre 1 e 5 anos (DCCT) a 23% entre 1 e 15 anos de duração do DM1 (EDIC).[100]NAC afeta 20% de jovens com DM1 ou DM2, especialmente mulheres e com níveis elevados de HbA_{1c}.[35] Além disso, pode estar presente em pacientes com IGT, RI ou SM.[9,101,102]

Quadro 67.5 Rastreamento de polineuropatia diabética e risco neuropático de ulceração.

Recomendação	Grau de evidência
História clínica e exame físico anuais: • Avaliar temperatura ou dor (testes de fibra fina) ◦ Cabo do diapasão 128 Hz* ou palito pontiagudo • Avaliar sensibilidade vibratória (teste de fibra grossa) ◦ Diapasão 128 Hz • Risco de ulceração/amputação (sensibilidade protetora) ◦ Teste com monofilamento 10 g	B
Testes eletrofisiológicos (VCN): • Raramente necessário (para rastreamento) • Encaminhar ao neurologista: • Quadro clínico atípico (alteração motora mais intensa que a sensitiva, início rápido, assimetria), diagnóstico pouco claro, suspeita de outra causa de PNDS	B

*Cabo do diapasão deve ser colocado em água fria para testar a percepção do metal frio. VCN: velocidade de condução nervosa.

Quadro 67.6 Sinais e sintomas das neuropatias autonômicas diabéticas.

Cardiovasculares – sistêmicos
• Taquicardia de repouso – perda das variações reflexas da frequência cardíaca; palpitações; pode ser assintomática; FC > 100 bpm
• Hipotensão ortostática (queda na pressão arterial sistólica ≥ 20 mmHg e 10 mmHg na diastólica), hipotensão pós-prandial: tontura, fraqueza, sensação de desmaio, vertigem, dificuldade visual, síncope

- Ausência de descenso noturno da pressão arterial
- Eletrocardiograma – sinais de infarto do miocárdio (silencioso)
- Alterações no intervalo R-R
- Ecocardiograma – disfunção do ventrículo esquerdo
- MAPA (ausência de descenso noturno: *non-dipping, reverse dipping)*
- Intolerância ao exercício
- Desregulação da circulação cerebral
- Calcificação arterial (média)

Esofagogastrintestinais

- Disfagia ou pirose
- Saciedade precoce (sensação de plenitude pós-prandial, *empachamento*)
- Náuseas, vômitos incoercíveis
- Constipação intestinal; diarreia aquosa explosiva (com exacerbação noturna)
- Incontinência fecal
- Instabilidade do controle glicêmico (má absorção de nutrientes)

Geniturinários

- Urgência miccional, noctúria, hesitação
- Diminuição do jato urinário, reduzida sensação de plenitude vesical
- Distensão abdominal (palpação do globo vesical)
- Infecções urinárias recorrentes (frequentemente assintomáticas)
- Disfunção erétil com libido preservada (em geral, acompanhada de disfunção vesical)
- Ejaculação retrógrada
- Secura vaginal, dispareunia, excitação sexual diminuída

Sudomotores

- Sudorese gustatória (facial e truncal, pós-prandial sem relação com hipoglicemia)
- Hipoidrose/anidrose (pele seca, com rachaduras e fissuras nos pés)

Metabólicos e disautonômicos

- Hipoglicemia sem sintomas, grande variabilidade glicêmica

Ocular

- Falha de acomodação pupilar

Respiratórios

- Apneia obstrutiva do sono, falha de resposta respiratória induzida pela hipoxia

Vascular periférico

- Vasodilatação dorsal nos pés, pele quente, edema do pé e perna, *shunt* arteriovenoso, palidez à elevação e rubor postural dos membros inferiores, perda do reflexo de proteção vasomotora cutânea, perda do reflexo venoarteriolar

Neuropatias autonômicas diabéticas podem ser silenciosas e, por isso, os sintomas devem ser questionados durante a anamnese. Adaptado de Kempler et al., 2011;[95] Pop-Busui et al., 2017;[2]Pedrosa et al., 2019;[15] Spallone, 2019.[98]

O controle glicêmico evita a progressão da NAC no DM1,[100] e a terapia multifatorial do Steno2 (mudança no estilo de vida, correção da hiperglicemia e dos fatores de RCV) se mostrou eficaz no DM2,[29] com redução de 68%.

NAC é considerada fator evolutivo para DRD e marcador de risco cardiovascular para pessoas com DM2, como verificado no ACCORD,[103] e com DM1,[30] em função de arritmias, infartos silenciosos e morte súbita.[15,16,97] A NAC associa-se mais à PNDD do que à PND assintomática e raramente é o quadro predominante ou isolado.[104] Os principais fatores de risco são idade, duração do DM, controle glicêmico, complicações diabéticas (PNDD, retinopatia e doença renal) e componentes da SM (obesidade, hipertensão e dislipidemia e obesidade).[6,15,16,98]

Vários fatores estão envolvidos na relação entre SM e disfunção autonômica. Além da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e suas consequências, incluindo alteração na microbiota intestinal, outros componentes da SM são capazes de causar disfunção autonômica: obesidade (mesmo sem disglicemia), esteatose hepática, leptina (como ativador simpático), inflamação e neuroinflamação hipotalâmica. O resultado final desse complexo sistema pode ser a exacerbação de distúrbios metabólicos em diferentes níveis, bem como os efeitos cardiovasculares (Figura 67.13).[98]

O rastreamento recomendado pelo Painel de Toronto, ADA e SBD[6,81,82] é o mesmo da PND: DM2 ao diagnóstico e DM1 > 5 anos de duração (principalmente se HbA_{1c} > 7%), além da presença de fatores de RCV, tabagismo, complicações macro ou microvasculares, pré-operatório para cirurgia de grande porte e antes de iniciar programa de exercício.[2,15,16,82]

A apresentação pode ser assintomática e os sintomas variam desde taquicardia de repouso à manifestação mais incapacitante, hipotensão ortostática (HO), que se acompanha de tonturas, alteração visual e desmaios, piores pela manhã, após as refeições, ao se levantar, em ortostatismo prolongado ou durante as atividades. A HO é definida como redução de pressão arterial sistólica e diastólica (PAS > 20 mmHg ou PAD > 10 mmHg) ao se levantar, sem aumento adequado da frequência cardíaca,[2,6,16] resultando em restrição do tratamento anti-hipertensivo e quedas, sobretudo entre idosos. A HO indica NAC *avançada ou grave*, mais relacionada a maior risco de morte do que as alterações na frequência cardíaca (FC), que não são específicas de NAC. Metanálise (12 estudos, 1.468 pacientes) verificou infarto agudo do miocárdio (IAM) silencioso em 28% dos casos de NAC, contra 10% naqueles sem NAC.[105]Estudos prospectivos mostraram que alterações em CARTS ou prolongamento do QT impõem um risco maior de acidente vascular cerebral (AVC).[16]

Diagnóstico

O diagnóstico de NAC exige a realização de CARTS.[2,15,16,94-98] CARTS avaliam a função parassimpática pela resposta da FC à respiração profunda, no domínio do tempo, manobra de Valsalva e alteração postural; a função simpática é avaliada pela resposta da PAS em ortostatismo e pela manobra de Valsalva.[96] Esses testes são sensíveis, específicos, reprodutíveis, fáceis de realizar, seguros e padronizados.[16] A resposta da FC à respiração profunda tem 80% de especificidade.[15] Importante ressaltar que a manobra de Valsalva deve ser evitada em casos de retinopatia proliferativa e risco de hemorragia retiniana.[16] O Quadro 67.6 mostra a interpretação dos testes clínicos básicos.

O Painel de Toronto[6] propôs o seguinte estadiamento de NAC:

- *Possível ou incipiente*: um teste alterado
- *Definitiva ou confirmada:* pelo menos dois testes alterados
- *Avançada ou grave:* presença de HO assintomática ou sintomática.

A avaliação da FC no domínio do tempo e a resposta da PA em ortostatismo têm a reprodutibilidade necessária para uso em estudos clínicos[105] e foram usadas como *endpoints* no DCCT/EDIC[28,100] e outros estudos.[25] Os índices do domínio da variabilidade da FC (VFC) obtidos em análises espectrais (*spectral analysis of heart rate variation)*, em curtos (5 a 7 minutos) e longos (24 horas) eletrocardiogramas (ECG), são medidas da função parassimpática (*high-frequency power*, HFP – poder espectral na região de alta frequência: 0,15 a 0,40 Hz), simpática (*very-low-frequency power*, VLFP – poder espectral na região de muito baixa frequência: 0,003 a 0,04 Hz) e ambas as funções (*low-frequency power,* LFP – poder espectral na região de baixa frequência: 0,04 a 0,15 Hz).[96,97] A análise espectral com ECG curto foi

usada em estudos para correlacionar PNDD e NFF à NAC e é passível de implementação na rotina.[104,106] Os estudos cintilográficos ainda não são usados de rotina para o diagnóstico de NAC, apenas aplicados conjuntamente com CARTS[98,107] (Quadro 67.7). É importante ressaltar que há vários fatores de confusão (hiper ou hipoglicemia, ingestão de cafeína, medicamentos, idade, horário do dia, respiração etc.) que podem alterar e influenciar nos resultados.[15,106] Ver mais recomendações de Pop-Busui, Boulton e Feldman et al., para a ADA,[2] do Painel de Toronto,[6,16] revisão de Spallone[98] e de Pedrosa et al., para a ALAD (Quadro 67.8).[15]

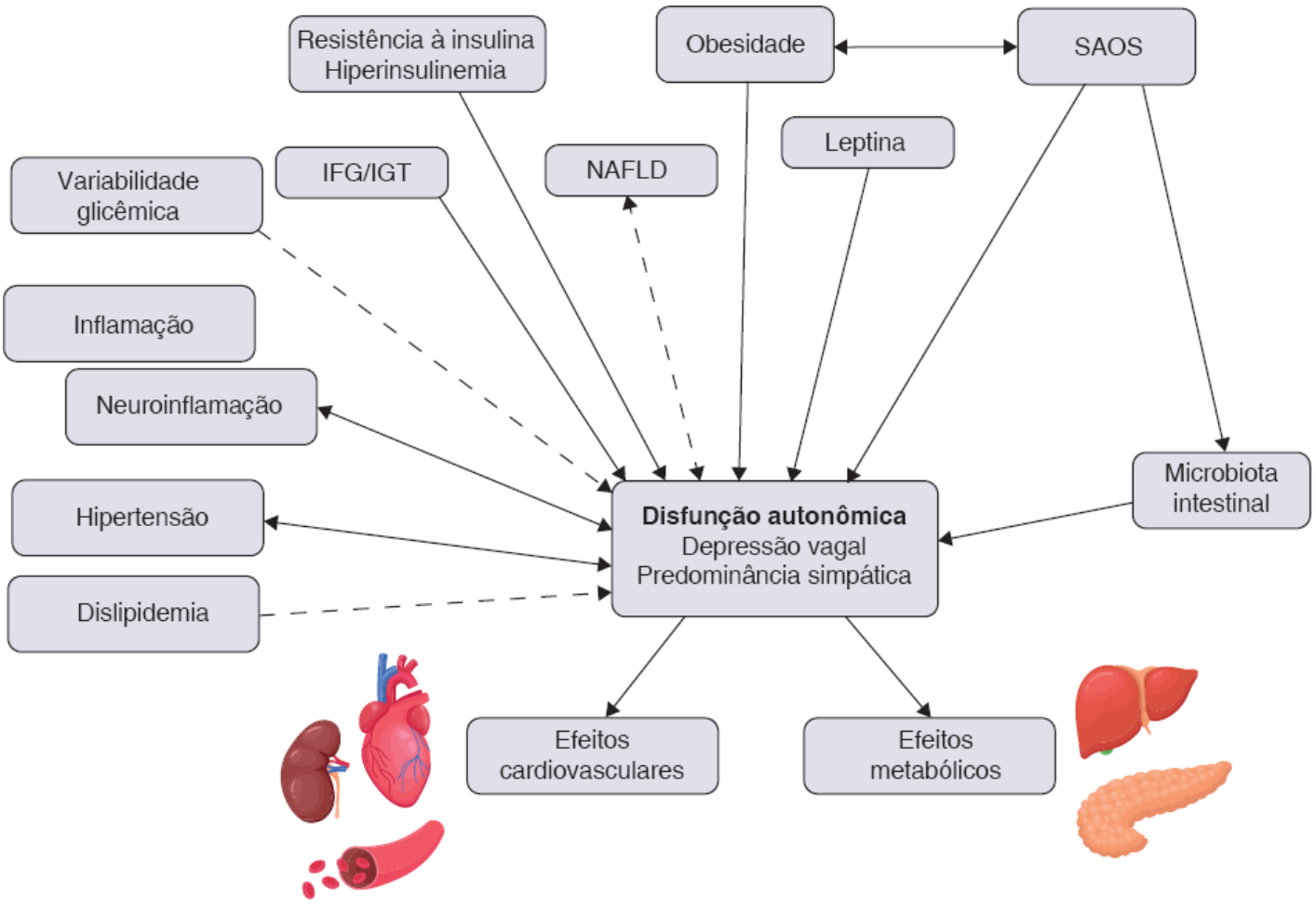


Figura 67.13 Mecanismos envolvidos na disfunção autonômica cardiovascular, pela depressão funcional vagal e predomínio simpático. NAFLD: doença hepática gordurosa não alcoólica; IGF; glicemia de jejum alterada; IGT: tolerância diminuída à glicose; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono. (Adaptada de Spallone, 2019.)[98]

Neuropatias gastrintestinais

As funções motoras, sensitivas e secretórias do trato gastrintestinal (TGI) são moduladas pela interação autonômica simpática (mesentérica), parassimpática (vagal e pélvica) e sistemas entéricos, com a ritmicidade subjacente gerada pelas células intersticiais de Cajal (ICC; do inglês, *interstitial Cajal cells*), localizadas na musculatura lisa.[6] A inervação simpática é inibitória, exceto nos esfíncteres anal e da porção inferior do esôfago; a parassimpática é excitatória (colinérgica) e inibitória (não adrenérgica, não colinérgica).[6,15] As manifestações incluem: dismotilidade esofágica (disfagia, regurgitação, esofagite por retenção de medicamentos), atonia da vesícula biliar, gastroparesia *diabeticorum* (GD), constipação intestinal e/ou diarreia explosiva noturna.[95]

Quadro 67.7 Testes cardiovasculares e interpretação clínica das respostas da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA).

Teste	Normal	Neuropatia autonômica cardiovascular
Variação da FC na respiração profunda	FC na inspiração (↑)	FC não varia ou tem mínima variação

	FC na expiração (↓)	
Manobra de Valsalva	Esforço: FC (↑), PA (↓)	FC não varia; PA tem mínima variação
	Pós-esforço: FC (↓), PA (↑)	–
FC na mudança de posição deitada para posição de pé	FC (↑)	FC não varia ou tem mínima variação
Resposta da PAS (mmHg) ao ficar de pé	PAS < 10 mmHg (↓)	PAS > 20 mmHg (↓)
Resposta da PAD (mmHg) ao aperto de mão mantido (*handgrip*)*	PAD > 16 mmHg (↑)	PAD < 10 mmHg (↑)

*Alguns autores advogam que o teste do aperto de mão não deve mais fazer parte dos teste autonômicos cardiovasculares, pois é altamente dependente do estado hipertensivo e da PA diastólica basal, além de não mostrar qualquer associação com os testes de respiração profunda, proporção 30/15, manobra de Valsalva e hipotensão ortostática.[122] PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Adaptado de Pop-Busui et al., 2017;[2] Pedrosa et al., 2019;[15] Spallone et al., 2011.[16]

A prevalência de GD é difícil de ser estimada devido à fraca correlação dos sintomas com o esvaziamento gástrico. Em um único estudo populacional (Minnesota, EUA), a proporção de indivíduos desenvolvendo GD em um período de 10 anos foi estimada em 5,2% para o DM1, 1% para o DM2 e 1% para o grupo-controle.[108] GD deve ser suspeitada diante de controle errático da glicose (picos hiperglicêmicos diminuem o esvaziamento gástrico e a hipoglicemia acelera); sintomas de alteração do relaxamento e hipersensibilidade à distensão gástrica (sensação de plenitude), indicando retardo do esvaziamento de alimentos sólidos. Há também náuseas, vômitos, saciedade precoce, eructação, bem como dor e distensão abdominais, além de transtornos psicológicos. Observam-se também má absorção de medicamentos orais, desnutrição, regulação pós-prandial da pressão arterial anormal, má qualidade de vida e recorrentes internações hospitalares.

O padrão-ouro para diagnóstico é a medida do esvaziamento gástrico com cintigrafia (tecnécio-99) de digestíveis em intervalos de 15 minutos por 4 horas após a ingestão de alimentos sólidos (Figura 67.14).[6,95] Uso do teste com o ar expirado com ácido ^{13}C-octanoico é uma alternativa emergente viável.[2,15] A otimização dos níveis de glicose antes do escaneamento é necessária para evitar resultados falso-positivos.

A constipação intestinal pode refletir a denervação intestinal com perda do reflexo gastrocólico. A constipação intestinal pode se alternar com diarreia explosiva, de característica aquosa pelo comprometimento do intestino grosso, com proliferação bacteriana requerendo antibioticoterapia.[6,15,94,95]

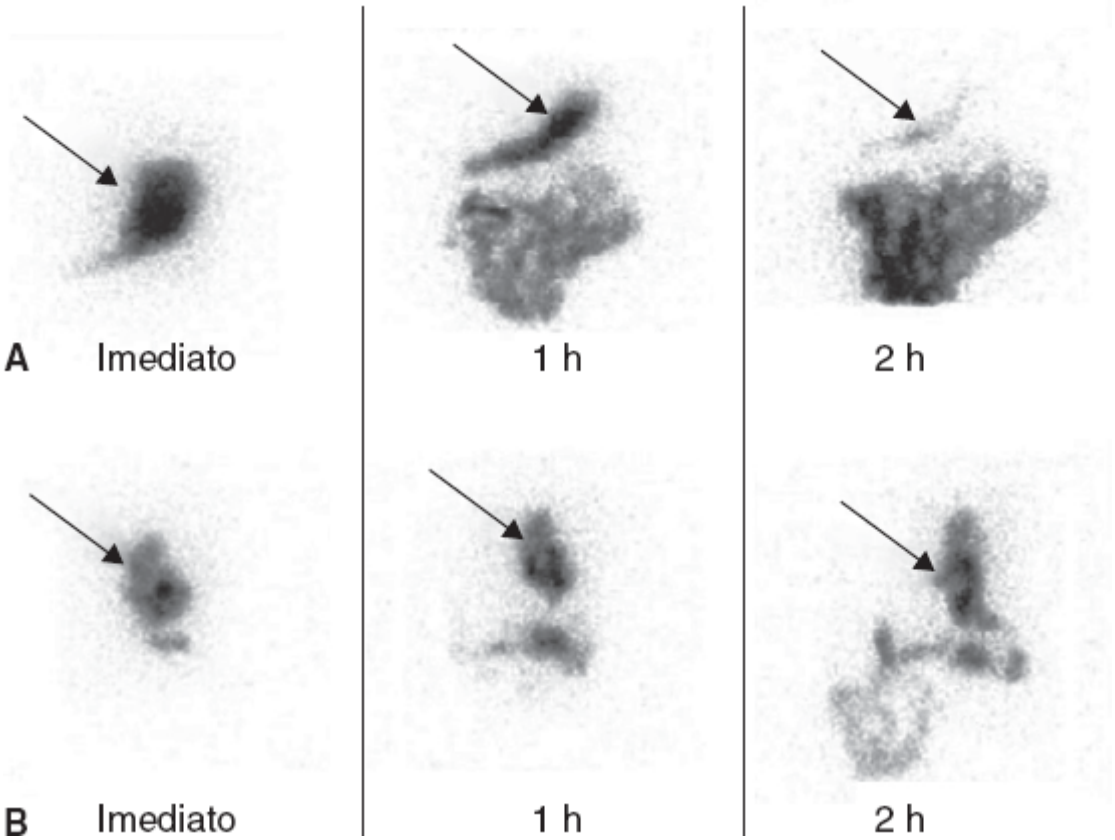


Figura 67.14 Cintigrafia com tecnécio-99: normal (**A**); gastroparesia (**B**). Notar retardo no esvaziamento gástrico no tempo de 2 horas (*seta*).

Quadro 67.8 Recomendações de sociedades científicas para rastreamento e diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular na prática clínica.

Parâmetro	Consenso de Toronto (2011)	ADA (2017)	AACE/ACE (2018)	SID/AMD (2018)
Sintomas	Rastreamento	Rastreamento	Rastreamento	Rastreamento
Sinais	Rastreamento	Rastreamento, diagnóstico	Rastreamento	Rastreamento
CARTS	Padrão-ouro	Útil em assintomáticos	Rastreamento	Rastreamento
VFC	Prognóstico	Pesquisa	Uso associado a CARTS	Pesquisa
Inclusão de indivíduos	Rastreamento universal de sinais e sintomas	Complicações microvasculares e/ou hipoglicemia sem sintomas	DM2 ao diagnóstico, DM1 > 5 anos de diagnóstico	Presença de RCV alto e complicações

CARTS: *cardiovascular autonomic reflex tests*, com base nas recomendações do Consenso de Toronto para neuropatia autonômica cardiovascular (NAC); VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RCV: risco cardiovascular; ADA: American Diabetes Association; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ACE: American College of Endocrinologists; SID: Sociedade Italiana de Diabetes; AMD: Associação de Médicos Diabetologistas. Adaptado de Spallone et al., 2011;[16] Spallone, 2019.[98]

Neuropatias urogenitais

A gravidade das manifestações urológicas é intensa, sobretudo as vesicais, que resultam de paralisia do músculo detrusor, alteração da sensação vesical, disfunção de receptores uroteliais e defeituoso mecanismo de sinalização. A investigação deve ser conduzida diante de infecções urinárias recorrentes, pielonefrites e bexiga palpável. Outras manifestações frequentes são: hesitação do ato de urinar, fluxo diminuído, intervalos aumentados entre as micções, sensação de esvaziamento vesical alterada e prolongamento do esvaziamento, ao que se seguem retenção e incontinência urinárias.[6,15,94,95]

A disfunção erétil (DE) envolve comprometimento neuropático, mas é também considerada uma disfunção endotelial e vascular, com clara associação à DCV.[6,15,94,95] A prevalência de DE varia de acordo com a população estudada e critérios diagnósticos empregados, mas é mais comum em homens e mulheres com DM.[6] No DCCT/EDIC (10º ano de seguimento), DE estava presente em 34%, disfunção orgástica em 20% e redução da libido (embora não esteja relacionada com DE por disautonomia) em 55%.[109] O diagnóstico deve ser feito após exclusão de outras causas e perfil hormonal para descartar hipogonadismo.[2,15]Controle glicêmico, com mais evidência no DM1, e de outros fatores de RCV pode melhorar a condição. O tratamento farmacológico inclui inibidores da fosfodiesterase tipo 5 como terapia de primeira linha. Prostaglandinas transuretrais, injeções intracavernosas, dispositivos a vácuo e próteses penianas podem ser tentados em casos avançados.[2,6,15]

Outras manifestações autonômicas

Disfunção sudomotora (disautonomia simpática periférica). Pode se manifestar como pele seca, anidrose ou intolerância ao calor e compreende uma das vias para o pé em risco de ulceração.[1,6] Uma forma rara de disfunção sudomotora é a sudorese gustatória, que compreende a sudorese excessiva limitada exclusivamente à região da cabeça e do pescoço, após a ingestão de determinados tipos de alimentos, sem relação com hipoglicemia e geralmente associada à DRD.[1,2,6,15,58] A triagem de rotina para disfunção sudomotora não é recomendada. A eficácia do agente antimuscarínico tópico glicopirrolato no tratamento da sudorese gustatória foi confirmada, e a aplicação diária atenua essa complicação por pelo menos 24 horas.[2,6,58] Anidrose e alterações em microcirculação nos membros inferiores, resultando em pele seca nos pés e *shunts* arteriovenosos, são fatores pré-ulcerativos; cuidados locais e hidratação atenuam o risco.[1,2,6,82-84]

Hipoglicemia não percebida (IAH). A IAH (*impaired awareness of hypoglycemia*) é definida como a habilidade diminuída de perceber o início da hipoglicemia e está associada a elevado risco de hipoglicemia grave em pessoas tratadas com insulina.[110] A NAD tem sido considerada por muitos anos como a causa de IAH, pela ativação autonômica de sintomas de alerta atenuada e respostas autonômicas deficientes resultantes de limiares alterados da contrarregulação hormonal (liberação de glucagon e epinefrina).[15] Contudo, estudos de limiares de geração de sintomas em DM1 não têm encontrado diferenças nem retardo no surgimento de sintomas diante de NAD.[111]

TRATAMENTO

Manejo clinicoterapêutico das neuropatias difusas diabéticas

■ *Controle da glicose, fatores de risco cardiovascular e mudanças no estilo de vida*

O foco do manuseio de PND e NAD é o controle da glicemia, e isso deve ser buscado para ambos os tipos de DM, com metas individualizadas,[81,82] principalmente para pacientes com DM1.[28,100,107] Além disso, modificações do estilo de vida, sobretudo em pacientes com DM2,[29,37] tratamento da dor,[2,18,51,112-115] com melhora da qualidade de vida, especialmente diante de disautonomias, devem ser pilares do tratamento.[2,31,51]

Os dados dos desfechos do controle da glicemia do DDCT/EDIC são claros em relação à prevenção das NAD no DM1. Além do alcance das metas glicêmicas, mudanças no estilo de vida e controle de fatores de RCV (dislipidemia – triglicerídeos, colesterol; HAS) requerem intervenção, sobretudo em pacientes com DM2,[8] a fim de prevenir e manejar NAC.[25,29]Contudo, dada a maior longevidade e maior prevalência de obesidade e SM em portadores de DM1, tais intervenções devem fazer parte do seu tratamento, como apontou o estudo referencial EURODIAB.[30] Exercício e controle de peso têm emergido como uma estratégia preventiva para as ND,[51] diante do papel da obesidade como segunda causa metabólica de PNDS, independentemente de hiperglicemia associada.[12,27] PND em conjunção com pré-DM[9-11,13] e SM[8,14] impõem investigação e intervenção; e interesse tem surgido em investigar os desfechos de PND após cirurgia bariátrica.[51]

■ *Exclusão de outras causas*

Descartar outras causas etiológicas e subjacentes se impõe.[2] Segundo o estudo referencial de Rochester, 10% dos pacientes com DM podem ter outras causas associadas.[56] Um perfil laboratorial deve ser solicitado após detalhada história clínica, incluindo pesquisa de deficiência de vitamina B_{12}, diante do amplo uso de metformina (dosar ácido metilmalônico com ou sem homocisteína pode ser útil);[51] TSH e T_4 livre; vitamina D3; imunoeletroforese com imunofixação para pesquisar gamopatias monoclonais; função renal etc. Importante questionar sobre abuso de álcool e uso de medicações, como quimioterápicos e antirretrovirais.

Tratamento medicamentoso da dor neuropática periférica

Serão abordados os medicamentos que têm evidência robusta para tratar a DNP e as terapias emergentes discutidas nas recentes revisões,[2,5,18,67,112-115] sendo fundamental seguir um algoritmo baseado em evidências.[2,3,6,18,51] A Figura 67.15 contém as recomendações da ADA endossadas pelo BRANSPEDI, Grupo Brasileiro de Neuropatias e Pé Diabético da SBD,[2,3]adaptadas à realidade brasileira.

Ressalta-se que os fármacos recomendados para os sintomas neuropáticos não influenciam absolutamente nos mecanismos fisiopatogênicos da PND e NAD.[2,3,6,7,18,27,51,112-115] Não há evidências convincentes de que o controle glicêmico ou manejo do estilo de vida sejam eficazes para tratar a dor em indivíduos com DM ou pré-DM, o que limita o tratamento da DNP às intervenções farmacológicas.[2,73]

Tratamento sintomático da polineuropatia diabética dolorosa

Diretrizes, consensos internacionais, revisões sistemáticas e agências regulatórias (NICE – www.nice.org, ANVISA – www.anvisa.org.br) têm recomendado nos últimos 10 anos, consistentemente, antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), gabapentinoides (anticonvulsivantes moduladores dos canais de cálcio ou ligantes da subunidade alfa-2-delta) e antidepressivos tricíclicos (ATD, inibidores da recaptação da monoamina).[2,6,18,27,51,112-115]

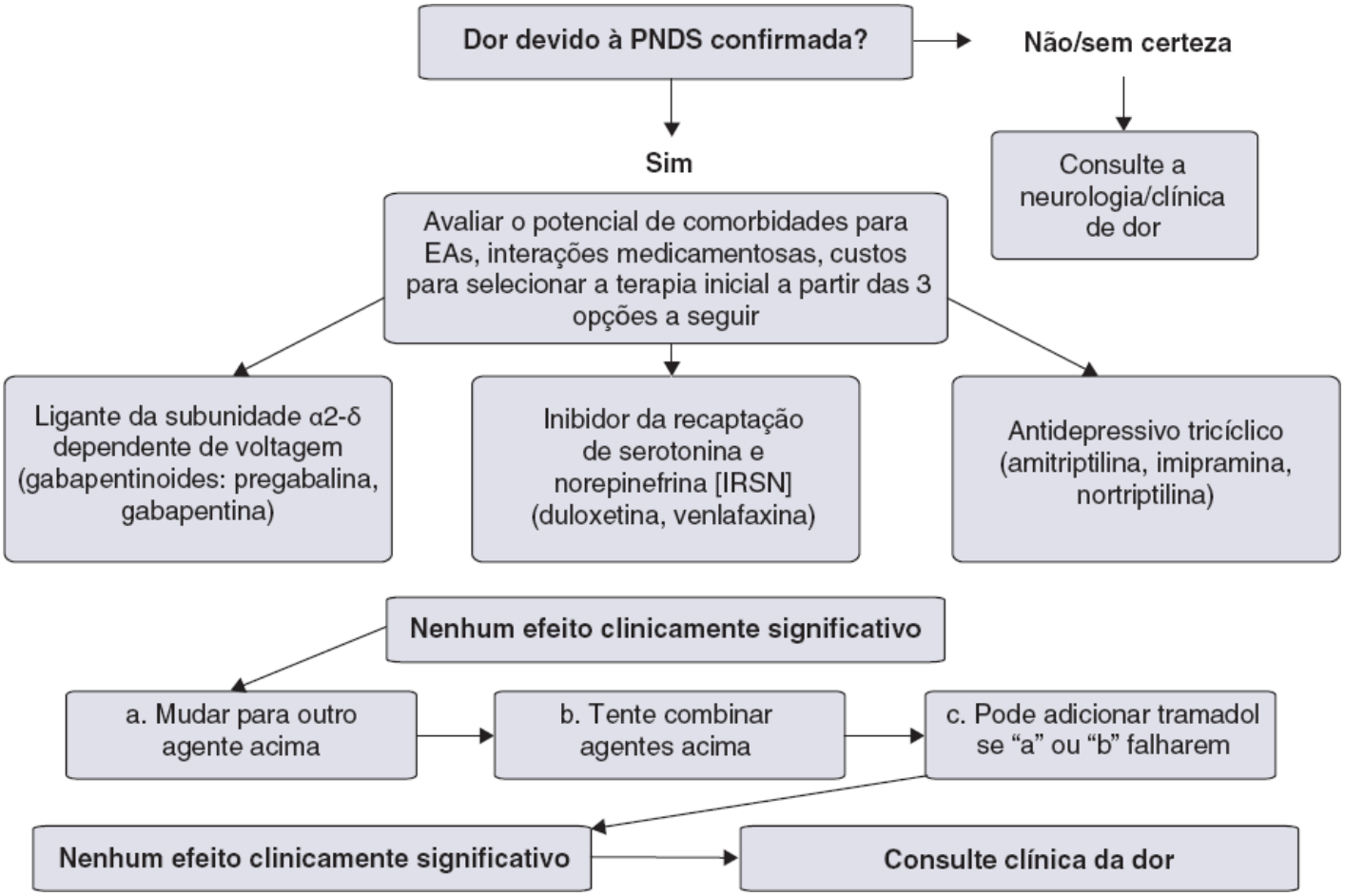


Figura 67.15 Adendo BRANSPEDI-SBD 2019: algoritmo do tratamento da PNDS e DNP após exclusão de outras causas. As medicações de primeira linha recomendadas, com base na aprovação da CONITEC, NICE e Consenso de Toronto,[6,18] são: gabapentinoides – pregabalina, gabapentina; ADT disponíveis no SUS – amitriptilina, imipramina (menos orexígena) e nortriptilina; e IRSN – duloxetina e, eventualmente, venlafaxina. (Adaptada de Pop-Busui et al., 2017;[2] Pedrosa, 2015;[5] Rolim et al., 2017.)[55]

Os medicamentos considerados de *primeira linha* para tratar PNDD e DNP do DM são: os gabapentinoides *pregabalina* e *gabapentina*; os ISRSN *duloxetina* e *venlafaxina*; e os ADT *amitriptilina* e *imipramina*. A *pregabalina* e a *duloxetina* são aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA), pela European Medicines Agency (EMA) e pela ANVISA para o tratamento da PNDD e DNP. *Pregabalina* e *gabapentina* devem ser ajustadas se houver disfunção renal,[6,18] e as versões em liberação prolongada estão aprovadas nos EUA: pregabalina (Lyrica CR®) e enacarbil gabapentina, (Horizant®). A segunda tem indicação adicional para síndrome das pernas inquietas. *Duloxetina* requer cuidados em pacientes com doença hepática e ADT não são recomendados em idosos, presença de NAC, glaucoma e alterações da próstata.[2,5,112,113,114] Uma revisão recente da Cochrane (Cochrane Review) questionou a qualidade de evidência de amitriptilina, por viés nas amostras pequenas, concluindo que não há evidências claras de efeito benéfico na DNP da PNDS, atentando para os efeitos adversos, mas não houve evidência de não eficácia.[2]

Os opioides tramadol, oxicodona e, recentemente, tapentadol[2,7,114] são *fármacos de segunda linha* e constituem uma alternativa, em uso monoterapêutico ou em combinação. As recomendações mais recentes da ADA[2] orientam restrição ao uso dessa classe, exceto a curto prazo, diante de efeitos como uso abusivo, dependência, superdosagem, fratura e IAM.[113] Além disso, opioides têm efeito limitado para a DNP e PNDD. Há relatos de que apenas 26% dos pacientes em terapia crônica com opioides receberam alguma medicação com base em algoritmos recomendados para tratar PND ou DNP, ou seja, a classe foi a primeira linha de tratamento na maioria dos casos.[113]

Portanto, faz-se necessária a divulgação ampla das diretrizes baseadas em evidências para evitar o uso disseminado dos opioides e tratamento inapropriado da PNDD e DNP. A Figura 67.16 mostra a versão do algoritmo proposto por Feldman et al. diante da problemática de excesso de opioides.[51]

■ *Outros anticonvulsivantes*

Compostos mais antigos como a carbamazepina foram substituídos por gabapentinoides (gabapentina e pregabalina), que têm maior eficácia e melhor perfil de segurança.[5,37,51] Outros anticonvulsivantes como *topiramato, lamotrigina* e *lacosamida* não são recomendados, devido à ausência de eficácia, e não têm aprovação da FDA, ANVISA e EMA. Clonazepam (0,5 a 2 mg/dia) pode ser útil para pacientes com cãibras ou síndrome das pernas inquietas.[5,6]

■ *Analgésicos simples, anti-inflamatórios e medidas locais*

O uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais (AINH) não é recomendado, exceto nas mononeuropatias compressivas, de forma eventual, com cautela na função renal e no trato gastrintestinal. Acupuntura ou *TENS* podem aliviar a dor na síndrome do túnel do carpo, mas o tratamento indicado, e nem sempre de resolução definitiva, é a cirurgia com secção do ligamento transverso do carpo.[5,18,114]

■ *Agentes tópicos*

A capsaicina, alcaloide encontrado na pimenta-vermelha, é utilizada em creme a 0,075% e promove a depleção tecidual da substância P, principal neurotransmissor dos estímulos dolorosos da periferia para o SNC. Não tem sido recomendada formalmente para o tratamento da DNP nem da PNDD.[1,6,18] Adesivos de lidocaína a 5% mostraram resultados promissores e são usados associados a outros analgésicos.[59]

Tratamento com base na fisiopatogênese da polineuropatia diabética periférica | Terapias modificadoras de doenças

Até o momento, não há terapias aprovadas para a modificação da história natural da PND, NAC ou outras formas de ND. Fatores importantes incluem a falta de concordância e uniformidade no uso de testes para PNDS mais sensíveis, que reflitam a história natural da doença e detectem a regeneração de fibras nervosas, além de amostras apropriadas de pacientes com diabetes.

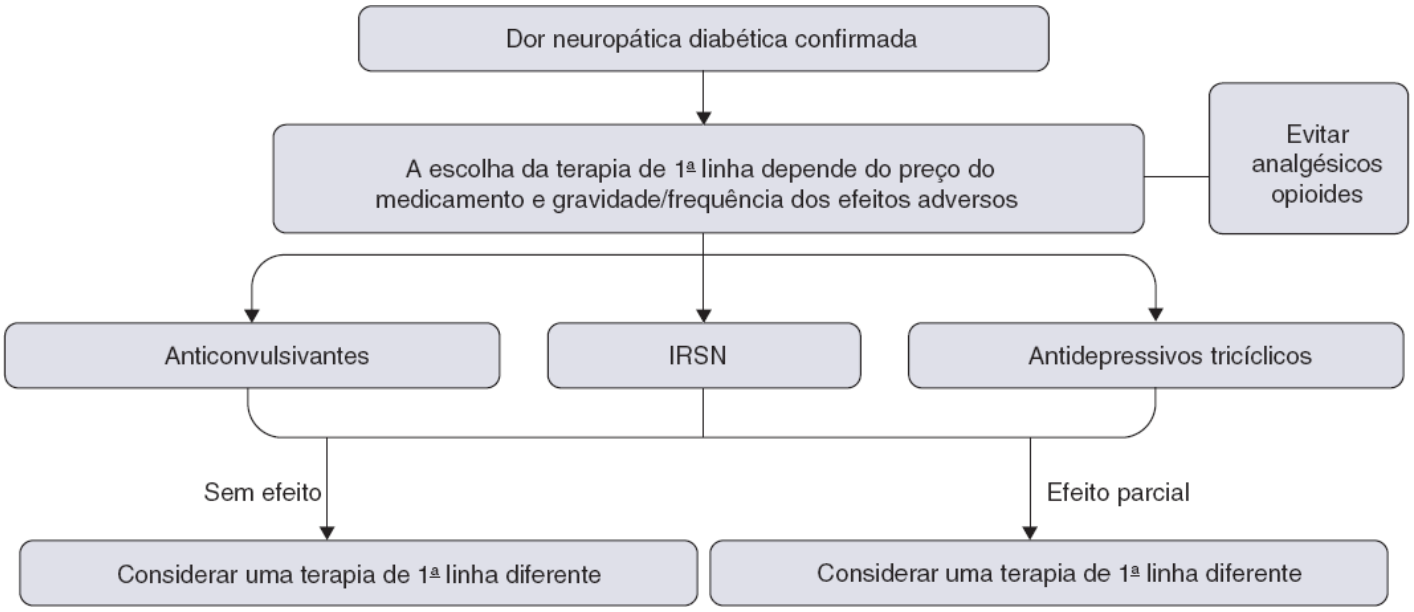


Figura 67.16 Tratamento da dor polineuropatia diabética dolorosa (PNDD). A ADA reforça evitar analgésicos opioides, diante do uso inadequado nos EUA: um em cada quatro pacientes são tratados com a classe, sem receber medicamentos de primeira linha antes. (Adaptada de Feldman et al., 2019.)[51]

Alguns medicamentos aprovados no Brasil, como ácido tióctico e benfotiamina, foram incluídos no Adendo BRANSPEDI-SBD.[3] Outros fármacos não lograram mostrar, até o momento, dados consistentes ou consolidados para aprovação, como os inibidores da aldose redutase, estudados desde 1980 pelo envolvimento da via do sorbitol no desenvolvimento da ND. No Japão e na Índia, há a liberação do uso de epalrestate; no Canadá, do ranirestat. Dados positivos têm sido relatados com o ponalrestate. A suplementação com ácidos poli-insaturados (ácido eicopentaenoico, ácido docosapentaenoico e ácido doco-hexaenoico) foi testada em pacientes com DM1, com melhora no comprimento da fibra fina através da CCM, mas a confirmação de eficácia requer amostra mais ampla.[51]

■ *Antioxidantes*

Ácido tióctico. Também chamado *ácido alfalipoico* (AAL). É um potente antioxidante que inibe a formação de radicais livres, atua como coenzima nos complexos multienzimáticos mitocondriais e tem sido usado na Alemanha há mais de 45 anos. No Brasil, é comercializado como comprimidos de alta liberação (*high release*), Thioctacid® 600 HR.[3] O NATHAN 1(*Neurological Assessment of THioctic Acid in Diabetic Neuropathy*, maior e mais duradouro *trial* com o ácido alfalipoico (seguimento de 4 anos, multicêntrico, randomizado, duplo-cego de grupo paralelo, com PND leve a moderada, 600 mg/dia em dose única), evidenciou mudanças da linha basal: menor progressão e melhora de sinais (reflexos e sensibilidade em membros superiores e inferiores, FC e força muscular) e de sintomas (dor em queimação e dormência). Não houve diferenças com o placebo em testes quantitativos, inclusive VCN, sem alcançar o objetivo primário. Essa é razão que explica a não aprovação nos EUA.[51] O ácido tióctico é muito bem tolerado, número necessário para tratar (NNT) de 6,3 e sem número necessário para causar danos (NNH) relatado. A glicemia pode diminuir pelo efeito antioxidante.[3,6,51] Devido a achados de metanálise, a apresentação intravenosa (disponível na Europa) é recomendada pelo Consenso de Toronto (evidência A).[6,18,113,114]

Benfotiamina. É um derivado da tiamina lipossolúvel (vitamina B_1) e, em modelos experimentais, inibe as vias de AGE, hexosamina e PKC diacilglicerol.[3] Em alguns estudos de fase III, foi mais eficaz que o placebo em indivíduos com PND sintomática. Todavia, em que pesem as ações multimodais e relatos de redução da dor quando em administrado doses altas, não houve diferenças nos marcadores inflamatórios nem melhora nos sinais de PND no estudo mais longo de 2 anos, permanecendo inconclusivo o uso no seu tratamento.[3,51,114]

A Figura 67.17 mostra as possíveis intervenções, com base nos mecanismos fisiopatogênicos.[114]

Transplante de pâncreas

O transplante de pâncreas é a única terapia que restaura a secreção de insulina, porém se limita a pacientes com doença renal terminal e hipoglicemia intratável com as terapias usuais. Vários estudos apontam diferentes tempos de duração de reversibilidade da PND, variando entre 3 e 12 meses, em 1 a 10 anos de seguimento. Por outro lado, as formas de

avaliação também são variadas (VCN, escores, testes autonômicos); mais recentemente, IENFD e CCM foram também usadas, mostrando dados positivos, principalmente com a CCM. Isso denota que a variabilidade de dados está associada aos critérios usados para a avaliação. Transplantes de ilhotas são técnicas menos invasivas, e estudos de VCN mostraram melhores dados do que com IENFD.[58,114]

Tratamento não farmacológico

Outras modalidades, tais como estimulação nervosa elétrica transcutânea, estimulação nervosa elétrica percutânea, estimulação neural eletromagnética e de frequência modulada e implante de estimulador elétrico na medula, têm sido tentadas para tratar a DNP associada à PND. Recente revisão mostrou melhora em relação ao placebo ou tratamento simulado. Acupuntura tem sido usada há bastante tempo, mas há dificuldades de avaliar os diferentes estudos pelo pobre desenho e medidas não convencionais de desfecho.[113]

A atividade fisioterapêutica supervisionada é uma medida adjuvante à terapia medicamentosa, notadamente quando há envolvimento motor e de pares cranianos. O uso de órteses (talas para imobilização, fixação do tornozelo) e fisioterapia são úteis na neuropatia monofocal compressiva (túnel do carpo, pé caído). Os pacientes devem ser também orientados quanto ao uso de calçados adequados.[5,60]

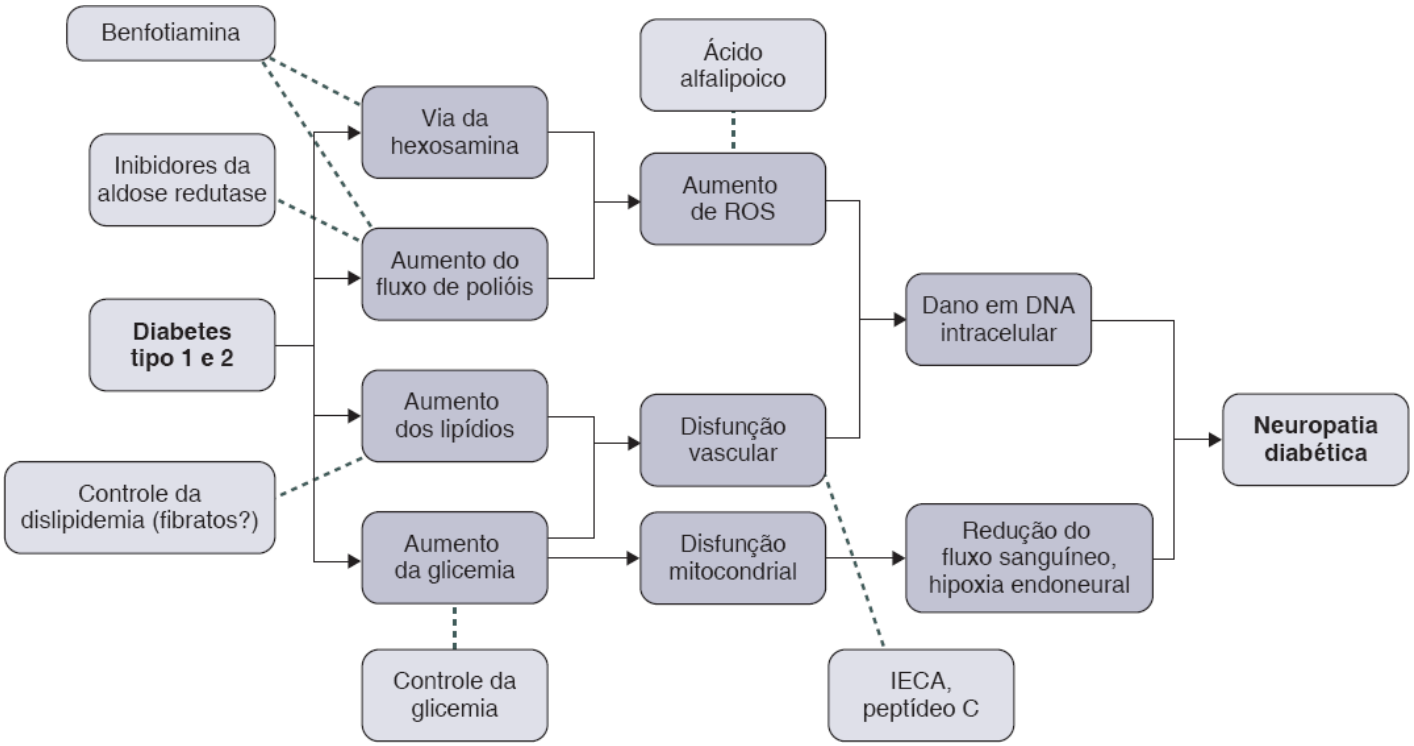


Figura 67.17 Abordagem da polineuropatia diabética seguindo mecanismos fisiopatogênicos. ROS: espécies reativas de oxigênio; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina. (Adaptada de Javed et al., 2015.)[114]

Manejo das mononeuropatias

Em sua maioria, essas formas de neuropatia são reversíveis e autolimitadas, sem relação com outras complicações diabéticas, tampouco com PNDD ou NAD. A intervenção é dirigida ao tratamento da dor, de grave intensidade, e segue as mesmas diretrizes do controle da dor na PNDD. Nas síndromes compressivas (túneis do carpo e do tarso), abordagem cirúrgica pode ser requerida, mas a recidiva pode ocorrer.[5,6,18]

Manejo das disfunções autonômicas

As NAD são as neuropatias difusas mais diversas e a apresentação clínica depende dos sistemas comprometidos. Em geral, não são isoladas e devem ser investigadas outras manifestações quando um diagnóstico é confirmado. O Quadro 67.9 apresenta um resumo da abordagem terapêutica para as diversas disfunções autonômicas.

O Quadro 67.10 resume todo o manejo das ND, de acordo com as recomendações da ADA, SBD e ALAD e seus respectivos graus de evidência.

■ *Gastroparesia*

O tratamento da gastroparesia pode ser dietético, medicamentoso ou cirúrgico. As refeições devem ser fracionadas e com baixo teor de gorduras. O uso de fármacos procinéticos, a fim de acelerar o esvaziamento gástrico, melhora os sintomas de plenitude e alivia o refluxo gastresofágico. Os mais utilizados são *metoclopramida* e *domperidona*, administrados antes de cada refeição, mas os efeitos gastrocinéticos tendem a diminuir com o tempo (por taquifilaxia). *Domperidona* é o mais bem tolerado. Diante da falha desses medicamentos, pode-se lançar mão da *eritromicina* (250 mg de 6/6 horas), que atua como agonista do receptor da motilina.

Cirurgias radicais (Y de Roux), gastrostomia, piloroplastia ou jejunostomia podem ser úteis, a fim de garantir um aporte nutricional apropriado e descompressão gástrica. Uso de *marca-passo gástrico* ou de injeção de *toxina botulínica* no piloro têm tido resultados positivos.[95] O sistema de infusão contínuo de insulina (SIC de insulina – *bomba*) é uma indicação formal diante do controle errático da glicemia.[5,15,82] Deve-se evitar uso de análogos de receptores do peptídeo similar ao glucagon 1 (GLP-1) ou inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) na GD.[15]

Quadro 67.9 Abordagem terapêutica das disfunções autonômicas.

Disfunções	Abordagem terapêutica
Gastroparesia	Refeições em pequenas porções e frequentes; procinéticos (metoclopramida, domperidona, eritromicina, levossulpirida); marca-passo gástrico; injeção de toxina botulínica no piloro; cirurgia etc.
Diarreia (frequentemente noturna, alternando com constipação intestinal e incontinência fecal)	Dieta com fibras solúveis e/ou restrição de glúten e lactose; antibióticos (tetraciclina, trimetoprima + sulfametoxazol, metronidazol, ciprofloxacino etc.); enzimas pancreáticas; antidiarreicos (loperamida, difenoxilato), anticolinérgicos (escopolamina, homatropina, codeína, atropina); clonidina; octreotide etc.
Constipação intestinal	Dieta rica em fibras; agentes lubrificantes; bisacodil; laxativos osmóticos; procinéticos (usar cautelosamente)
Hipotensão ortostática (HO)	Evitar mudanças posturais bruscas; meias elásticas; elevação da cabeceira à noite; aumentar ingesta de líquidos; ingerir água gelada antes de levantar-se; evitar bebidas quentes e consumo de álcool; evitar fármacos que causam HO (diuréticos, tricíclicos, nitratos); fármacos: fludrocortisona; midodrina; clonidina; octreotide
Taquicardia sinusal – disautonomia	Betabloqueadores cardiosseletivos
Bexiga neurogênica	Manobra de Credé; betanecol, doxasozina; autocateterização vesical intermitente; cirurgia do colo vesical
Disfunção sudomotora (anidrose, intolerância ao calor, pele seca, hiperidrose, sudorese gustatória)	Lubrificantes e emolientes da pele; glicopirrolato tópico; brometo de propantelina 10 mg a 30 mg/dia; escopolamina; toxina botulínica; vasodilatadores
Ejaculação retrógrada	Bronfeniramina, imipramina, fenilefrina
Disfunção erétil	Sildenafila, tadalafila, vardenafila; alprostadil; próteses etc.
Secura vaginal	Lubrificantes vaginais, cremes vaginais hormonais

Adaptado de Tesfaye et al., 2010;[6] Pedrosa et al., 2019;[15] Kempler et al., 2011.[95] O Adendo SBD ao Posicionamento da ADA, 2019, contempla práticas clínicas adotadas, de acordo com as agências regulatórias do Brasil[3] e a revisão ALAD, para a América Latina.[15]

Quadro 67.10 Recomendações baseadas em evidências da ADA com endosso da SBD e ALAD, para seguimento de pessoas com diabetes, em relação às neuropatias periféricas.

Recomendações com base em evidências	Grau
Prevenção	
Otimizar o controle glicêmico precocemente para prevenir ou retardar o desenvolvimento da PND e NAC em pessoas com DM1	A
Otimizar o controle da glicemia para prevenir ou retardar a progressão da PND em pessoas com DM2	B
Considerar uma abordagem multifatorial direcionada à glicemia, entre outros fatores de risco, para prevenir a NAC em pessoas com DM2	C
Rastreamento e diagnóstico	
Considerar o rastreamento de pacientes com pré-diabetes com sintomas de neuropatia periférica	B
Todos os pacientes devem ser avaliados quanto à PND, à época do diagnóstico do DM2 e 5 anos após o diagnóstico do DM1 e pelo menos anualmente após isso	B
A avaliação deve incluir histórico cuidadoso e pesquisa de sensibilidade à temperatura ou toque pontiagudo com palito (*pinprick*, função de fibra fina) e sensibilidade de vibração com um diapasão de 128 Hz (função de fibra grossa)	B
Todos os pacientes devem ser testados anualmente com monofilamento de 10 g para avaliar o risco neuropático de ulceração e amputação	B
Testes eletrofisiológicos ou encaminhamento ao neurologista raramente são necessários para o rastreamento, exceto em situações clínicas atípicas, se o diagnóstico não for claro ou se houver suspeita de etiologia diferente. Características atípicas incluem neuropatia motora predominando sobre a sensitiva, início rápido de sintomas ou apresentação clínica assimétrica	B
Tratamento	
O controle rigoroso da glicemia visando a valores quase normais em pacientes com DM1 reduz drasticamente a incidência de PND e é recomendado para a prevenção de PND e NAC no DM1	A
Em pacientes com DM2 mais avançado, com múltiplos fatores de risco e comorbidades, o controle intensivo apenas da glicose é modestamente eficaz na prevenção de PND, e metas centradas no paciente devem ser alcançadas	B
Intervenções no estilo de vida são recomendadas para a prevenção de PND em pacientes com pré-diabetes, síndrome metabólica e DM2	B
Tratamento da dor neuropática periférica do diabetes	

Considerar a pregabalina ou a duloxetina como abordagem inicial no tratamento sintomático da dor neuropática periférica associada ao diabetes	A
Gabapentina também pode ser usada como abordagem inicial eficaz, levando em consideração o *status* socioeconômico dos pacientes, comorbidades e possíveis interações medicamentosas	B
Embora não sejam aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), dos EUA, os antidepressivos tricíclicos também são eficazes para a dor neuropática diabética, mas devem ser usados com cautela, pelo maior risco de efeitos colaterais sérios*	B
Devido aos altos riscos de dependência e outras complicações, o uso de opioides, incluindo tramadol, não é recomendado como agente de primeira ou segunda linha no tratamento da dor associada à PND	E
Prevenção de queda	
Testes que avaliam a marcha e o equilíbrio devem ser considerados em pessoas com PND, para avaliar o risco de quedas	E
Fatores psicossociais	
Considerar o tratamento com duloxetina, pregabalina e gabapentina para melhorar a qualidade de vida em pacientes com dor neuropática periférica do diabetes (PNDD)	C
Avaliar os efeitos de PND na qualidade de vida para aumentar a adesão e a resposta ao tratamento da dor neuropática periférica do diabetes	E
Neuropatias autonômicas	
Sintomas e sinais de NAD devem ser avaliados em pacientes com complicações microvasculares e neuropáticas	E
Na presença de sintomas ou sinais de NAC, devem ser realizados testes que excluam outras comorbidades ou efeitos/interações medicamentosas que possam mimetizar NAC	E
Avaliar a possibilidade de sintomas e sinais de NAC em pacientes com hipoglicemia assintomática	C
Otimizar o controle da glicemia precocemente, para prevenir ou retardar o desenvolvimento de NAC em pessoas com DM1	A
Considerar uma abordagem multifatorial direcionada para glicemia, entre outros fatores de risco, para prevenir NAC em pessoas com DM2	C
Considerar modificações no estilo de vida para melhorar a neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com pré-diabetes	C
Avaliar gastroparesia em pessoas com neuropatia diabética, retinopatia e/ou doença renal do diabetes, observando os sintomas de variabilidade glicêmica inesperada, saciedade precoce, inchaço, náuseas e vômitos	C
	C

Excluir outras causas documentadas que alterem o esvaziamento gástrico, como o uso de opioides, ou agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (AR-GLP1) e a obstrução orgânica do esvaziamento gástrico antes da realização de testes especializados para a gastroparesia	
Testar gastroparesia, medindo o esvaziamento gástrico com cintigrafia de sólidos digestíveis em intervalos de 15 minutos por 4 horas após a ingestão de alimentos, ou fazendo um teste com ar expirado usando o ácido 13C-octanoico	B
Considerar a metoclopramida no curto prazo no tratamento da gastroparesia diabética*	E
Considerar a possibilidade de rastrear anualmente homens com outras formas de neuropatia diabética para disfunção erétil com perguntas simples sobre a libido e a capacidade de alcançar e manter uma ereção	C
Considerar o rastreamento de pacientes com outras formas de neuropatia diabética para sintomas do trato urinário inferior e disfunção sexual feminina na presença de infecções recorrentes do trato urinário, usando questionamentos relacionados a sintomas como noctúria, dor durante a relação sexual e outros	E

*Consultar o Adendo da SBD ao Posicionamento de Neuropatia Diabética da ADA,[3] para as práticas no Brasil e a revisão para a América Latina.[15] PND: polineuropatia diabética; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; NAD: neuropatias autonômicas diabéticas; ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes. Adaptado de Pop-Busui et al., 2017;[2] Pedrosa et al., 2019.[3,15]

■ *Enteropatia*

A estase intestinal e o crescimento bacteriano excessivo, sem sucesso com dieta, exigem o tratamento com antibióticos ou quimioterápicos de amplo espectro. Destacam-se: *tetraciclina*, *sulfametoxazol + trimetoprima*, *metronidazol* e *ciprofloxacino*. Pode ser benéfico o uso de antidiarreicos clássicos (*loperamida*, *difenoxilato*) ou anticolinérgicos (*escopolamina*, *homatropina*, *codeína*, *atropina*), atentando-se para a possibilidade de megacólon tóxico. A suplementação de *enzimas pancreáticas* pode ser útil, com ou sem insuficiência pancreática exócrina associada; *fibras solúveis* são opções, por diminuírem o trânsito intestinal.[3,15]

■ *Sintomas autonômicos cardiovasculares*

A HO destaca-se entre os sintomas de NAC pela importante alteração na qualidade de vida. O tratamento torna-se mais difícil quando há hipertensão arterial em decúbito. As medidas práticas incluem aumento da ingestão de sal, uso de meia elástica (atentar para presença de doença arterial obstrutiva periférica), suspensão de fármacos que causem HO (diuréticos, nitratos, tricíclicos) e elevação da cabeceira do leito à noite (ver Quadro 67.9). As terapias de primeira linha são o alfa-agonista *midodrina*, que promove melhora em um período bastante curto (10 mg, 2 a 4 vezes/dia VO), e a *fludrocortisona* (0,1 a 0,4 mg/dia VO), que aumenta o tônus arterial e expande o volume plasmático.[15,16,98]

Outros fármacos – *metoclopramida* (100 mg, 3 vezes/dia), *ioimbina* (10 mg, 3 vezes/dia), *clonidina* (0,1 a 0,4 mg/dia) – são usados mediante o *status* adrenérgico do paciente. Na HO refratária, frequentemente observada após as refeições, a *eritropoetina* (25 a 50 U/kg SC, 3 vezes/semana) pode ser opção, e corrige também a anemia se houver deficiência de eritropoetina. Os *betabloqueadores cardiosseletivos* são utilizados com boa resposta nas taquicardias.[5,62-65] O uso do antioxidante *ácido alfalipoico* mostrou melhora da redução da FC em relação ao placebo.[98]

■ *Bexiga neurogênica*

A medida inicial para os pacientes consiste em instruí-los a realizar a *manobra de Credé*, a fim de iniciar a micção. Uma opção é o agente simpaticomimético *betanecol* (10 mg, 4 vezes/dia), embora não promova um esvaziamento completo da bexiga. O $alfa_1$-bloqueador *doxazosina* (1 a 2 mg, 2 a 3 vezes/dia) induz relaxamento adicional do esfíncter vesical. Diante

de refratariedade, a cirurgia do colo vesical, que alivia o espasmo do esfíncter interno, e a autocateterização vesical intermitente são opções.[15,95] No entanto, o tratamento recomendado (classe B/C) pelo Painel de Toronto é a cateterização intermitente.[6,95]

■ *Sudorese gustatória*

Pode ser tratada com *propantelina* (15 mg, 3 vezes/dia VO) ou adesivos de *escopolamina*, cuja desvantagem principal é o efeito colinérgico. O uso tópico do agente antimuscarínico, *glicopirrolato*, pode reduzir 50% dos episódios e a gravidade em 100%. O transplante renal também implica melhora substancial do quadro.[2,15,59,95]

■ *Disfunção erétil e outras manifestações*

Os medicamentos mais eficientes são os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE-5): *tadalafila*, *sildenafila* e *vardenafila*. O percentual médio de resposta favorável é > 50%.[95] A ejaculação retrógrada pode ser tratada com agonistas alfa-adrenérgicos: *pseudoefedrina* (60 mg, 3 vezes/dia VO), *bronfeniramina* (8 mg, 2 vezes/dia VO), *imipramina* (25 mg, 3 vezes/dia VO) ou *fenilefrina*.[6,15] Em caso de ejaculação precoce, pode-se optar por ISRS (fluoxetina, paroxetina ou sertralina) em pacientes jovens.[94.95]

O Adendo da SBD ao Posicionamento da ADA contempla detalhamento sobre as medicações em uso no Brasil para uso nas manifestações clínicas das disautonomias;[3] recente revisão da ALAD também enfoca as intervenções clinicoterapêuticas na América Latina.[15]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

PND e NAC são complicações prevalentes e dispendiosas do diabetes, afetando até 50% dos pacientes no mundo.[2,114] Essas formas de ND constituem as complicações crônicas mais desafiadoras do DM, devido ao risco independente de mortalidade, complicações nos pés, incluindo amputações de membros inferiores, dor intensa, quedas e fraturas, arritmia, insuficiência cardíaca e impacto direto na função diária e na qualidade de vida.[2,99,101,115-117]

Na atual epidemia de diabetes,[4] a neuropatia afeta um amplo espectro de cuidados médicos diante da indisponibilidade de terapias modificadoras de doenças.[2,51] Além disso, constata-se no meio científico um declínio no interesse das empresas farmacêuticas em desenvolver terapias novas e eficazes para a neuropatia.[51]

Os relatos mais recentes do DCCT/EDIC,[118] apontados por Braffett e Pop-Busui et al., fornecem avaliação e análise minuciosas de inúmeras características clínicas e fatores de risco, considerados isoladamente e em conjunto, associados a PND e NAC em uma grande coorte de participantes com DM1, que foram fenotipados com avaliações detalhadas e padronizadas de neuropatia, com fatores de risco obtidos longitudinalmente por mais de 20 anos. HbA_{1c} com média elevada foi o fator de risco mais forte para PND; no entanto, NAC foi associada também a idade, duração do diabetes e microalbuminúria. Embora a hiperglicemia desempenhe um papel central no desenvolvimento de PND e NAC, tais dados apontam para vários outros fatores de risco que impulsionam o desenvolvimento e a progressão desta temível complicação. O controle da hiperglicemia pode impedir a progressão em até 60%, mas não em 100%; e para obter a reversibilidade da neuropatia, serão necessários muitos anos de euglicemia completa.[119]

Além das informações sobre os mecanismos biológicos subjacentes recentemente descobertos, esses dados têm informações críticas sobre o espectro de fatores de risco e os fenótipos de pacientes com neuropatia e com DM1. Com relação ao DM2, o estudo ADDITION traz importantes questionamentos acerca da irreversibilidade e do uso de CARTS no rastreio e diagnóstico de NAD.[37]

Outro ponto importante é a compreensão do potencial papel das novas classes usadas como terapias antidiabéticas, os inibidores do cotransportador de sódio e glicose (iSGLT2) e os agonistas do receptor do GLP-1, diante dos robustos dados positivos para a doença cardiovascular em pessoas com DM, como discutido na revisão recente de Spallone.[98] Em virtude da ampla e multifacetada ação da 25OH-vitamina D, dados promissores apontam seu papel na evolução da PND e PNDD;[120] no entanto, as reduzidas amostras e a qualidade dos dados requerem mais estudos, como aponta Tesfaye em interessante prova de conceito.[121]

Essas possibilidades – ao lado de intervenção multifatorial em ambos os tipos de DM, SM e obesidade, comprovação de terapias modificadoras dos mecanismos fisiopatogênicos, aliadas a uma ação proativa com o envolvimento dos profissionais de saúde, sobretudo médicos, a fim de diagnosticar e intervir por intermédio de medidas simples e de modo

adequado – representam, de fato, o cenário estratégico para o enfrentamento de uma das complicações mais desafiadoras do diabetes: as ND.

Resumo

As neuropatias diabéticas (ND) estão entre as complicações crônicas mais comuns do diabetes melito (DM), com comprometimento dos sistemas nervosos somático e autônomo. A forma mais comum é a polineuropatia distal simétrica (PNSD), que acomete 50% das pessoas com DM, alterando a qualidade de vida, pela dor que se acompanha de depressão, disfunções autonômicas, úlceras e amputações, além de provocar mortes prematuras. A obesidade, acompanhada ou não de DM e SM, surge como causa importante de PNSD e merece atenção, bem como disglicemias do pré-DM e os novos mecanismos associados à dislipidemia, por meio dos deoxiesfingolipídios. Por outro lado, metade das pessoas pode ter ND sem sintomas, o que impõe ação proativa de rastreamento desde o diagnóstico entre as pessoas com DM tipo 2 (DM2) e a partir de 5 anos de duração da doença para aquelas com DM1. Medidas simples, como história clínica, exame neurológico para detecção de alterações em fibras finas e grossas, além de avaliação do risco neuropático de ulceração, devem ser realizadas por todos os médicos, anualmente, como também profissionais de saúde engajados no cuidado do DM. Nenhum tratamento está disponível para tratar as ND a partir da mudança na história natural da doença. Muitos estudos estão em andamento, considerando-se a complexidade e o envolvimento multifatorial, além da hiperglicemia, em ambos os tipos de DM. Os elevados custos das ND e suas complicações resultam da sua persistente condição negligenciada em cenários clínicos, de pesquisa e de gestão de saúde. Esse fato repercute na ausência de políticas preventivas, em que pesem ações regionais em todas as partes do mundo, por um contingente de profissionais de saúde que não desistem de buscar contornar a condição de “cinderela da diabetologia”, que têm as ND. Apesar de a polineuropatia diabética (PND) e a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) serem preditoras de risco de morte, para ambos os tipos de DM (com evidência mais robusta no DM2), seguem como as únicas complicações sem tratamento específico. Para 2021 e os anos que se seguem, espera-se que as pesquisas pré-clínicas e clínicas possam mudar essa lamentável realidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boulton AJ. Diabetic neuropathy and foot complications. Handb Clin Neurol. 2014; 126:97-107.
2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017; 40:136-54.
3. Pedrosa HC, Macedo GMCM, Rolim LPCS et al. Posicionamento Oficial SBD No 05/2019. Neuropatia Diabética. Posicionamento em Neuropatias Diabéticas da ADA e Adendo de Recomendações Práticas do BRANSPEDI – SBD. Disponível em: www.diabetes.org.br
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpe P et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 157 (2019) 1078453.
5. Pedrosa HC. Neuropatia diabética. E-Book 2015. Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: www.diabetes.org.br.
6. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. On behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Care. 2010; 33:2285-9.
7. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28 Suppl 1:8-14.
8. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017, 24:103-11.
9. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care. 2008; 31:464-9.
10. Boulton AJM, Malik RA. Neuropathy of IGT and its measurement. Diabetes Care. 2010; 33:207-8.
11. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG Survey. Diabetes Care. 2012; 35:584-91.
12. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E et al. Better diagnostic accuracy of neuropathy in obesity: A new challenge for neurologists. Clin Neurophysiol. 2018; 129: 654-62.
13. Gordon Smith A, Robinson Singleton J. Idiopathic neuropathy, pre-diabetes and the metabolic syndrome. J Neurol Sci. 2006; 242:914.
14. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E et al. Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. JAMA Neurol 2016; 73:1468-76.
15. Pedrosa HC, Braver JD, Rolim LC et al. Neuropatía autonómica diabética. Rev ALAD. 2019; 9:72-9.
16. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27:639-53.

17. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia.1993; 36:150-4.
18. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 629-38.
19. Abbot C, Malik R, Van Ross ERE et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based population in the UK. Diabetes Care. 2011; 34:2220-4.
20. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D et al. A new look at painful diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 144:177-91.
21. van Hecke O, Austin SK, Khan RA et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain. 2014; 155:654-662.
22. Lapin R, Pantalone KM, Milinovich A et al. Pain in patients with type 2 diabetes-related polyneuropathy is associated with vascular events and mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:dgaa394
23. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). Diabetologia. 1998; 41:1263-9.
24. Tapp R, Shaw J. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Tesfaye S, Boulton AJM (Ed.). Diabetic neuropathy. Oxford: Oxford Diabetes Library, 2009. p. 1-8.
25. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N et al.; BARI 2D Investigators. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. J Peripher Nerv Syst. 2009; 14:1-13.
26. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012; 11:521-34.
27. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: what does the future hold? Diabetologia. 2020; 63:891-7.
28. Martin CL, Albers JL, Pop-Busui R, for the DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2014; 37:31-8.
29. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348:383-9.
30. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med. 2005; 352:341-50.
31. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. Curr Diab Rep. 2014; 14:528.
32. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. Diabetes. 2009; 58:1634-40.
33. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE Cohort. Diabetes Care. 2015; 38:793-800.
34. Pourhamidi K, Dahlin LB, Englund E et al. No difference in small or large nerve fiber function between individuals with normal glucose tolerance and impaired glucose tolerance. Diabetes Care. 2013; 36:962-4.
35. Jaiswal M, Divers J, Dana Dabelea D et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2017; 40:1226-32.
36. Liu X, Xu Y, Na M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheralneuropathy: A meta-analysis. PLoS One. 2019;14: e0212574.
37. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EMet al. Risk factors for Incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. Diabetes Care. 2018; 41:1068-75. 2062 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212574.
38. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. Diabetes. 2005; 54:1615-25.
39. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2000; 23 Suppl 2:B21-9.
40. Vincent AM, Russell JW, Low P et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev. 2004; 25:612-28.
41. Calsolari MR, Nogueira-Machado JA, Vilar L et al. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na neuropatia diabética. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM (Ed.). Neuropatias e pé diabético. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2014. p. 17-29.
42. Singh R, Barden A, Mori T et al. Advanced glycation end products: a review. Diabetologia. 2001; 44:129-46.
43. Bierhaus A, Nawroth PP. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses in diabetes mellitus and its complications. Diabetologia. 2009; 52:2251-63.
44. Veloso CA, Fernandes JS, Volpe CM et al. TLR4 and RAGE: similar routes leading to inflammation in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab. 2011; 37:336-42.
45. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? J Diabetes Invest. 2011; 2:18-32.
46. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. Trends Endocrinol Metab. 2012; 23:133-41.
47. Ekberg K, Johansson BL. Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. Exp Diabetes Res. 2008; 2008:457912.
48. Phillips LK, Prins JB. The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2008; 10:156-64.
49. Tavakoli M, Mojaddid M, Fadavi H et al. Pathogenesis of human diabetic neuropathy. In: Tesfaye S, Boulton AJM (Ed.). Diabetic neuropathy. Oxford: Oxford University Press, 2009; 2:9-16.
50. Coppack SW, Watkins PJ. The natural history of diabetic femoral neuropathy. Q J Med. 1991; 79:307-13.
51. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5:41.
52. Sima AA, Nathaniel V, Prashar A et al. Endoneurial microvessels in human diabetic neuropathy. Endothelial cell dysjunction and lack of treatment effect by aldose reductase inhibitor. Diabetes. 1991; 40:1090-9.

53. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes. 1997; 46 (Suppl 2):S54-7.
54. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005; 28:956-62.
55. Rolim LC, Koga da Silva EM, De Sá JR, Dib SA. A systematic review of treatment of painful diabetic neuropathy by pain phenotype versus treatment based on medical comorbidities. Front Neurol. 2017; 8:285.
56. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Diabetes Care. 1999; 22:1479-86.
57. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947-1973. Diabetes Care. 1978; 1:168-88.
58. Boulton AJM. Neuropatias diabéticas. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM (Ed.). Neuropatias e pé diabético. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2014. p. 1-16.
59. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014; 14:473.
60. Smith BE. Focal and entrapment neuropathies. Handb Clin Neurol. 2014; 126:31-43.
61. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. Muscle Nerve 2002; 25:477-91.
62. Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. Cochrane Database Syst Ver. 2012;6:CD006521.
63. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. Brain. 2015; 138:43-52.
64. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. Neurology. 1995; 45:1832-6.
65. Bharucha NE, Bharucha AE, Bharucha EP. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. Neurology. 1991; 41:1315-7.
66. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. Neurology. 2015;84: 259-64.
67. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 329:977-86.
68. Lu B, Hu J, Wen J et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in chinese subjects with diabetes and pre-diabetes – shanghai diabetic neuropathy epidemiology and molecular genetics study (SHDREAMS). PLOS ONE. 2013; 8:4e61053.
69. Callaghan Callaghan BC, Gao L, Li Y et al. Diabetes and obesity are themain metabolic drivers of peripheral neuropathy. Ann Clin Trans Neurol. 2018; 5:397-405.
70. Hanewinckel R, Drenthen J, Ligthart S et al. Metabolicsyndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a prospective population-based cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016; 87:1336-42.
71. Daousi C, McFarlane IA, Woodward A et al. Chronic painful peripheral neuropathy in a urban community: a control comparison of people with and without diabetes. Diabet Med. 2004; 21:976-82.
72. Davies M, Brophy S, Williams R et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006; 29:1518-22.
73. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. Diabet Med. 2002; 19:870-3.
74. Said G, Baudoin D, Toyooka K. Sensory loss, pain, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic neuropathy. J Neurol. 2008; 255:1693-702.
75. Malik R, Tesfaye S, Newrick K et al. Sural nerve pathology with minimal but progressive neuropathy. Diabetology. 2005; 48:578-85.
76. Rojas J, Chávez-Castillo M, Torres W et al. Peripheral and autonomic neuropathy in an adolescent with type 1 diabetes mellitus: evidence of symptom reversibility after successful correction of hyperglycemia. J Res Diabetes. 2014 (2014), Article ID 899900, 22 pages.
77. Davies M, Brophy S, Williams R et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006; 29:1518-22.
78. Malik RA, Veves A, Tesfaye S. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27:678-84.
79. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care. 2013; 36:2456-65.
80. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study. Diabetes Care. 1994; 17:557-560.
81. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. Diabetes Care. 2020; (Suppl 1): S98-S110.
82. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: (www.diabetes.org.br 2019-2020).
83. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J et al. for the IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020;36:e3266.
84. Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético: Consenso Internacional sobre Pé Diabético. Pedrosa HC. Andrade AC, Tradutoras. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, SES-DF (2001). Disponível em: (http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/conceinterpediabetico.pdf).
85. Cobbas RA, Gomes MB. Dados brasileiros de neuropatia diabética. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM (Ed.). Neuropatias e pé diabético. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2014. p. 80-86.
86. Pedrosa HC, Tavares SF, Saigg MAC et al. Programa Passo a Passo – fichas clínicas. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM (Ed.). Neuropatias e pé diabético. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2014. p. 297-307.

87. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS et al. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. Diabetologia. 2009; 52:1265-73.
88. Vileikyte L, Gonzalez J S. Recognition and management of psychosocial issues in diabetic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014;126:195-209.
89. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. Diabetes. 2007; 56:2148-54.
90. Tavakoli M, Quatrinni C, Abbot A et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2010; 33:1792-7.
91. Perkins BA, Lovblom LE, Bril V et al. Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. Diabetologia. 2018; 61:1856-61.
92. Spallone V, Morganti R, Siampli M et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. Diabet Med. 2009; 26:686-92.
93. Gómez-Banoy N, Cuevas V, Soler F et al. Screening tests for distal symmetrical polyneuropathy in Latin American patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Endocrinol Metab. 2017;61/5.
94. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD et a. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003; 26:1553-79.
95. Kempler P, Amarenco G, Freeman R et al. Management strategies for gastrintestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27:665-77.
96. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care. 1985; 8:491-8.
97. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation. 2007; 115:387-97.
98. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. Diabetes Metab J. 2019; 43:3-30.
99. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care. 2004; 27:2942-7.
100. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). Circulation. 2009; 119:2886-93.
101. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in intervention arm in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care. 2006; 29:914-9.
102. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA Survey. Diabetologia. 2015; 58:1118-28.
103. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010; 33:1578-84.
104. Gandhi RA, Marques JLB, Selvarajah D et al. Painful diabetic neuropathy is associated with greater autonomic dysfunction than painless diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2010; 33:1585-90.
105. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2003; 26:1895-901.
106. Tannus LRM, Sperandei S, Montenegro Jr RM et al. Reproducibility of methods used for the assessment of autonomous nervous system's function. Auton Neurosci. 2013; 177:275-9.
107. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. Diabetes Care. 2010; 33:434-41.
108. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol. 2012; 107:82-8.
109. Penson DF, Wessells H, Cleary P et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sexual dysfunction and symptom impact in men with long-standing type 1 diabetes in the DCCT/EDIC cohort. J Sex Med. 2009; 6:1969-78
110. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. Diabetes Metab. 2010; 36(Suppl 3): S64-74.
111. Olsen S, Bjørgaas MR, Asvold BO. Impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes is not associated with autonomic dysfunction or peripheral neuropathy. Diabetes Care. 2016; 39:426-33.
112. Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol.2015; 14:162-73.
113. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy. JAMA. 2015;314(20):2172-81.
114. Javed S, Uazman A, Malik RA. Treating diabetic neuropathy and emerging solutions. Rev Diabet Stud. 2015; 12:63-83.
115. Tesfaye S. Tratamento farmacológico da neuropatia diabética dolorosa. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM (Ed.). Neuropatias e pé diabético. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2014, p. 87-104.
116. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B et al. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. J Diabetes Complications. 2015; 29:212-7.
117. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE et al. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 yr of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study I. Diabetes Care. 1990; 13:741-7.
118. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW et al. DCCT/EDIC Study Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes. 2020; 69:1000-10.

119. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. JACC Cardiovasc Imaging. 2010; 3:1207-15.
120. Uazman A, Malik R. Vitamin D and painful diabetic neuropathy: missing link or innocent bystander? Diabetes Manag. 2013; 3:277-9.
121. Shillo P, Selvarajah D, Greig M et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. Diabet. Med. 2019; 36:44-51.
122. Körei AE, Kempler M, Istenes I et al. Why not to use the handgrip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes mellitus? Curr Vasc Pharmacol. 2017;1566-73.

68

Pé Diabético | Avaliação e Tratamento

Hermelinda Cordeiro Pedrosa • Ana Carolina Thé • George de Souza Chagas •
Geísa Macedo • Andrew J. M. Boulton

INTRODUÇÃO

O International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) definiu pé diabético como "infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles do pé associadas a neuropatia e/ou doença arterial nas extremidades dos membros inferiores em pessoas com diabetes melito".[1] É uma das complicações mais impactantes do diabetes melito (DM) e sua incidência tende a aumentar à medida que a epidemia global do DM ascende, diante da maior longevidade da população e da associação com a obesidade. Atualmente estima-se que 463 milhões de pessoas vivam com DM no mundo, com uma projeção de 700 milhões em 2045.[2] O DM é a principal causa de amputação não traumática de membros inferiores (Figura 68.1), sendo responsável por 83% das amputações maiores nos EUA.[3] Ulcerações em pés de pacientes diabéticos (UPD) precedem mais de 80% das amputações, com piora na qualidade de vida do paciente diante do impacto pessoal e para a família decorrente do tratamento hospitalar prolongado, do absenteísmo e da aposentadoria precoce, além de elevado custo para o sistema de saúde.[1,4] Os resultados do estudo *The European Study Group on Diabetes and Lower Extremity Project* (EURODIALE) mostraram que apenas 2/3 das UPD cicatrizarão eventualmente, e o perfil demográfico típico do paciente que evolui com UPD e/ou amputação é de indivíduos com DM tipo 2 (DM2) de longa duração, do sexo masculino, com comorbidades (principalmente doença renal do diabetes em estágio avançado ou em fase terminal e limitada deambulação.[5]

Figura 68.1 O diabetes melito é a causa mais frequente de amputação não traumática em membros inferiores (50 a 70% dos casos). Estima-se que a cada 20 segundos uma pessoa com a doença perca parte do pé, o pé ou a perna em todo o mundo.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E SOCIOECONÔMICOS

Os dados populacionais sobre pé diabético apresentam problemas de ordem metodológica dos desenhos dos estudos e da seleção de amostras. A prevalência global de UPD é estimada em 6%,[3] com incidência cumulativa ao longo da vida de 25%.[6] O risco de morte em 5 anos para pacientes com UPD é 2,5 maior que em pacientes diabéticos e sem úlceras.[7] Os dados são provavelmente mais altos em países com baixa situação socioeconômica e em desenvolvimento.[4,8,9] No Brasil, um estudo de 2010 com base em um modelo hipotético envolveu uma população de 7,12 milhões de pessoas com DM2 e estimou 484.500 UPD ao ano, 169.600 admissões hospitalares e 80.900 amputações, das quais 21.700 teriam desfecho de morte.[10] Considerando-se o número estimado de diabéticos para o país em 2019 de 16,8 milhões,[2] esses números potencialmente estariam mais que duplicados. O acompanhamento por mais de 10 anos de 247 pacientes diabéticos, com ou sem prévia amputação, comprovou mortalidade cumulativa com 1, 3, 5 e 10 anos de 15,4, 33,1, 45,8 e 70,4%, respectivamente.[11]Em países em desenvolvimento, o custo de tratamento para um caso complexo de UPD equivale a 5,7 anos da renda anual, representando ruína financeira para os pacientes e suas famílias.[12] Dados brasileiros estimam que o reembolso praticado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é sete vezes menor do que o observado na saúde suplementar privada.[13] No Brasil, os custos médicos anuais para procedimentos relacionados ao pé diabético, incluindo as amputações, foram de 9,89 milhões de dólares em 2014.[14]

MECANISMOS DA ULCERAÇÃO

As UPD são comumente causadas por estresse repetitivo em uma área sujeita a grande estresse vertical ou de cisalhamento em pacientes com neuropatia periférica, com ou sem a doença arterial periférica.[14,15] Traumatismos externos, decorrentes, sobretudo, de calçados inadequados, objetos dentro dos calçados, caminhar descalço, quedas, acidentes e tipo de atividade, são responsáveis por 80 a 90% das UPD. Lesões pré-ulcerativas, como bolhas, pele macerada, micoses interdigitais e calosidades, podem ocasionar UPD, se não houver intervenção em tempo hábil.[14,15]

Polineuropatia diabética

A exposição prolongada à hiperglicemia provoca danos às fibras nervosas finas (tipo-C e delta-A), acarretando insensibilidade e, em fases mais avançadas, acometimento das fibras grossas (beta-A e alfa-A), produzindo deformidades estruturais nos pés. Danos às fibras grossas também resultam em perda da propriocepção, do movimento articular e da noção de posição segmentar nas pernas e nos pés, e, em estágios avançados, em fraqueza muscular e alterações da

arquitetura óssea.[16-18] Observam-se, então, deformidades neuropáticas típicas como dedos em garra ou em martelo, proeminências de metatarsos e acentuação do arco plantar. Consequentemente, surgem áreas de pressão anormal (metatarsos; região dorsal e plantar dos dedos dos pés) e modifica-se o padrão normal da marcha ao caminhar.[16-18] Assim, a tríade da UPD é a conjunção de polineuropatia diabética (PND), deformidade e traumatismo.[19]

O comprometimento das fibras simpáticas (finas) pela neuropatia autonômica periférica resulta em diminuição ou ausência de sudorese (anidrose) e pele ressecada, predispondo a rachaduras e fissuras (Figura 68.2). Além disso, alterações na microcirculação pela denervação dos receptores nociceptivos perivasculares e pelo espessamento da membrana basal dos capilares desequilibram os mecanismos reguladores da vasodilatação e vasoconstrição, com aumento do fluxo e surgimento de fístulas arteriovenosas que desviam esse fluxo dos tecidos profundos.[16,17] O resultado clínico é um pé "quente", veias dorsais distendidas e, algumas vezes, edema.

Figura 68.2 A neuropatia autonômica causa diminuição ou ausência de sudorese (anidrose), cuja apresentação clínica é o ressecamento da pele, predispondo a rachaduras e fissuras, que podem resultar em úlceras e amputações.

O processo de glicosilação não enzimática e a maior deposição de produtos avançados de glicosilação tardia (AGES) em fibras do colágeno, articulações e pele favorecem a limitação da mobilidade articular, com redução da amplitude articular, sobretudo na região subtalar.[16-18]A incapacidade do hálux de realizar dorsiflexão e extensão (demonstrada pela goniometria), deformidades nos pés e alterações no padrão da marcha resultam em modificações na biomecânica e pressões plantares anormais.[18] O traumatismo repetitivo do caminhar não é percebido, devido às perdas da sensibilidade protetora plantar e da sensibilidade dolorosa, surgindo hiperqueratose e calos, que aumentam a pressão local em até 30%.[20] Caso a carga não seja removida e redistribuída, lesões se instalarão nas áreas de pressão das deformidades, com ruptura da pele e consequente infecção (Figuras 68.3 e 68.4).[18,20] A Figura 68.5 resume os determinantes do pé em risco e os mecanismos de ulceração.

Figura 68.3 Úlceras neuropáticas, com acentuada hiperqueratose (80 a 90% dessas úlceras são precipitadas por fatores externos, sobretudo o uso de calçados inadequados).

Figura 68.4 Aspecto característico de úlcera plantar neuropática.

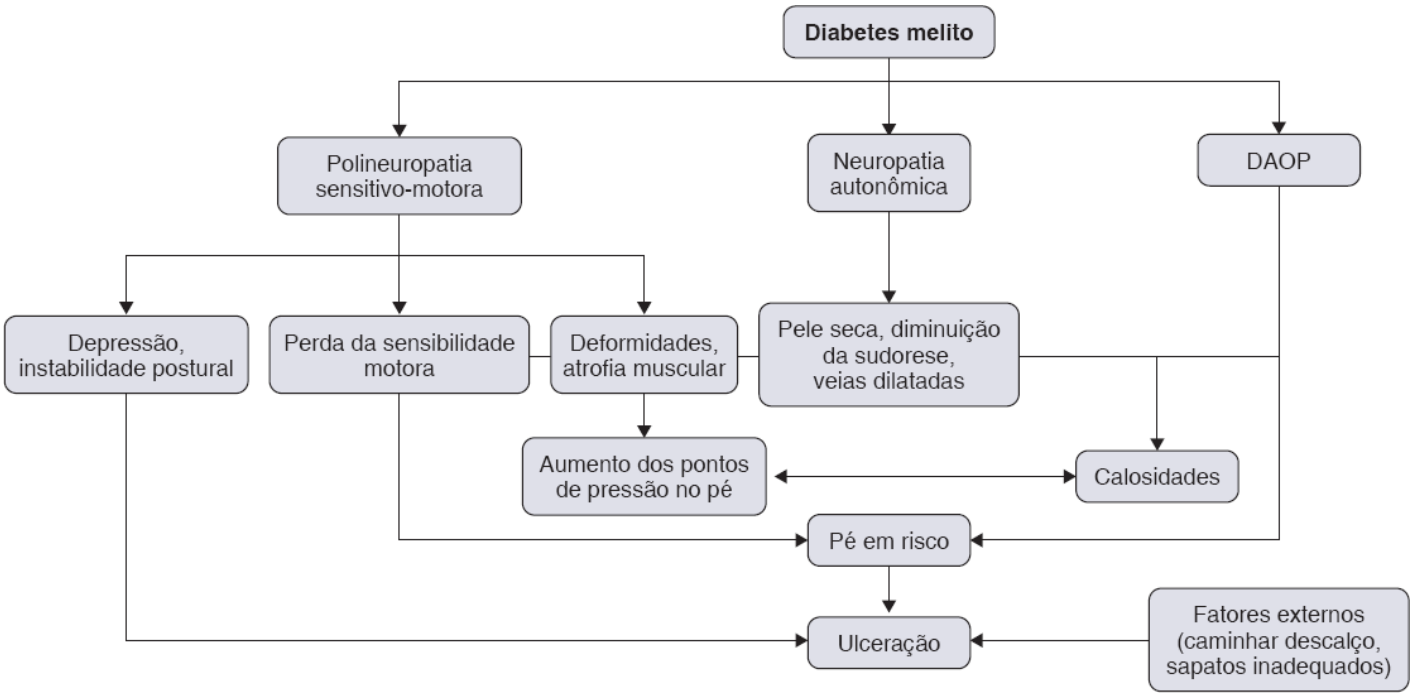


Figura 68.5 Mecanismos de ulceração. O pé em risco resulta de uma combinação de polineuropatia diabética sensitivo-motora (deformidades e pressão plantar) e neuropatia diabética autonômica (pele seca), complicando-se pela doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). (Adaptada de Vileikyte e Gonzalez, 2014.)[21]

Pé de Charcot

Uma complicação grave e incomum é a neuroartropatia de Charcot ou pé de Charcot (Figura 68.6), considerada uma síndrome inflamatória que surge após lesão ou traumatismo leve despercebido, cirurgia, infecção, amputação menor ou úlcera prévia, ocorrendo um ciclo contínuo de inflamação. Apresenta-se frequentemente sem aviso e pode rapidamente evoluir para deformidade grave e irreversível do pé, e resultar em ulceração e amputação.[22,23] A inflamação descontrolada do pé causa osteólise, deslocamento da fratura e desabamento dos ossos afetados. O sistema de sinalização do ligante do receptor do ativador do fator nuclear kappa B/osteoprotegerina (RANKL/OPG) tem papel relevante após o estabelecimento do ciclo inflamatório: a liberação de citocinas pró-inflamatórias, interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) induzem maior expressão do RANKL, o qual estimula a transcrição do fator nuclear kappa-beta (NF-κB), o que favorece a maturação de osteoclastos e subsequente osteólise. O NF-κB estimula a produção da OPG a partir dos osteoblastos; a OPG modula a atividade do RANKL e a expressão do NF-κB, inativando a via, em uma autorregulação. Contudo, no pé de Charcot isso não ocorre e RANKL, NF-κB, atividade osteoclástica e citocinas pró-inflamatórias estabelecem um ciclo contínuo de osteólise local.[24,25] A inter-relação de PND, neuropatia autonômica e atividade osteoclástica ainda não está totalmente esclarecida. Sabe-se que a denervação simpática associa-se a aumento do fluxo sanguíneo periférico e reabsorção óssea mediada pela ação do polipeptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP; do inglês, *calcitonin gene related peptide*), um peptídeo secretado nos terminais nervosos, que regula a síntese do óxido nítrico (NO) em alguns tecidos. O NO pode modular tanto a formação quanto a reabsorção óssea *in vitro*.

As exatas incidência e prevalência da neuroartropatia de Charcot (NC) são desconhecidas.[26] Dados disponíveis apontam para uma prevalência que varia de 0,1 a 0,4% da população diabética.[27] Outra revisão encontrou uma variação de 0,08 a 13% na prevalência da NC, evidenciando a heterogeneidade dos critérios diagnósticos.[28] Em pacientes com DM tipo 1 (DM1), alterações típicas da NC tendem a aparecer mais precocemente de que no DM2.[28]

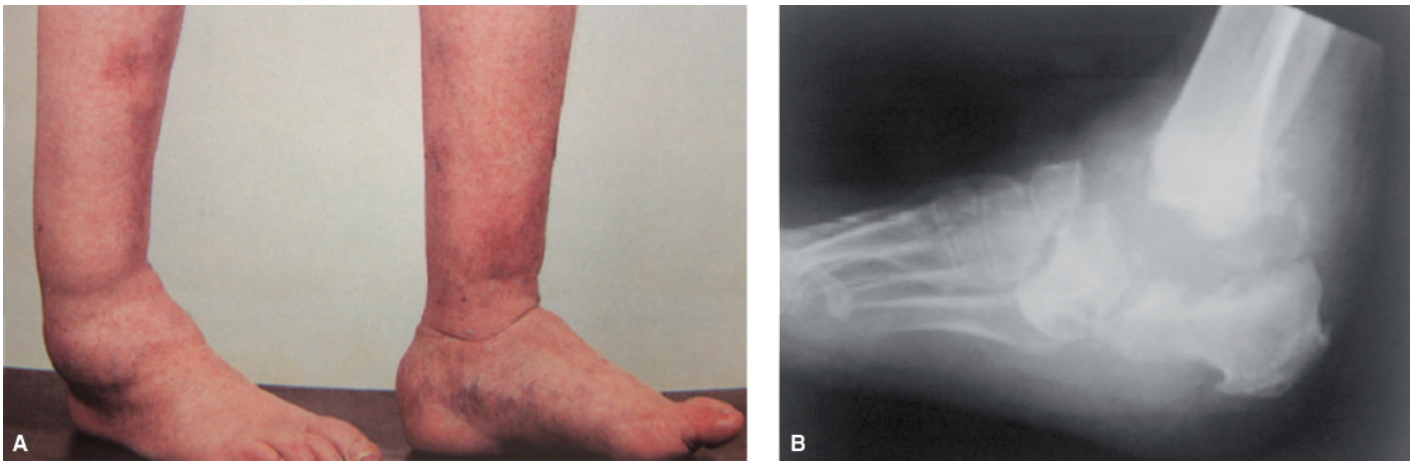


Figura 68.6 A. Aspecto usual do pé de Charcot, cujas deformidades resultam de destruição e deslocamento ósseos. **B.** Neuroartropatia do tornozelo, com graves osteólise e deslocamento talonavicular.

A NC é unilateral em 80% dos casos, e as luxações articulares e fraturas comprometem o arco médio, com distribuição desordenada da carga no tarso, no metatarso e no tornozelo, sendo de pior prognóstico os danos em calcâneo e tornozelo (Figura 68.6 B). O risco de deformidades crônicas é elevado, porque nem sempre o paciente adere ao tratamento prolongado (6 a 12 meses), que é baseado na descarga do peso com gesso de contato total ou gesso de fibra de vidro. O diagnóstico diferencial com a osteomielite, na presença de ulceração, constitui um desafio clínico. A grave alteração da estrutura do pé, pelo desabamento ósseo no mediopé, resulta no chamado pé em mata-borrão, que evolui com altos riscos de UPD e amputação (ver Figura 68.6).[24,25]

Doença arterial obstrutiva periférica

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é definida como qualquer doença arterial obstrutiva aterosclerótica abaixo do ligamento inguinal, resultando em redução do fluxo sanguíneo para as extremidades inferiores.[29] A sintomatologia tem baixa sensibilidade diagnóstica, visto que está ausente em 25 a 50% dos casos e pode ser atípica, principalmente se houver PND. Claudicação intermitente ocorre em apenas 30%.[30] A DAOP influencia diretamente o desenvolvimento de UPD e determina sua evolução mediante o grau de gravidade da isquemia. As lesões surgem após traumatismo, mesmo de pequena intensidade, predominam nas faces lateral e medial dos pés, bem como nas extremidades digitais, e são dolorosas (na ausência de PND).[16,17] A DAOP constitui um fator de risco independente para UPD e amputação, além de estar associada a maior risco cardiovascular.[29,30] Em geral, existe concomitância de DAOP e PND, resultando em ulcerações neuroisquêmicas (Figuras 68.7 e 68.8).

IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES EM RISCO

Os principais fatores de risco para a ulceração são PND, deformidades neuropáticas, traumatismo, limitação da mobilidade articular, pressão plantar anormal, história de ulcerações, DAOP, retinopatia e doença renal do diabetes (DRD).[8,17,31-33] Estudos populacionais prévios mostram que as úlceras neuropáticas e neuroisquêmicas compreendem 90% das úlceras (40 a 60% puramente neuropáticas, 45% neuroisquêmicas), e as puramente isquêmicas são mais raras (10 a 20%). História prévia de úlcera representa risco 57 vezes maior de uma nova ulceração, enquanto calosidades e pressão plantar anormal propiciam risco 11 e 4 vezes maior, respectivamente.[16,17,20]

Figura 68.7 Pé neuroisquêmico: celulite e gangrena após pedicure realizada pela própria paciente. Os pulsos estavam ausentes.

Retinopatia diabética e/ou DRD, déficit visual, tabagismo, questões psicossociais como depressão e isolamento social (morar sozinho) e inacessibilidade ao sistema de saúde, além da desinformação para autocuidado (educação terapêutica), são considerados importantes fatores de risco (Quadro 68.1).[17,31-34] Dados do Reino Unido verificaram que pacientes diabéticos de origem asiática têm menos úlceras e amputações, provavelmente por haver menos limitação da mobilidade articular nessa população e maior cuidado dos muçulmanos com os pés.[35]

O IWGDF define como "paciente em risco de UPD" aquele indivíduo com DM, sem úlcera ativa, mas que apresenta perda da sensibilidade protetora plantar ou DAOP.[33]

AVALIAÇÃO CLÍNICA E RASTREAMENTO

História e exame clínicos são cruciais para o diagnóstico e a classificação do risco, e envolvem testes neurológicos e vasculares simples, de baixo custo e boa sensibilidade.[21,36]Sintomas, isoladamente, não são critérios importantes para confirmar PND ou DAOP, pois podem estar ausentes. O exame físico inicia-se por avaliação do calçado e sua remoção, além de remoção das meias, e deve ser realizado regularmente a partir do 5º ano de duração do DM1 e ao diagnóstico do DM2, e o acompanhamento do paciente deve ser feito de acordo com a estratificação de risco (Quadro 68.2).[21,32,36] Deve-se realizar inspeção da arquitetura dos pés, das condições e da coloração da pele e das unhas, além de verificar a presença de pelos e palpar os pulsos das artérias pediosas dorsais e tibiais posteriores.[21,32,36] Estudo multicêntrico de pacientes com DM2 no Brasil verificou que apenas 58% dos atendidos em centros especializados e não especializados tiveram registro de exame dos pés efetuado no ano anterior, como também de fundoscopia (46,9%), microalbuminúria (38,9%) e tabagismo (54,5%).[37] Em outro estudo nacional, relacionado ao DM1, o exame dos pés foi o que mais mostrou falha de registro.[38] As características clínicas do pé diabético – neuropático, isquêmico ou neuroisquêmico – estão resumidas no Quadro 68.3.

Instrumentos neurológicos, biomecânicos e vasculares

■ *Testes qualitativos*

Avaliam fibras grossas e finas, de modo qualitativo, com respostas subjetivas de presença ou ausência de sinais: diapasão 128 Hz (sensibilidade vibratória), martelo (reflexos aquileus), pino, palito ou *neurotip* (sensibilidade à dor), martelo de Buck (reflexos aquileus).[21,36]

■ *Testes semiquantitativos*

O monofilamento de 10 g avalia a sensibilidade protetora plantar, conduzida pelas fibras grossas mielinizadas.[21,38] A recomendação da American Diabetes Association (ADA) e da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE),[36] também adotada pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD),[21] é realizar o teste em quatro áreas plantares de cada pé – hálux (região plantar da falange distal) e primeira, terceira e quinta cabeças de metatarsos (Figura 68.9) –, embora o IWGDF recomende o teste em apenas três locais (hálux e primeira e quinta cabeças de metatarsos).[1]

Figura 68.8 Gangrena nos cinco pododáctilos em um paciente com polineuropatia periférica (**A**) e doença arterial obstrutiva periférica (*seta*) (**B**).

Quadro 68.1 Fatores de risco para ulcerações e amputação.

Principais
• Polineuropatia diabética (PND)
• Deformidades*
• PND motora, biomecânica, limitação da mobilidade articular
• Traumatismo
• Doença arterial obstrutiva periférica
• Doença renal do diabetes terminal
• História de úlcera e/ou de amputação
Outros

- Mau controle glicêmico
- Tabagismo
- Retinopatia diabética
- Depressão
- Morar sozinho, isolamento social, inacessibilidade ao sistema de saúde
- Déficit visual
- Etnia (hispano-americanos, caucasianos)

*Dedos em garra/martelo, metatarsos proeminentes. Os fatores de risco principais foram identificados a partir de estudos prospectivos.

O monofilamento requer um "repouso" de 24 horas após ser aplicado em 10 a 15 pacientes, e sua acurácia diminui após 500 testes.[39] Qualquer área insensível é considerada anormal.[32] A combinação do teste com monofilamento e um ou mais testes qualitativos alterados diagnostica perda de sensibilidade protetora plantar, uma modalidade de rastreamento de PND, e risco de UPD.[36]

O bioestesiômetro e o neuroestesiômetro têm maiores especificidades[16,40] do que o monofilamento e quantificam o limiar da sensibilidade vibratória pela amplitude em volts: 0 a 50 e 1 a 100, respectivamente. O limiar > 25 volts indica 7 vezes mais risco de UPD e incidência de ulceração de 20%.[40] Tem como limitação o custo bastante superior ao do monofilamento.

Pressão plantar (PP) também deve ser valorizada como fator de risco para UPD e vários métodos a avaliam, desde simples plantígrafos sem escala de força (Harris Mat®) a plantígrafos com escala de força (Podotrack/PressureStat®), validados com relação ao pedobarógrafo,[16] que, com plataformas e palmilhas dotadas de sensores, captam, por meio da pisada, a PP anormal. O ponto de corte indicativo de anormalidade varia segundo os sistemas empregados (Figura 68.10).[6,16] A PP também norteia a confecção de palmilhas para aliviar a distribuição de carga.[20,21] O PressureStat® possibilita uma abordagem educativa ao mostrar ao paciente a área mais escura, indicativa de maior PP. O Quadro 68.4 contém os parâmetros recomendados para a coleta de dados clínicos, visando ao rastreamento do pé em risco.

Quadro 68.2 Classificação do risco, recomendações e acompanhamento periódico segundo ADA, AACE e SBD (atualizados segundo o *Guidance* IWGDF de 2019).

Categoria	Risco de úlcera	Características	Frequência da triagem*
0	Muito baixo	Ausência de perda da SPP e DAOP	Anual
1	Baixo	Perda da SPP ou DAOP	A cada 6 a 12 meses
2	Moderado	Perda da SPP ou DAOP; perda da SPP e deformidade dos pés; ou DAOP e deformidade dos pés	A cada 3 a 6 meses
3	Alto	Perda da SPP ou DAOP e uma ou mais das seguintes: • História de úlcera • História de amputação de membro inferior (menor ou maior) • Doença renal em estágio terminal	A cada 1 a 3 meses

*A frequência da triagem baseia-se na opinião de *experts*, pois não há evidência disponível para a determinação desses intervalos. ADA: American Diabetes Association; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; IWGDF: International Working Group on the Diabetic Food; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes. SPP: sensibilidade protetora plantar; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica. Adaptado de Vileikyte e Gonzalez, 2014.[21]

Quadro 68.3 Características do pé diabético: neuropático, isquêmico e neuroisquêmico.

Pé neuropático
• Quente, bem perfundido, pulsos amplos, vasos dorsais dilatados
• Anidrose, pele seca com tendência a rachaduras e fissuras
• Arco médio elevado, metatarsos proeminentes, dedos em garra/martelo
• Áreas de pressão plantar anormal (hiperqueratose), calosidades
• Edema, hiperemia, alterações articulares graves (pé de Charcot)
Pé isquêmico
• Pé frio, má perfusão, pulsos diminuídos ou ausentes
• Pele fina, brilhante
• Cianose, rubor postural, palidez à elevação
• Unhas atrofiadas, ausência/rarefação de pelos
Pé neuroisquêmico
• Combinação dos achados neuropáticos e vasculares, com ou sem deformidades

■ *Vasculares*

O diagnóstico clínico não provê valor confiável por várias limitações:

- Polineuropatia coexiste em vários pacientes e mascara os sintomas de DAOP (claudicação intermitente e dor isquêmica em repouso)
- O exame físico não assegura DAOP nem identifica sua gravidade
- A coexistência de edema, PND e infecção pode dificultar o desempenho de testes
- Calcificação da camada média arterial limita a compressibilidade das artérias na insuflação do manguito durante a tomada do índice tornozelo-braquial (ITB), fornecendo valores elevados.

A palpação dos pulsos deve ser sempre efetuada, porém há grande variação intra e interobservadores, mesmo em mãos experientes.

O ITB é a relação da maior pressão sistólica das artérias distais de ambos os pés (artérias tibiais posteriores e pediosas), aferida com Doppler manual (transdutor de 8 a 10 MHz), pela maior pressão sistólica aferida nas artérias braquiais.[21] O ponto de corte do ITB normal é > 0,9 e < 1,15 a 1,3 (Figura 68.11). Um valor < 0,9 é indicativo de isquemia (sensibilidade de 95% e especificidade de quase 100%) e impõe um acompanhamento constante do paciente, inclusive por cirurgião vascular. É importante ressaltar que, em função de insensibilidade, pacientes diabéticos podem não se queixar de claudicação intermitente, sintoma mais precoce da DAOP. Dados do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) indicam que, para cada três indivíduos claudicantes, há um "silencioso". Por outro lado, mesmo considerando-se as limitações impostas pelos *shunts* arteriovenosos e/ou calcificações, que podem falsamente elevar o ITB (> 1,15 a 1,3), a tomada da pressão das artérias distais pode estimar o potencial de cicatrização de uma úlcera.[2,12,17]

■ *Termometria e termografia*

Detecção precoce e monitoramento da inflamação/infecção têm sido descritos há vários anos, por meio da temperatura da pele com termometria a *laser*, objetivando diagnosticar UPD aguda ou recidiva precoce de lesão crônica, bem como

monitorar a evolução do pé de Charcot.[41] O ponto de corte ≥ 2°C de diferença entre áreas ou no pé contralateral indica inflamação e/ou infecção. A termografia infravermelha na superfície do pé é também utilizada para identificar potenciais pontos quentes (*hotspot*). A combinação de termometria com termografia foi validada e surge como uma ferramenta mais eficaz, com melhores sensibilidade (> 60%) e especificidade (> 79%),[42] contornando o problema de falso-positivos.

ULCERAÇÕES

Definição e classificação

A definição de úlcera no pé diabético, segundo o glossário do IWGDF, é "ruptura da pele do pé que inclui pelo menos a epiderme e parte da derme".[1] Gangrena é definida como morte de tecido devido a suprimento insuficiente de sangue, infecção ou lesão. Sem infecção, geralmente resulta em tecido seco e enegrecido, frequentemente chamado de gangrena seca; quando o tecido é infectado, acompanhado de putrefação e celulite circundante, é chamado de gangrena úmida. A determinação causal da UPD, com base nos fatores de risco, é o primeiro passo para o diagnóstico de UPD neuropática, isquêmica ou neuroisquêmica (ver Quadro 68.3).[32]

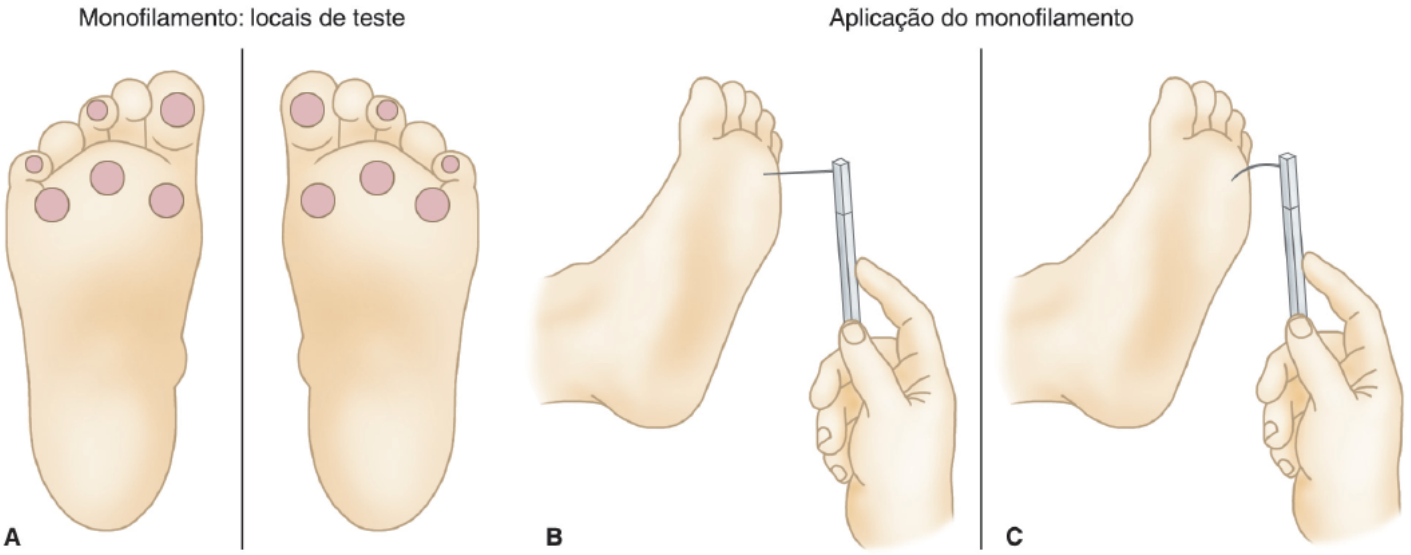


Figura 68.9 A. Locais de aplicação do monofilamento de 10 g. **B** e **C.** Modos de aplicação do teste. Deve-se explicar o teste ao paciente; solicitar que diga "sim" ou "não" durante o toque nas áreas de teste, aplicando força apenas o suficiente para curvar o monofilamento (**C**). Realizam-se aplicações simuladas e reais nas mesmas áreas para confirmar a identificação do local testado pelo paciente: se duas de três respostas estiverem corretas, descarta-se perda de sensibilidade protetora plantar. Qualquer área insensível indica sensibilidade protetora plantar alterada. (Adaptada de Vileikyte e Gonzalez, 2014.)[21]

Figura 68.10 Plantígrafos (PressureStat® e Harris Mat®) são úteis para identificar áreas de maior pressão e auxiliar na confecção de palmilhas moldadas individualizadas. O PressureStat® (*foto*) tem a vantagem de custar menos, requerer menos tempo para sua realização e ser útil para o acompanhamento.[16]

Quadro 68.4 Rastreamento do pé em risco (primeira visita clínica, em todos os pacientes).

Dados demográficos
• Idade, sexo, tipo e duração do diabetes melito, comorbidades (dislipidemia, hipertensão arterial, complicações diabéticas)
História prévia
• Úlcera, amputação
Remoção obrigatória dos calçados
• Exame dos calçados e dos pés
Achados clínicos
• Deformidades, calos, rachaduras, maceração da pele, micoses, coloração/temperatura da pele
Detecção de polineuropatia periférica*

- Monofilamento 10 g (cor laranja, SORRI®)*
- Vibração (diapasão 128 Hz)
- Dor (pino, palito)
- Sensibilidade ao frio (cabo do diapasão 128 Hz)
- Reflexos aquileus (martelo)

Detecção de doença vascular periférica

- Inspeção da pele, palpação dos pulsos, determinação do ITB (eco-Doppler manual)

Biomecânica (pressão plantar)

- Plantígrafos (Harris Mat®, PressureStat®)
- Plataformas, palmilhas com sensores

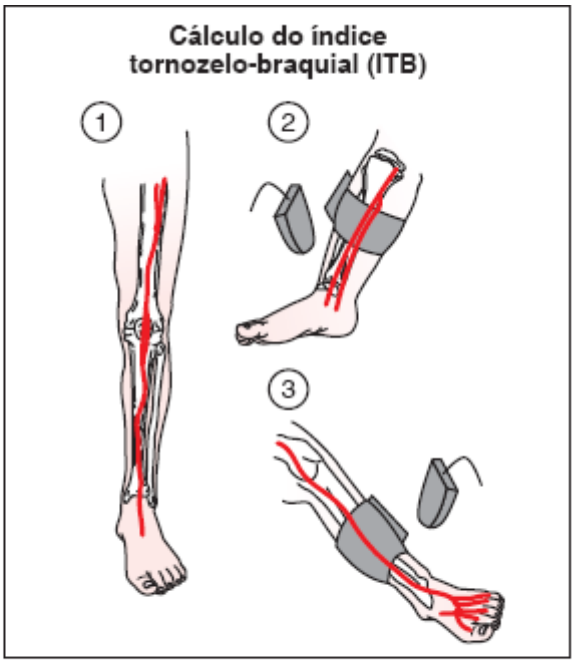
*Monofilamento brasileiro (SORRI®, Bauru, SP). ITB: índice tornozelo-braquial.

As UPD devem inicialmente ser classificadas pelo sistema SINBAD (Quadro 68.5), que gradua área, profundidade, infecção, DAOP, PND e localização.[43] Cada item pontua 0 ou 1, com escore máximo de 6 pontos. O sistema SINBAD é simples, rápido, não requer especialista ou equipamentos, contém todas as informações necessárias para triagem e permite linguagem única e fácil comunicação entre profissionais de qualquer localidade.[1,43] Ademais, é uma classificação validada para predizer cicatrização e amputação com elevado grau de confiabilidade. Por isso, é a classificação recomendada pelo IWGDF.[1]

Rastreamento de DAOP

Palpação dos pulsos diminuídos ou ausentes
ITB (Doppler manual 8 MHz)

ITB normal:
> 0,9 < 1,30
IWGDF, 2011-2015



Grau	Valor do ITB
Calcificação	> 1,30
Grau 1	Pulso 0,9 a 1,30 s presente
Grau 2	< 0,9 – Claudicação intermitente, PAS membro inferior > 50 mmHg
Grau 3	PAS tornozelo < 50 mmHg, PAS podáctilo < 30 mmHg

Figura 68.11 Tomada do índice tornozelo-braquial (ITB) para o rastreamento de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e tabela de classificação do ITB. IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot; PAS: pressão arterial sistólica.

Quadro 68.5 Esquema SINBAD para classificação e pontuação de úlceras no pés.

Categoria	Definição	Escore
Localização	Antepé	0
	Mediopé e retropé	1
Isquemia	Fluxo sanguíneo para o pé intacto: pelo menos, um pulso palpável	0
	Evidência clínica de redução do fluxo sanguíneo	1
Neuropatia	Sensibilidade protetora plantar intacta Sensibilidade protetora plantar perdida	0 1
Infecção bacteriana	Ausente	0
	Presente	1
Área	Úlcera < 1 cm^2	0

	Úlcera ≥ 1 cm^2	1
Profundidade	Úlcera restrita a epiderme e derme	0
	Úlcera atingindo músculo, tendão ou regiões mais profundas	1
Escore máximo		6

SINBAD: acrônimo em inglês para *site* (localização), *ischemia* (isquemia), *neuropathy* (neuropatia), *bacterial infection* (infecção bacteriana) e *depth* (profundidade). Adaptado de Ince et al., 2008.[43]

Caso haja infecção, deve-se usar também a classificação da Infectious Diseases Society of America (IDSA)/IWGDF, que funciona como guia terapêutico e consiste em 4 níveis de gravidade da infecção. Foi desenvolvida como parte do sistema de classificação PEDIS, para fins de pesquisa, e é amplamente usada na predição de hospitalização, além de ser validada para estimar risco de amputações maiores e menores (Quadro 68.6).[44,45] Em serviços de referência em cirurgia vascular, recomenda-se usar o escore WIfI (*Wound, Ischemia, foot Infection*), que usa uma combinação de pontuações para ferida (profundidade da úlcera ou extensão da gangrena), isquemia (pressão no tornozelo, pressão no dedo do pé ou pressão transcutânea de oxigênio ($TcPO_2$) e infecção (critério da IDSA/IWGDF). O WIfI estima o risco de amputação e o benefício da revascularização em 1 ano, ambos estratificados como muito baixo, baixo, moderado e alto.[44,45]

Quadro 68.6 Classificação das ulcerações segundo IDSA/IWGDF.

Manifestação	Grau	PEDIS
Úlcera sem inflamação ou secreção	Infecção ausente	1
Dois ou mais sinais de inflamação,* celulite < 2 cm, infecção limitada a pele e subcutâneo	Leve	2
Um ou mais de: celulite > 2 cm, gangrena, linfangite, comprometimento de fáscia, tendões, articulações, osso ou abscesso profundo	Moderado	3
Infecção em paciente “toxemiado” ou metabolicamente instável**	Grave	4

*Purulência, eritema, calor, enduração. **Febre, calafrio, taquicardia, hipotensão, desorientação, vômito, leucocitose, acidose, azotemia ou hiperglicemia grave. Adaptado de Lipsky et al., 2012;[44] Monteiro-Soares et al., 2019.[45]

Abordagem da úlcera

A abordagem das úlceras requer avaliação para determinar seu grau e sua extensão; diagnóstico e tratamento da infecção; diagnóstico de osteomielite; cuidados com o leito da lesão; descarga do peso (*offloading*); avaliação especializada da cirurgia vascular e da ortopedia para intervenção cirúrgica.[1,44]

■ *Grau e extensão da UPD*

Após a determinação causal da lesão, a limpeza mediante desbridamento é obrigatória e deve ocorrer em até 24 horas para retirada do tecido infectado, pois a demora favorece a disseminação para os compartimentos do pé. As calosidades com fundo hemorrágico devem ser removidas para promover drenagem de secreção.[19] Se houver isquemia seca, o desbridamento é contraindicado, e deve-se realizar a tomada do ITB (e/ou índice digitobraquial) por um profissional treinado (médico ou enfermeiro) para avaliação inicial de DAOP e solicitação de avaliação da cirurgia vascular.[21,45] A prova óssea deve ser efetuada em toda úlcera aberta para avaliar comprometimento ósseo.[1,44-46]

■ *Diagnóstico de infecção*

O diagnóstico de infecção é clínico, com base em sinais e/ou sintomas locais ou sistêmicos de inflamação. As culturas determinam o microrganismo causador e a sensibilidade ao antibiótico, e os marcadores de infecção são utilizados para o acompanhamento da evolução, sendo a velocidade de hemossedimentação (VHS) melhor do que o hemograma e a proteína C reativa (PCR), que se normalizam antes.[1,44-47] A classificação da IDSA/IWGDF (ver Quadro 68.6)[44,45] é recomendada não só para determinar o grau da infecção, como também para selecionar o esquema inicial de antibiótico. Estudos prévios, comparando PEDIS 4 (grave) com 3 (moderada), mostraram risco 7,1 vezes mais elevado de amputação e hospitalização 4 dias mais longa.[45,47] Maiores profundidade e grau de infecção da úlcera indicam a necessidade de coletar material para cultura e antibiograma após o desbridamento, com retirada de fragmento da base da lesão e envio em meio adequado e rápido para microbiologia. Uso de *swab* é contraindicado e não se recomendam coletas múltiplas, a menos que não ocorra melhora clínica ou se deseje avaliar possível resistência ao antibiótico.[44-47] A maioria das úlceras com infecção são polimicrobianas, sendo o *S. aureus* o patógeno mais isolado (50% dos casos); estafilococos coagulase-negativos encontram-se em 5%; estreptococos aeróbicos, em cerca de 30%; e enterobactérias, em 40%.[47,48]

■ *Tratamento da infecção*

Idealmente, o esquema de antibióticos deve seguir o comportamento da microbiota local e da sensibilidade registrada, diante da crescente incidência de resistência bacteriana.[1,48] No entanto, inicialmente ele é empírico e deve basear-se na gravidade da infecção ou em dados microbiológicos de cultura recente ou bacterioscopia (Gram). UPD superficiais, da comunidade, por exemplo, não requerem esse procedimento, pois as bactérias são geralmente estreptococos do grupo A e *S. aureus*. Cefalosporinas de primeira geração e penicilinas semissintéticas são utilizadas por 1 a 2 semanas, por via oral. Nas lesões moderadas a graves (sinais de inflamação; celulite > 2 cm; linfangite; abscesso profundo, envolvendo músculo, tendão e osso), a cobertura deve ter atividade contra cocos gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios, por via intravenosa ou oral, dependendo do quadro clínico do paciente, por 2 a 4 semanas. As opções terapêuticas incluem carbapenêmicos (ertapeném, imipeném), penicilinas/inibidor da penicilinase (ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato ou piperacilina/tazobactam) ou combinação de fluoroquinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino) com clindamicina. Em pacientes com lesões graves, há instabilidade hemodinâmica e metabólica. Nesses casos, a antibioticoterapia empírica inicial deve ser intravenosa e com ampla cobertura antimicrobiana.

Anaeróbios são isolados com frequência nas infecções graves e são menos comuns nas leves e moderadas. Nas lesões crônicas, há predominância de flora polimicrobiana (enterococos, enterobactérias, *P. aeruginosa* e outros bacilos gram-negativos não fermentadores). É importante ressaltar que bactérias gram-negativas, como *Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* e *Pseudomonas*, podem causar infecções devastadoras e, quando identificadas, não devem ser menosprezadas como meras colonizadoras da pele. O tratamento definitivo segue os resultados da cultura e a sensibilidade aos antibióticos, não sendo imperiosa a mudança terapêutica, se resposta satisfatória for observada.[1,46-48]

A multirresistência bacteriana é um fato comum, e, dentre os fatores de risco para seu desenvolvimento, destacam-se: história prévia de hospitalização, procedimentos cirúrgicos e terapia prolongada com antibióticos de amplo espectro, os quais podem favorecer a colonização por bactérias resistentes (p. ex., enterococo resistente à vancomicina, *S. aureus* resistente à oxacilina, *Klebsiella* spp. produtoras de betalactamase de espectro ampliado) ou estar relacionados com o processo infeccioso. Na ocorrência de estafilococos multirresistentes (oxacilino-resistentes), vancomicina ou teicoplanina ou quinupristina/dalfopristina (parenteral) ou linezolida (disponível para uso parenteral e oral) são indicadas. Se houver resistência intermediária aos glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina), é recomendável a discussão com especialista da área (infectologista).[1,46-48] O Quadro 68.7 mostra as recomendações de antibioticoterapia com base na gravidade da infecção da úlcera.[48]

■ *Diagnóstico de osteomielite*

Osteomielite está presente em 50 a 60% dos pacientes com UPD hospitalizados e em 10 a 20% dos pacientes em tratamento ambulatorial.[49] A maioria ocorre no antepé, dissemina-se pelo tecido de partes moles até a camada cortical e atinge a medula óssea. O diagnóstico requer a correlação entre os dados clínicos, histológicos e de imagem.[50] Uma das situações mais desafiadoras é distinguir as alterações ósseas decorrentes de infecção e as relacionadas ao pé de Charcot. Essa grave complicação da PND é menos comum, não se associa à DAOP, acomete mais o mediopé e não há ulceração, que ocorre em fase mais tardia com deformidade (pé em mata-borrão).[48-50]

Quadro 68.7 Recomendação de antibioticoterapia, com base na gravidade da infecção no pé diabético.

Classificação das infecções	Tratamento	Duração do tratamento
Úlcera não infectada	• Não requer terapia antibiótica	–
Infecção leve	• Penicilinas semissintéticas (dicloxacilina, cloxacilina, flucloxacilina) ou cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina) • Tratar ambulatorialmente, exceto se contraindicado	• Geralmente 1 a 2 semanas
Infecção moderada	• Cobertura de amplo espectro, caso seja necessário antibioticoterapia empírica de urgência. As escolhas mais apropriadas incluem a classe dos carbapenêmicos (ertapeném, imipeném), uma penicilina/inibidor da penicilinase (piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam ou amoxicilina-clavulanato) ou combinações de fluoroquinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino) com clindamicina • Se houver história prévia ou forte suspeita de infecção por estafilococo resistente à meticilina (MRSA), considerar o uso empírico de linezolida ou vancomicina • Hospitalização pode ser necessária para intervenção cirúrgica	• 2 a 4 semanas, na ausência de envolvimento ósseo
Infecção grave	• Conduta similar à da infecção moderada, mas requer tratamento urgente com hospitalização inicial e antibióticos por via intravenosa	• 2 a 4 semanas, dependendo da natureza de qualquer cirurgia e da presença bacteriana
Osteomielite	• Diagnóstico difícil. O tratamento requer consideração tanto de ressecção cirúrgica de ossos infectados ou necróticos quanto de terapia antimicrobiana. Em alguns casos, realiza-se terapia antimicrobiana supressiva, isoladamente	• Todo osso envolvido é removido (cirurgia ablativa): tratamento com base no envolvimento de tecidos moles; se não houver infecção, recomenda-se profilaxia por até 72 h; se houver infecção, tratamento por 2 semanas • Osso remanescente infectado, mas viável: tratamento por 4 a 6 semanas • Osso inviável remanescente: mínimo de 6

		a 12 semanas (algumas vezes, usa-se esquema antibiótico a longo prazo para suprimir a infecção, em vez de tentar curá-la)

Adaptado de Schaper et al., 2020;[1] Lipsky et al., 2020.[48]

A suspeita clínica de osteomielite é obrigatória se: uma UPD se localiza sobre uma proeminência óssea; se falha em cicatrizar apesar de descarga do peso (*offloading*) adequada; se há hiperemia e edema em um pododáctilo, o denominado "dedo em salsicha" (Figura 68.12); se há exposição de osso; e se há UPD extensa (área > 2 cm^2). Entretanto, osteomielite pode ocorrer na ausência de sinais inflamatórios. A prova óssea consiste na palpação do osso por meio de uma sonda de aço inoxidável estéril, através da úlcera (Figura 68.13). A percepção de tocar o osso implica alta probabilidade de osteomielite (sensibilidade de 60% e especificidade de 90%) e alto valor positivo preditivo (89%).[1,46,48-50]

■ *Exames de imagem*

Radiografia simples. A radiografia seriada do pé deve ser realizada em toda UPD, como exame inicial, repetindo-se após 2 semanas, quando é mais preditiva de osteomielite.[46,47] As vantagens são a fácil disponibilidade, o baixo custo e a possibilidade de verificar presença de gás e de corpo estranho radiopaco. As imagens mostram erosões corticais, reação perióstea e, em UPD grave, destruição óssea com sequestro (Figura 68.14), geralmente presentes em infecção de maior duração. A sensibilidade é de 54% e a especificidade, 68%, com razão de risco 2,84. A baixa a moderada acurácia do exame pode ser aumentada combinando-se à prova óssea.[1,46,47] Os exames de imagem mais avançados são, portanto, indicados quando a dúvida diagnóstica persistir e em preparação para tratamento cirúrgico.[46,50]

Figura 68.12 Úlcera neuropática com descarga purulenta na base do primeiro pododáctilo, associada à osteomielite da cabeça do primeiro metatarso.

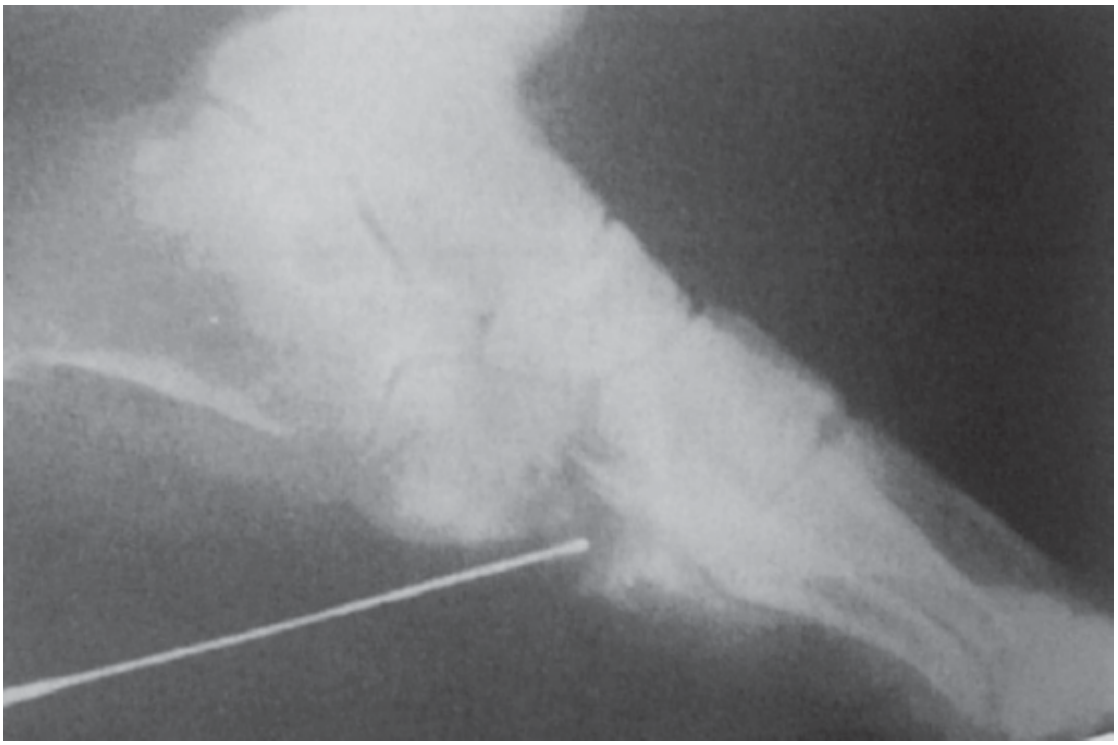


Figura 68.13 A sondagem óssea tem sensibilidade de 60% e especificidade de 90% no diagnóstico da osteomielite.

Figura 68.14 Destruição óssea causada por osteomielite (*seta*).

Ressonância magnética. A ressonância magnética (RM) é o exame de imagem indicado, quando houver incerteza diagnóstica e preparação para tratamento cirúrgico da osteomielite.[46,50] O padrão típico é baixa intensidade de T1, alto sinal focal em T2 e alto sinal na medula óssea nas sequências de recuperação de inversão curta tau (STIR; do inglês, *short tau inversion recovery*). A sensibilidade e a especificidade da RM em metanálises foram 90 a 93% e 75 a 85%, respectivamente.[50,51] As limitações incluem reduzido número de radiologistas especializados em imagem musculoesquelética, disponibilidade limitada e alto custo. A diferenciação do edema medular do pé de Charcot é um desafio diagnóstico, e a acurácia da RM é menor diante de isquemia.[50-52]

Cintilografias ósseas/tomografias. Indicam-se cintilografias, quando a RM não puder ser realizada ou estiver contraindicada. A cintilografia com bisfosfonato marcado com tecnécio 99 (^{99}Tc) é pouco específica e tem valor para descartar osteomielite apenas se for negativa. As cintilografias com leucócitos marcados com índio 111 (^{111}In) ou tecnécio 99m (^{99m}Tc) são mais específicas, mais caras, porém úteis para descartar pé de Charcot, uma vez que o osso sem infecção não capta o leucócito marcado. A sensibilidade varia entre 75 e 80%, e a especificidade, entre 70 e 85%.[49-52]

A tomografia com emissão de pósitrons (PET), utilizando como marcador a ^{18}F-fluordeoxiglicose (FDG), tem elevada acurácia no diagnóstico da osteomielite, quando combinada com a tomografia computadorizada (^{18}F-FDG-PET/CT).[51-53] Este exame pode ser usado em indivíduos com implante metálico e faz a distinção entre osteomielite e pé de Charcot, bem como entre lesões inflamatórias e processos infecciosos.[46,52,53] Em recente metanálise, ele teve sensibilidade de 89% e especificidade de 92%.[51] O uso combinado de leucócitos marcados com tecnécio 99m, tomografia computadorizada por

emissão de fóton único e tomografia computadorizada (^{99m}TcWBC-SPECT/CT) mostrou-se com acurácia similar à RM no diagnóstico de osteomielite confirmada por biopsia.[54] Seu uso tem sido também proposto para predizer remissão da osteomielite e a duração da antibioticoterapia. A captação negativa de leucócitos indica remissão da infecção e serve de guia para a duração da antibioticoterapia.[55]

Biopsia óssea. A biopsia óssea ainda constitui o padrão-ouro em determinadas situações: (1) quando o diagnóstico de osteomielite permanecer incerto após avaliações clínicas e de imagens; (2) quando dados de cultura de partes moles forem inconclusivos; (3) diante da falta de resposta à antibioticoterapia inicial empírica; ou (4) quando se considera o uso de antibióticos de elevado potencial de selecionar organismos resistentes (p. ex., rifampicina, fluoroquinolonas ou clindamicina).[46,52]

Estudos recentes referendam o tratamento não cirúrgico da osteomielite e menor duração da antibioticoterapia. Contudo, não há consenso em relação à duração ideal. O *IWGDF Guidance* de 2019 recomenda 6 semanas, se não houver ressecção total do osso infectado, mas se após 2 a 4 semanas não houver melhora clínica, considerar nova biopsia óssea, mudar o esquema de antibióticos ou realizar ressecção cirúrgica do osso infectado. Caso seja realizada ressecção completa e não haja infecção de tecido mole, tratar com antibiótico por poucos dias.[1,44]

■ *Cuidados com a lesão*

O uso de métodos e substâncias para o cuidado com o leito da lesão da UPD tem sido foco de várias publicações. De acordo com as recomendações do *IWGDF Guidance* de 2019 (Quadro 68.8), deve-se regularmente limpar a lesão com água ou solução salina e realizar desbridamento apropriado com retirada do tecido necrosado, levando em conta contraindicações relativas, como isquemia.[45] Deve-se utilizar um curativo estéril, visando controlar o exsudato excessivo e manter o ambiente quente e úmido, o que favorece a cura da úlcera. Vale salientar que, embora ainda muito empregado em nosso meio, não se recomenda o uso local de pomadas e/ou cremes com enzimas e antibióticos, iodopovidona (Povidine®), água oxigenada ou permanganato de potássio, pois promovem a destruição de fibroblastos e o ressecamento tecidual.[45,55] Para casos selecionados, as terapias com pressão negativa e câmara hiperbárica de oxigênio devem ser consideradas, embora a relação custo/benefício ainda não tenha sido comprovada.[46,52,55]

■ *Descarga do peso (offloading) e calçados*

Considerando-se que há alta prevalência de recorrência das UPD, entre 30 e 40% no primeiro ano após cicatrização, provisão de descarga do peso e calçados é fundamental para a prevenção e o tratamento adequado. O uso de gesso, calçados, cirurgias e outras técnicas de descarga do peso (*offloading*) já tem papel bem estabelecido para prevenir e promover a cicatrização de UPD (Quadro 68.9).[16,37,55,56]

■ *Tratamento cirúrgico*

Procedimentos curativos de ressecção de ossos e/ou articulações infectadas como alternativa à amputação do pé (p. ex., exostectomia, artroplastia digital, ressecções da cabeça de metatarsos, ressecções de articulações, calcanectomia parcial etc.) indicados em caso de gangrenas (Figura 68.15) ou úlcera com osteomielite grave, bem como para remoção dos tecidos necróticos e infectados.[45,46,50,57]

Por fim, diversos fatores podem contribuir para a falha primária na obtenção da cicatrização das úlceras: alívio inadequado ou insuficiente da carga; desbridamento tardio ou inadequado; tratamento ineficiente da infecção; intervenção tardia ou não detecção da insuficiência vascular; não adesão do paciente e/ou dos familiares ao tratamento; e inexistência de uma abordagem multidisciplinar (equipe de pé diabético).[33,46,52] Portanto, a atuação em equipe e a discussão interdisciplinar com base em evidências podem modificar o desfecho da ulceração, sobretudo sua evolução para amputação.[1,37,52]

Quadro 68.8 Cuidados com o leito da ulceração: intervenções para promover a cicatrização da ulceração.

Recomendação	Grau de recomendação	Qualidade da evidência
Remover o tecido necrosado e desprendido e o calo circundante à úlcera com bisturi, em detrimento de outros métodos,	Forte	Baixa

considerando contraindicações relativas, como dor ou isquemia grave		
Selecionar curativos, principalmente com base no controle de exsudato, conforto e custo	Forte	Baixa
Não usar curativos ou aplicações contendo agentes antimicrobianos de superfície com o único objetivo de acelerar a cicatrização da úlcera	Forte	Baixa
Considerar o uso do curativo impregnado de sacarose-octassulfato em úlcera neuroisquêmica e não infectada, difícil de curar, apesar dos cuidados otimizados	Fraco	Moderada
Considerar o uso da oxigenoterapia hiperbárica sistêmica como terapia adjuvante no tratamento de úlcera isquêmica não cicatrizante, apesar dos cuidados otimizados	Fraco	Moderada
Não usar oxigenoterapia tópica como intervenção primária ou adjuvante, incluindo aquelas que são difíceis de curar	Fraco	Baixa
Considerar, além da terapia padrão, o uso de pressão negativa para reduzir o tamanho da ferida em pacientes com diabetes e ferida pós-operatória (cirúrgica) no pé	Fraco	Baixa
Não selecionar agentes associados a melhora da cicatrização por meio de alteração da biologia da lesão, incluindo fatores de crescimento, pele derivada de bioengenharia, gases, gel plaquetário autólogo, ozônio e dióxido de carbono ou óxido nítrico, tópicos	Fraco	Baixa
Não selecionar agentes que interfiram na cicatrização da lesão, por meio de alteração do meio físico, incluindo o uso de eletricidade, magnetismo, ultrassom e ondas de choque, para substituir o cuidado padrão de boa qualidade	Forte	Baixa
Não fazer intervenções destinadas a corrigir o estado nutricional (incluindo suplementação de proteínas, vitaminas e oligoelementos, farmacoterapia com agentes promotores da angiogênese) com o objetivo de melhorar a cicatrização, em substituição à terapia padrão	Forte	Baixa

Adaptado de Schaper et al., 2020;[1] Pedrosa, 2020;[37] Pedrosa, 2018;[46] Bus et al., 2020.[56]

Quadro 68.9 Recomendações para descarga do peso (*offloading*) e calçados no manejo do pé diabético.

Recomendação	Grau de recomendação	Qualidade da evidência
Gesso de contato e outros instrumentos pré-fabricados		

Bota até o joelho não removível (GCT) para descarga do peso e cicatrização de úlcera neuropática do antepé, sem isquemia ou infecção não controlada	Forte	Alta
Considerar bota removível até o joelho, se houver contraindicação de GCT, apenas quando houver expectativa de adesão ao uso pelo paciente	Fraco	Moderada
Considerar outro dispositivo para descarga de peso em antepé (p. ex., sandália ortopédica, sandália de gesso ou calçado temporário), se houver contraindicação de uso de GCT ou bota removível até o joelho	Fraco	Moderada
Calçados terapêuticos		
Para prevenir recorrência da úlcera, prescrever calçados terapêuticos com efeito demonstrado para aliviar a carga plantar durante a caminhada (redução da carga em 30%) e encorajar seu uso pelo paciente	Forte	Moderada
Orientar o paciente diabético a não caminhar com pés descalços, de meias ou chinelos em casa ou fora de casa	Forte	Baixa
Orientar o uso de calçados adequados em pacientes de risco, para prevenir ulceração plantar ou não plantar; considerar uso de calçados, palmilhas ou órteses para dedos customizados, diante de deformidades ou sinal pré-ulcerativo	Forte	Baixa
Não prescrever e orientar o uso de calçados, objetivando-se a cicatrização da úlcera	Forte	Baixa
Considerar modificações dos sapatos, calçado temporário, espaçadores de dedos ou órteses para descarga de peso ou cicatrizar úlcera não plantar, sem isquemia ou infecção não controlada, cuja modalidade dependa da localização da lesão	Fraco	Baixa

GCT: gesso de contato total. Adaptado de Schaper et al., 2020;[1] Pedrosa, 2020;[37] Pedrosa, 2018;[46]Bus et al., 2020.[56]

PREVENÇÃO E COMPLICAÇÕES

A capacitação de profissionais de saúde e educação de pacientes e familiares para o autocuidado é a grande arma para a prevenção do pé diabético e suas complicações. Dados obtidos de grupos controlados demonstraram que 1 hora de educação resulta em uma redução de 70% nas taxas de amputações em um período de 2 anos. Estudos em Liverpool mostraram que cuidados podiátricos básicos e exames regulares reduzem o risco de ulceração em 58%.[46,56]Além disso, a organização dos cuidados a partir da implantação de equipes multiprofissionais tem mostrado, em vários estudos, uma diminuição entre 50 e 80% nas taxas de amputações.[1,9,56-58] No Brasil, dados do Centro de Pé Diabético do Distrito Federal atestam essa experiência, com uma tendência à redução nas amputações superior a 77% no período de 1992 a 2002.[46]

Na Europa e nos EUA, a formação dos podiatras é de nível superior, sendo necessários 3 a 6 anos para a conclusão do curso. Uma das soluções encontradas no meio médico para suplantar a problemática da inexistência de podiatras tem sido

o treinamento da enfermagem para realizar os cuidados específicos básicos (desbridamentos leves, remoção de calos, curativos, cuidados das unhas) sob a supervisão ou juntamente com profissionais médicos integrantes da equipe. Os itens indispensáveis para o alcance da prevenção das UPD são:

Figura 68.15 Gangrena no segundo pododáctilo (**A**), com resposta favorável ao tratamento cirúrgico (**B**).

- Educação para pessoas com DM e seus cuidadores, equipes dos hospitais e centros especializados (níveis terciário e secundário) e da atenção básica (nível primário)
- Sistema para detecção dos indivíduos em risco de ulceração, com exame anual
- Intervenções para reduzir o risco de UPD, como cuidados podiátricos e uso de calçados apropriados
- Tratamento efetivo e imediato para qualquer complicação nos pés
- Auditoria de todos os aspectos do serviço para identificar e assegurar que as práticas de cuidados locais sejam efetuadas segundo padrões aceitáveis (de evidências)
- Estruturação do serviço com o objetivo de alcançar as necessidades do paciente para um cuidado crônico, em vez de buscar apenas a intervenção de problemas agudos (de urgência).[1,46,52,59]

A recomendação para a formação de uma equipe básica para o cuidado do pé diabético envolve, portanto, clínico geral ou endocrinologista treinados, enfermeiros, fisiatra e ortesista (para confecção de palmilhas, outras órteses, sapatos especiais), cirurgião vascular, ortopedista, infectologista, assistente social e psicólogo/psiquiatra. Outras disciplinas, como dermatologia e fisioterapia, têm papel de suporte igualmente importante.[1,46]

Resumo

O diabetes melito (DM) representa a causa mais comum de amputação não traumática de membros inferiores na população geral. Está associado a uma série de alterações macro e microvasculares que podem manifestar-se com uma grande variedade de complicações. Ulcerações do pé afetam cerca de 2 a

4% dos pacientes com DM. Os fatores de risco para as lesões do pé incluem neuropatia periférica e autonômica, doença vascular e prévia ulceração do pé, bem como outras complicações microvasculares, tais como retinopatia e doença renal em fase terminal. Úlceras são o resultado de uma combinação de componentes que, em conjunto, levam à ruptura do tecido. Os caminhos causais mais frequentemente observados para o desenvolvimento de úlceras no pé incluem neuropatia periférica e doença vascular, deformidade do pé ou traumatismo. A doença vascular periférica, muitas vezes, não é diagnosticada em pacientes com DM até que a perda de tecido seja evidente, geralmente sob a forma de uma úlcera não cicatrizante. Identificação de pacientes com DM que estão em alto risco de ulceração é importante e pode ser alcançada por meio de rastreamento anual do pé com subsequentes intervenções multidisciplinares para os cuidados com os pés. Compreender os fatores que predispõem os pacientes com DM a alto risco de ulceração e valorizar as relações entre os diferentes aspectos do processo da doença são medidas essenciais para a prevenção e o tratamento das complicações do pé diabético.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist AJ et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020; 36(Suppl 1):e3266.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. Disponível em: www.diabetesatlas.org/en/resources.
3. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. Curr Diab Rep. 2019; 19:86.
4. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G et al. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005; 366:1719-24.
5. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetologia. 2008; 51:747-55.
6. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with Diabetes. JAMA. 2005; 293:217-28.
7. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. Diabet Med. 2016; 33:1493-8.
8. Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJ. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11:606-16.
9. Pedrosa HC, Leme LAP, Novaes C et al. The diabetic foot in South America: progress with the Brazilian Save the Diabetic Foot Project. Int Diabetes Monitor. 2004; 16:17-24.
10. Rezende KF, Ferraz MB, Malerbi DA et al. Predicted annual costs for inpatients with diabetes and foot ulcers in a developing country – a simulation of the current situation in Brazil. Diabetes UK. Diabetic Med. 2010; 27:109-12.
11. Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. Diabetes Care. 2012; 35:2021-7.
12. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z et al. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28(Suppl 1):107-11.
13. Rezende KF, Nunes MA, Melo NH et al. In hospital care for diabetic foot: a comparison between the estimated cost and the SUS reimbursement. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:523-30.
14. Toscano C, Sugita T, Rosa M, Pedrosa H, Rosa R, Bahia L. Annual direct medical costs of diabetic foot disease in Brazil: A cost of illness study. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15:89.
15. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J et al. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28:574-600.
16. Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. Diabetologia. 2004; 47:1343-53.
17. Pedrosa HC, Tavares FS. As vias para a ulceração. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM (Eds.). Neuropatias e pé diabético. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014. pp. 144-59.
18. Gomes EB, Felix Tolentino M, Vilar L et al. Avaliação das limitações da polineuropatia diabética: o papel da fisioterapia. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM (Ed.). Neuropatias e pé diabético. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014. pp. 262-76.
19. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. Diabetes Care. 1999; 22:157-62.
20. Veves A, Murray HJ, Young MJ et al. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. Diabetologia. 1992; 35:660.
21. Vileikyte L, Gonzalez J. Reconhecimento e manuseio das questões psicossociais na neuropatia diabética. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM (Eds.). Neuropatias e pé diabético. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014. pp. 120-43.
22. Stanley J, Collier A. Charcot osteo-arthropathy. Current Orthopaedics. 2008, 22:428-33.
23. Wukich D, Sungb W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: modern concepts and management review. J Diabetes Compl. 2009, 23:409-26.
24. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG et al. The Charcot foot in diabetes. Diabetes Care. 2011; 34:2123-9.
25. Petrova NL, Edmonds M. Acute Charcot neuro-osteoarthropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32(Suppl 1):281-6.

26. Molines L, Darmon P, Raccah D. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. Diabetes Metab. 2010, 36:251-5.
27. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. Diabetologia. 2002; 45:1085-96.
28. Mishra SC, Chhatbar KC, Kshikar A, Mehndiratta A. Diabetic Foot. BMJ. 2017; 359(Supp1):1-7.
29. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG et al. The Charcot foot in diabetes. Diabetes Care. 2011; 34:2123-9.
30. Petrova NL, Edmonds M. Acute Charcot neuro-osteoarthropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32(Suppl 1):281-6.
31. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J et al. IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32(Suppl 1):37-44.
32. Jude ED, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes –review. Diabet Med. 2010; 27:4-14.
33. Schaper NC. Lessons from Eurodiale. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28(Suppl 1):21-6.
34. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32(Suppl 1):7-15.
35. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M et al. IWGDF guideline on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes. In: IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. 2019. Disponível em: www.iwgdfguidelines.org.
36. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H et al. The North-West diabetes footcare study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community based patient cohort. Diabet Med. 2002; 20:377-84.
37. Pedrosa HC. Avaliação, prevenção e tratamento do pé diabético. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: www.diabetes.org.br.
38. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert ST et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care. 2008; 31:1679-85.
39. Gomes MB, Gianella D, Faria M et al. Prevalence of the Type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily practice: a multicenter study in Brazil. Rev Diabetic Stud. 2006; 3:73-8.
40. Gomes MB, Cobas RA, Matheus AS. Regional differences in clinical care among patients with type 1 diabetes in Brazil: Brazilian type 1 diabetes study Group. Diabetol Metab Syndr. 2012; 4:44.
41. Young MJ, Breddy JL, Veves A et al. The prediction of diabetic foot ulceration using vibration perception thresholds. Diabetes Care. 1994; 17:557-61.
42. Bownrigg RW, Hinchliffe RJ, Apelqvist J et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32(Suppl 1):119-27.
43. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. Diabetes Care. 2008; 31:964-7.
44. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2012; 54:e132-73.
45. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ et al. IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers. In: IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. 2019. Disponível em: www.iwgdfguidelines.org.
46. Pedrosa HC. Avaliação, prevenção e tratamento do pé diabético. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Disponível em: www.diabetes.org.br.
47. Hazenberg CE, van Netten JJ, van Baal SG et al. Assessment of signs of foot infection in diabetes patients using photographic foot imaging and infrared thermography. Diabetes Technol Ther. 2014; 16:370-7.
48. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020; 36:e3280.
49. Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017; 64:100-8.
50. Mutluoglu M, Lipsky BA. Diabetic foot osteomyelitis. CMAJ. 2016; 188:E535.
51. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET. Diabetes Care. 2017; 40:1111-20.
52. Lima LM, Santos ALG, Fidelis C et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento das infecções em úlceras neuropáticas dos membros inferiores. Braz J Infect Dis. 2010; 14:1-76.
53. Israel O, Sconfienza LM, Lipsky BA. Diagnosing diabetic foot infection: the role of imaging and a proposed flow chart for assessment. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 58:33-45.
54. La Fontaine J, Bhavan K, Lam K et al. Comparison between Tc-99m WBC SPECT/CT and MRI for the diagnosis of biopsy-proven diabetic foot osteomyelitis. Wounds. 2016; 28:271-8.
55. Vouillarmet J, Moret M, Morelec I et al. Application of white blood cell SPECT/CT to predict remission after a 6 or 12 week course of antibiotic treatment for diabetic foot osteomyelitis. Diabetologia. 2017; 60:2486-94.
56. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020; 36:e3274.
57. Brocco E, Ninkovic S, Marin M et al. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. J Cardiovasc Surg (Torino). 2018; 59:670-84.
58. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: metaanalysis. Clin Infect Dis. 2008; 47:519-27.

59. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020; 36:e3269.

69

Crises Hiperglicêmicas e Hipoglicemia

Alberto José S. Ramos • Marcos Almeida • Ana Carolina Thé • Marisa Helena C. Coral • Lucio Vilar

CRISES HIPERGLICÊMICAS

As chamadas "crises hiperglicêmicas" englobam a cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH), os quais representam as duas complicações agudas mais graves do diabetes melito (DM). CAD e EHH continuam sendo importantes causas de morbimortalidade entre pacientes diabéticos, apesar da existência de critérios de diagnóstico e protocolos de tratamento bem desenvolvidos.[1,2]

Alguns sinônimos para o EHH são "estado hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico", "coma hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico" e "coma hiperosmolar".[3] Entretanto, a denominação "estado hiperglicêmico hiperosmolar" tem sido preferida pela maioria dos autores e será adotada neste capítulo, considerando que: (1) pequenos graus de cetose podem ocorrer no EHH; e (2) coma somente ocorre em cerca de 30 a 50% dos pacientes, enquanto nos demais há graus variados do nível de consciência (sonolência, obnubilação e torpor).[4]

O EHH é consequente a um déficit relativo de insulina que, em último caso, pode levar a hiperglicemia significativa, desidratação e hiperosmolalidade. Por outro lado, na CAD, a deficiência de insulina é mais intensa, ocorrendo, ainda, a produção de corpos cetônicos e acidose metabólica.[3,4] Tradicionalmente, o EHH e a CAD têm sido descritos como entidades distintas. No entanto, estimativas sugerem que cerca de 20 a 30% dos pacientes que se apresentam com EHH têm acidose metabólica resultante de uma CAD concomitante.[5,6]

Embora a CAD ocorra prioritariamente no DM tipo 1 (DM1), ela tem sido vista com frequência crescente no DM tipo 2 (DM2).[3,7] A CAD pode ser a manifestação inicial do DM1 em 15 a 20% dos adultos e em 30 a 40% das crianças e dos adolescentes afetados pela doença.[2,6] Trata-se da principal causa de mortalidade em crianças, adolescentes e adultos jovens com DM1 (cerca de 50% dos óbitos).[2,8,9]

A CAD costuma ser considerada como pouco frequente no DM2, geralmente surgindo em situações de estresse intenso, tais como infecções graves, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) etc. Contudo, dados recentes mostram que, em alguns países, pelo menos 30% dos casos ocorrem em indivíduos com DM2.[1,7] Além disso, CAD é tipicamente a apresentação inicial do DM2 com tendência à cetose.[10,11]

O EHH é muito raro no DM1, com nítido predomínio no DM2, do qual pode ser a manifestação inicial em até 17% dos casos.[6,12,13] Ainda que predomine em idosos, o EHH pode ser observado em qualquer grupo etário.[12,13] De fato, estudos revelam que cerca de 20% dos casos de EHH ocorrem em indivíduos com idade < 30 anos.[2] O EHH tem também sido descrito em crianças e adolescentes com DM2 e DM1.[14-18] Entre 1997 e 2009, o número de casos no grupo pediátrico aumentou em mais de 50% nos EUA.[1,16]

Epidemiologia

A taxa de incidência anual de CAD estimada a partir de estudos populacionais americanos varia de 4,6 a 8 episódios por 1.000 admissões de pacientes com diabetes.[3,8] A exata incidência do EHH não está estabelecida. Dados dos EUA também revelam que a frequência da CAD teve aumento de 30% na última década, com mais de 140.000 internações por ano.[1,4] A taxa de internações por EHH é significativa, representando menos de 1% de todas as admissões relacionadas ao diabetes.[1,8] O tratamento de emergências diabéticas representa um fardo econômico substancial. Por exemplo, nos EUA, o custo médio do manuseio da CAD é de US$ 17.500 por paciente, o que representa um custo total hospitalar anual de US$ 2,4 bilhões.[4,19]

Em diversos relatos, a mortalidade na CAD tem variado entre 1,2 e 9% (em geral < 5%).[2,19]Tem-se observado redução na mortalidade global registrada nos EUA (atualmente é < 1%,), porém taxas mais elevadas são vistas em pacientes com idade > 60 anos e naqueles com doenças concomitantes graves.[1,2,4,9] Quanto ao EHH, a taxa de mortalidade permanece significativamente maior (até 20%), provavelmente por acometer pessoas mais idosas com comorbidades (em especial, cardiovasculares).[3,4,8] Em crianças, essa mortalidade pode chegar a 60%.[12]

Fatores precipitantes

Em muitos casos, não se consegue identificar um fator precipitante para CAD e EHH.[4-6,19] Os dois principais fatores precipitantes da CAD são tratamento inadequado (p. ex., omissão do uso da insulina ou de outras medicações antidiabéticas) e infecções.[3-5,20,21] Os processos infecciosos mais frequentes são pneumonia e infecções do trato urinário.[2,21] Outros fatores precipitantes são IAM, AVC, cirurgias e pancreatite aguda, bem como o uso de medicamentos, álcool em excesso, drogas ilícitas, procedimentos invasivos e atividade física extenuante (p. ex., correr uma maratona) (Quadros 69.1 e 69.2).[2,20,21] Em pacientes jovens, sobretudo adolescentes do sexo feminino, problemas psicológicos associados a transtornos alimentares podem ser um fator contribuinte em cerca de 20% dos casos de CAD recorrente.[3,8,21]

Problemas mecânicos com dispositivos de infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) podem precipitar a CAD.[22] Entretanto, com a melhora da tecnologia e melhor educação dos pacientes, tal situação tem sido descrita menos frequentemente.[4] Por interferirem na ação e/ou na secreção de insulina, diversos fármacos (p. ex., tiazídicos, glicocorticoides, fenitoína, agentes simpaticomiméticos, pentamidina etc.) podem desencadear CAD ou EHH.[1,4,8,21,23]Hiperglicemia e quadros de CAD e EHH têm sido igualmente relatados em pacientes submetidos ao uso de L-asparaginase para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda.[24] Nos últimos anos, tem havido um crescente número de relatos de casos de CAD e EHH (alguns fatais) secundários ao uso de antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona.[25] Supõe-se que esses fármacos atuem induzindo resistência à insulina, como também por ação direta na função da célula beta.[25] Mais recentemente, tem havido relatos de CAD euglicêmica em pacientes com DM1 ou DM2 (mais raramente) tratados com inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2).[26-29] Aumento da secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas e omissão ou redução inadvertida na dose de insulina são mecanismos aventados.[22] Finalmente, há raros casos de CAD desencadeados pela imunoterapia com inibidores do *checkpoint* imune.[30]

Quadro 69.1 Fatores precipitantes da cetoacidose diabética (CAD) e do estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).

Tratamento inadequado
Interrupção da administração da insulina ou de hipoglicemiantes orais, omissão da aplicação da insulina, mau funcionamento da bomba de infusão de insulina
Doenças agudas
Infecções (pulmonar, trato urinário, *influenza*), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hemorragia gastrintestinal, queimaduras, pancreatite
Distúrbios endócrinos
Hipertireoidismo, feocromocitoma, síndrome de Cushing, acromegalia e diabetes gestacional
Fármacos
Glicocorticoides, agonistas adrenérgicos, fenitoína, betabloqueadores, clortalidona, diazóxido, pentamidina, inibidores de protease, antipsicóticos atípicos (aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona), inibidores do SGLT-2 (dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina) etc.
Substâncias
Álcool (consumo excessivo), *ecstasy*, cocaína, maconha, cetamina etc.
Desidratação
Oferta inadequada de água, uremia, diálise, diarreia, sauna etc.
Outros
Ingestão excessiva de refrigerantes ou líquidos contendo açúcar

Quadro 69.2 Fatores precipitantes da cetoacidose diabética em estudos de diversos países.

Fator precipitante	Austrália	Brasil	China	Indonésia	Coreia	Nigéria	Espanha	Síria	Taiwan	EUA
DM sem diagnóstico prévio (%)	5,7	12,2	NR	3,3	NR	NR	12,8	NR	18,2	17,2 a 23,8
Infecção (%)	28,6	25,0	39,2	58,3	25,3	32,5	33,2	47,8	31,7	14,0 a 16,0
Baixa adesão ao tratamento (%)	40,0	39,0	24,0	13,3	32,7	27,5	30,7	23,5	27,7	41,0 a 59,6
Outras causas (%)	25,7	15,0	10,9	17,1	11,2	4,8	23,3	7,8	6,2	9,7 a 18,0
Desconhecido (%)	NR	18,8	25,0	8,0	30,8	34,6	NR	20,9	16,2	3,0 a 4,2

NR: não relatado. Adaptado de Fayfman et al., 2017.[1]

De acordo com alguns estudos, drogas ilícitas poderiam também predispor a CAD ou EHH. Entre elas se incluem maconha, cocaína, *ecstasy* e heroína.[4,31-33]

A CAD pode também ocorrer em casos de DM secundário a distúrbios endócrinos (acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma, hipertireoidismo etc.),[4,19,34-36] pancreatite aguda[37] e consumo excessivo de álcool.[38] CAD é uma rara complicação do diabetes gestacional.[39]

O EHH pode também ser precipitado por infecções, medicações, não adesão à tratamento, DM não diagnosticado, uso abusivo de substâncias e doenças coexistentes (ver Quadro 69.1). Infecções são a principal causa (57% dos casos), particularmente pneumonia, seguida de infecção do trato urinário e sepse. A baixa adesão à medicação para o DM causa 21% dos casos de EHH. Outras causas de EHH incluem IAM, AVC, embolia pulmonar, cirurgias e trombose da artéria mesentérica, entre outras.[12,13,19,20]

Como já comentado, EHH e, sobretudo, CAD são frequentemente encontrados em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes.[4,8,12] Dados recentes de países europeus mostram que até 38% das crianças e adolescentes tiveram a CAD como manifestação inicial do DM1.[40,41] Em estudo multicêntrico brasileiro, esse percentual foi de 42%.[42] Crianças com idade < 2 anos apresentam maior risco de desenvolver CAD; nesse grupo, a incidência chegou a 71% em um estudo recente.[40]

Patogênese

A patogênese da CAD e do EHH, apesar de intensamente estudada, ainda apresenta muitos aspectos que não foram elucidados. Os defeitos subjacentes na CAD e no EHH são: (1) deficiência absoluta ou relativa de insulina na CAD ou ação ineficaz da insulina no EHH; (2) níveis elevados de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio de crescimento [GH]), o que resulta em aumento da produção hepática de glicose e diminuição da utilização de glicose nos tecidos periféricos; e (3) desidratação e anormalidades eletrolíticas, principalmente em virtude da diurese osmótica causada por glicosúria.[4,19] Para efeito didático, o processo está resumido na Figura 69.1.

■ *Cetoacidose diabética*

A CAD se caracteriza por hiperglicêmica associada à produção excessiva de corpos cetônicos, os quais incluem acetoacetato (AA), β-hidroxibutirato (BHB) e acetona.[19] O AA é o corpo cetônico central e dele derivam os demais. O BHB é formado a partir da redução do AA nas mitocôndrias. A acetona, por sua vez, é gerada pela descarboxilação espontânea do AA. Seu interesse clínico deriva principalmente do fato de causar hálito com odor frutado (hálito cetônico), pelo qual a cetose pode ser identificada.[19] A tríade bioquímica característica da CAD é hiperglicemia, cetonemia e acidose metabólica com hiato aniônico (*anion gap*) alto.[1-3]

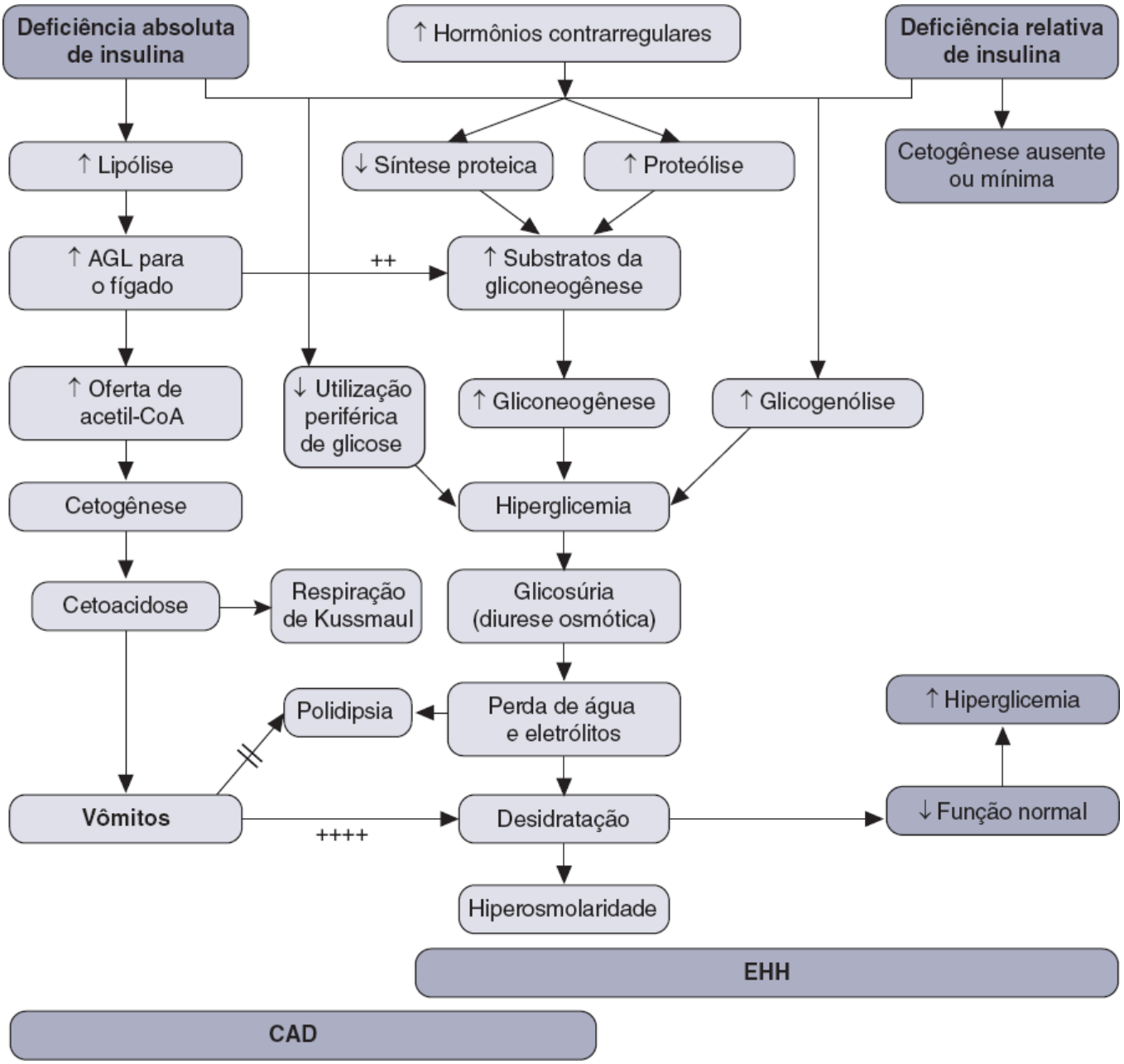


Figura 69.1 Patogênese da cetoacidose diabética (CAD) e do estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH). ↑: aumento; ↓: diminuição, AGL: ácidos graxos livres; acetil-CoA: acetilcoenzima A. (Adaptada de Kitabchi et al., 2009.)[8]

Hiperglicemia

A hiperglicemia na CAD é o resultado de três eventos: (1) aumento da gliconeogênese; (2) glicogenólise aumentada; e (3) menor utilização da glicose por fígado, músculos e adipócitos.[4]Insulinopenia e elevação dos níveis de cortisol também levam a diminuição da síntese de proteínas e proteólise elevada com aumento da produção de aminoácidos (alanina e glutamina), os quais, juntamente com os ácidos graxos livres (AGL) liberados dos adipócitos, servem de substrato para a gliconeogênese.[4,43-45] O aumento dos níveis de glucagon, catecolaminas e cortisol, associado à insulinopenia, estimula as enzimas gliconeogênicas, especialmente a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK).[4,46] A redução da taxa de filtração glomerular pela desidratação contribui para agravar a hiperglicemia (ver Figuras 69.1 e 69.2).[2,4]

A combinação de insulinopenia e excesso de catecolaminas propicia aumento do catabolismo do tecido adiposo (lipólise) com produção excessiva de AGL e glicerol, os quais, no fígado, serão oxidados em corpos cetônicos, um processo predominantemente estimulado pelo glucagon.[4] Concentrações aumentadas de glucagon reduzem os níveis hepáticos de malonil coenzima A, a primeira enzima limitadora da síntese *de novo* de ácidos graxos. Níveis reduzidos de malonil-CoA estimulam cetogênese via carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT1-L), isoforma hepática, que promove oxidação de AGL a corpos cetônicos.[47] Assim, a produção de corpos cetônicos é acelerada como resultado do aumento da atividade da acil-CoA graxa e da CPT1-L.[47,48] Além disso, na CAD, estão diminuídos o metabolismo e a depuração dos corpos cetônicos. Estes últimos são ácidos fortes, e sua produção excessiva causa hipercetonemia e acidose metabólica. O aumento da pressão parcial de dióxido de carbono ($Pa_{CO}2$) estimula os centros respiratórios, provocando uma respiração rápida e profunda – *respiração de Kussmaul* (ver Figura 69.2).[2] Tanto a hiperglicemia quanto os altos níveis de corpos cetônicos causam diurese osmótica, o que leva à hipovolemia e à diminuição da taxa de filtração glomerular, a qual agrava ainda mais a hiperglicemia.[46]

Acidose metabólica

A CAD tipicamente se caracteriza por acidose metabólica com *anion gap* elevado, a qual resulta do acúmulo de corpos cetônicos.[4,8,40]

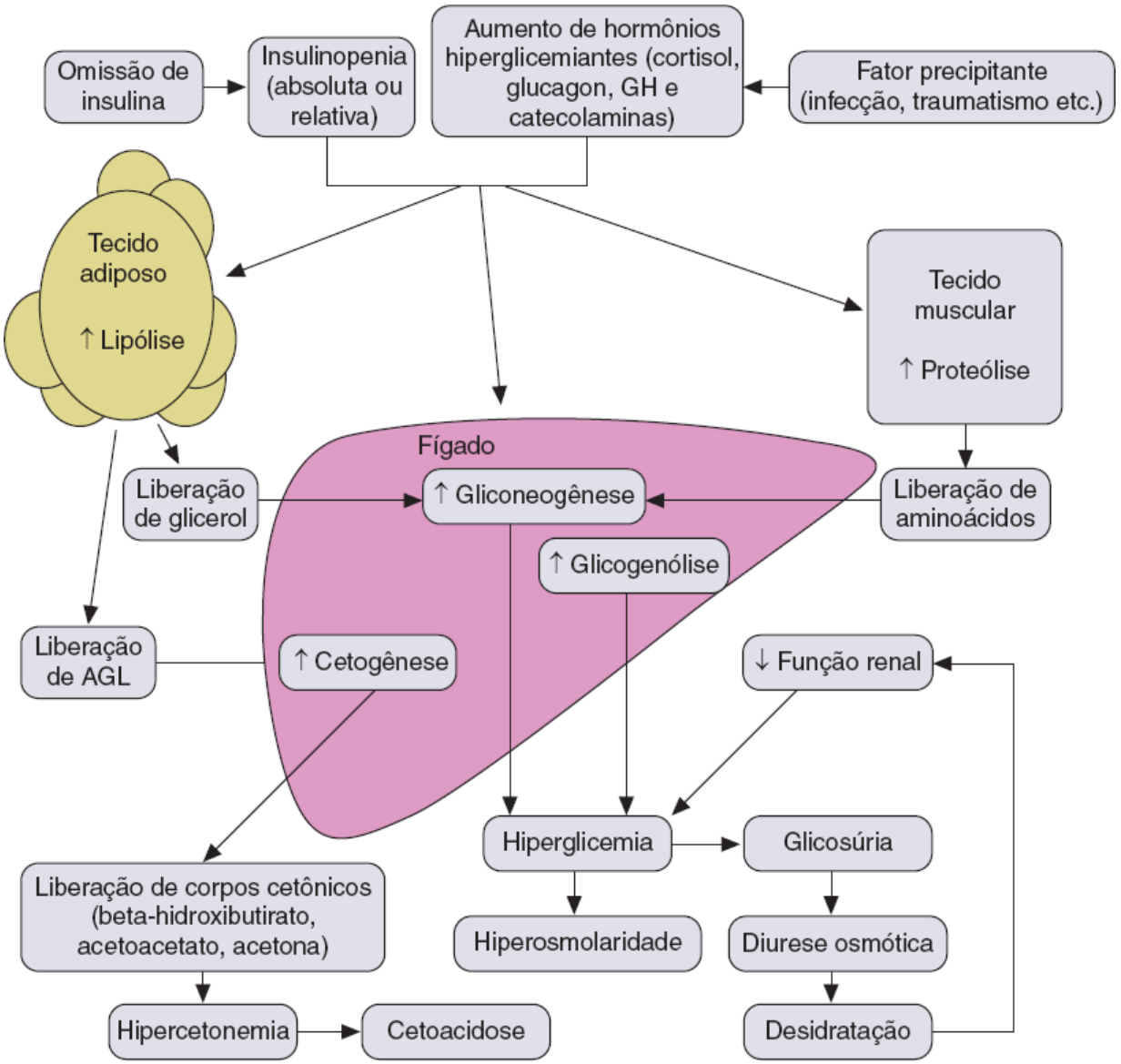


Figura 69.2 Patogênese da cetoacidose diabética. GH: hormônio do crescimento; AGL: ácidos graxos livres. (Adaptada de Umpierrez e Korytkowski, 2016;[2] Maletkovic e Drexler, 2013;[3] Kitabchi e Nyenwe, 2006.)[19]

■ *Estado hiperglicêmico hiperosmolar*

Sabe-se menos sobre a patogênese do EHH do que sobre a da CAD. Aparentemente, os níveis circulantes de insulina são suficientes para prevenir a lipólise e, consequentemente, a cetogênese, mas inadequados para propiciar a utilização de glicose.[12,13] A quantidade de insulina necessária para suprimir a lipólise é um décimo menor do que a requerida para estimular a utilização periférica de glicose.[46] Os pacientes com EHH são também deficientes em insulina. Contudo, eles apresentam concentrações mais elevadas de insulina (demonstrado pelos níveis basais e estimulados do peptídeo C) do que pacientes com CAD. Além disso, nos pacientes com EHH, são menores as concentrações séricas dos AGL e dos hormônios contrarregulatórios (cortisol, GH e glucagon).[14,15,49] O início mais lento do EHH (vários dias), em comparação ao da CAD (< 1 a 2 dias) resulta em manifestações mais graves de hiperglicemia, desidratação e hiperosmolalidade plasmática, as quais se correlacionam com níveis de consciência alterados.[2,6,49]

Diagnóstico

■ *Aspectos clínicos*

A CAD evolui rapidamente dentro de poucas horas ou poucos dias após o(s) evento(s) precipitante(s).[3,4] A maioria dos pacientes relata aumento progressivo e relativamente rápido dos sinais de descompensação do DM (principalmente poliúria e polidipsia) nas últimas 24 horas. Dor abdominal, náuseas e vômitos estão presentes em 40 a 75% dos casos.[1,2] Ao exame físico, são comuns sinais de desidratação, tais como mucosa bucal seca, olhos fundos, turgor da pele diminuído, taquicardia, hipotensão e, nos casos mais graves, choque. Respiração de Kussmaul (em casos de acidose metabólica grave), hálito cetônico (semelhante ao aroma do removedor de esmaltes) e dor à palpação abdominal são achados adicionais.[3-5,50] Hematêmese pode ocorrer em até 25% dos pacientes, em virtude de gastrite.[5]

A dor abdominal na CAD pode simular abdome agudo em 50 a 75% dos casos. Não há correlação da dor com a intensidade da hiperglicemia ou da desidratação, mas, sim, com a gravidade da acidose metabólica (pouco frequente com bicarbonato sérico > 15 mmol/ℓ).[1,4,51] Na série de Umpierrez e Freire,[51] dor abdominal estava presente em 86% dos pacientes com bicarbonato sérico < 5 mmol/ℓ, em 66% quando entre 5 e 10 mmol/ℓ, em 36% quando entre 10 e 14,9 mmol/ℓ e em 13% quando entre 15 e 18 mmol/ℓ.

A despeito da presença de infecção, os pacientes com CAD podem se mostrar eutérmicos ou até mesmo com leve hipotermia. Esse achado resultaria da vasodilatação periférica que acompanha a acidose metabólica.[5] Na CAD, o nível de consciência varia de estado de alerta pleno a coma profundo.[4,25,40] Ainda é controversa a causa do estado comatoso, com alguns estudos indicando como o fator primordial a hiperosmolalidade plasmática[52] e outros, a acidose

metabólica.[53] Mais recentemente, uma análise retrospectiva de cerca de 200 pacientes com CAD revelou ser a acidose metabólica o fator determinante principal, porém a hiperosmolalidade plasmática teve um papel sinergístico para precipitar depressão do sensório em casos de acidose grave.[54]

Diferentemente do que ocorre na CAD, o EHH tem desenvolvimento insidioso e se manifesta dias a semanas após o(s) eventos(s) precipitantes.[3,5,12] Neste período, são frequentes manifestações de descompensação do DM e distúrbios do sensório. Taquipneia apenas se faz presente diante de concomitante CAD ou acidose láctica. A desidratação geralmente é mais intensa no EHH, devido ao maior déficit de líquidos (8 a 10 *versus* 3 a 6 ℓ).[8,12,13]

No Quadro 69.3 estão comparadas as principais características clínicas e laboratoriais de CAD e de EHH.

■ *Aspectos laboratoriais*

Os critérios de diagnóstico para a CAD e o EHH propostos pela American Diabetes Association (ADA) em 2009 são apresentados no Quadro 69.4. De acordo com eles, a CAD se caracteriza por glicemia > 250 mg/dℓ, cetonemia e acidose metabólica (pH < 7,3 e bicarbonato < 18 mEq/ℓ).[8] Contudo, até 7% das pessoas com CAD se apresentam com glicemia < 250/dℓ, caracterizando a chamada *cetoacidose diabética euglicêmica* (eu-CAD).[26-28,55] Após o uso crescente dos inibidores do SGLT-2 para o tratamento do DM2, a quantidade de casos de eu-CAD tem aumentado consideravelmente. Outras condições associadas à eu-CAD incluem gravidez, ingestão calórica diminuída, consumo excessivo de álcool, uso de insulina antes da internação, uso abusivo de cocaína, pancreatite, sepse e doença hepática grave.[55] Em cerca de um terço dos casos induzidos pela sotagliflozina, os níveis de glicemia ao diagnóstico estavam < 250 ng/mℓ.[55] Por isso, recentemente, foi proposto por diversas sociedades médicas (American Association of Clinical Endocrinologists [AACE]/American College of Endocrinology [ACE], ADA, Endocrine Society e Pediatric Endocrine Society, entre outras), em um documento conjunto de consenso, uma nova definição de CAD que não inclui o valor da glicemia mas, sim, concentrações de cetonas na urina ou no soro acima do limite superior da normalidade, associadas a níveis de bicarbonato < 15 mmol/ℓ ou um pH < 7,3 (Quadro 69.5).[56]

Quadro 69.3 Diferenciação entre estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) e cetoacidose diabética (CAD).

Quadro clínico	EHH	CAD
Geral		
Desidratação	Desidratação mais importante	Menos desidratados
Coma	Em cerca de 50%	Em cerca de 50%
Hiperventilação	Ausente	Presente
Idade mais frequente	> 40 anos	< 40 anos
Tipo usual de diabetes	Tipo 2	Tipo 1
Diagnóstico prévio de diabetes	Em cerca de 50%	Em 33 a 85%
Pródromos	Vários dias	Menos de um dia
Sintomas e sinais neurológicos	Muito comuns	Raros
Doença renal ou cardiovascular associada	85%	15%
Achados laboratoriais		
Glicemia (mg/dℓ)	600 a 2.400*	250 a 800
Cetonúria	≤ 1+	≥ 3+
Na+ sérico	Normal, alto ou baixo	Em geral baixo
K+ sérico	Normal ou alto	Alto, normal ou baixo
Bicarbonato	Normal	Baixo
pH sanguíneo	Normal (> 7,3)	Baixo (< 7,3)
Osmolalidade plasmática efetiva (mOsm/kg)	> 320	Variável (em geral, < 320)
Mortalidade	≥ 15%	< 5%

*Nos últimos anos, tem-se descrito um número crescente de casos de CAD euglicêmica que cursa com glicemia < 250 mg/dℓ. Adaptado de Maletkovic e Drexler, 2013;[3] Kitabchi et al., 2009.[8]

A osmolalidade plasmática (P_{Osm}) efetiva na CAD é variável, mas geralmente < 320 mOsm/kg. A gravidade da CAD é classificada como leve, moderada ou grave, com base na intensidade da acidose metabólica (pH do sangue, bicarbonato e cetonas) e alteração do *status* mental (ver Quadro 69.4).[4,15]

Os critérios de diagnóstico para EHH tipicamente incluem glicemia acima de 600 mg/dℓ, pH sanguíneo > 7,3, bicarbonato > 18 mEq/ℓ e P_{Osm} efetiva > 320 mOsm/kg, na ausência de apreciável cetonemia (ver Quadro 69.4).[1,2] No entanto, cetonemia leve pode estar presente, e sobreposição significativa entre CAD e EHH é observada em mais de um terço dos pacientes. Ademais, estima-se que acidose metabólica possa ser encontrada em 20 a 30% dos pacientes com EHH devido à coexistência de CAD ou acidose láctica.[2-4,44]

Quadro 69.4 Cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH): critérios de diagnóstico laboratorial e estratificação de gravidade segundo a ADA em 2009.

	CAD			

Parâmetros	Leve	Moderada	Grave	EHH
Glicemia (mg/dℓ)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7,25 a 7,30	7,0 a 7,24	< 7,0	> 7,3
Bicarbonato (mEq/ℓ)	15 a 18	10 a 14	< 10	> 15
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa ou leve
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa ou leve
b-hidroxibutirato sanguíneo ou urinártio (mmol/ℓ)	> 3	> 3	> 3	< 3
Osmolalidade plasmática efetiva*	Normal-alta	Normal-alta	Normal-alta	Muito alta (> 320)
*Anion gap***	> 10	> 12	> 12	< 12
Status mental	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma	Estupor ou coma

*P_{Osm} efetiva = 2 [Na^+ medido (mEq/ℓ) + glicose (mg/dℓ)/18] (mOsm/kg). **_Anion gap_ = (Na^+) –(Cl^- + HCO_3^-) [normal = 12 ± 2 mEq/ℓ]. Kitabchi et al., 2009.[8]

Quadro 69.5 Novos critérios diagnósticos para cetoacidose diabética e hipoglicemia propostos por documento de consenso de diversas sociedades médicas (AACE/ACE, ADA, Endocrine Society e Pediatric Endocrine Society, entre outras) em 2017.

Cetoacidose diabética

- Concentrações de cetonas na urina ou no soro acima do limite superior da normalidade + níveis de bicarbonato < 15 mmol/ℓ ou pH < 7,3

Hipoglicemia

- **Nível 1:** glicemia < 70 mg/dℓ (3,9 mmol/ℓ) e ≥ 54 mg/dℓ (3,0 mmol/ℓ)
- **Nível 2:** glicemia < 54 mg/dℓ
- **Nível 3:** alteração do *status* mental ou físico que exige a assistência de outra pessoa para recuperação

Adaptado de Agiostratidou et al., 2017.[56]

No Quadro 69.6, é apresentada a perda média de água e eletrólitos na CAD e no EHH. É imprescindível que se leve em conta a magnitude dessas perdas ao se programar o tratamento.[6,44]

Dosagem dos corpos cetônicos

A maioria dos testes laboratoriais para corpos cetônicos usa a reação dos mesmos com o nitroprussiato (p. ex., Ketostix®), que fornece uma estimativa semiquantitativa dos níveis de acetoacetato (AA) e acetona na urina; porém, ele não reconhece o beta-hidroxibutirato (BHB), principal produto metabólico na CAD (75% do total de cetonas formadas).[46,57,58] Uma vez que BHB é convertido em AA durante o tratamento, a pesquisa urinária de corpos cetônicos pode apresentar valores elevados, erroneamente sugerindo que a cetonemia esteja se agravando.[2,46]Além disso, fármacos que têm grupos sulfidrila (sobretudo captopril) podem interagir com o reagente na reação do nitroprussiato, conferindo um resultado falso-positivo (Quadro 69.7).[59]Por isso, o acompanhamento com medição de cetonas urinárias durante o tratamento pelo método nitroprussiato não é recomendado. Glicosímetros mais recentes (p. ex., FreeStyle Optium Neo®) têm também a capacidade de medir o BHB no sangue capilar com boa acurácia. Níveis de BHB no sangue < 0,6 mmol/ℓ são considerados normais, enquanto valores > 1 mmol/ℓ representam cetonemia e níveis > 3 mmol/ℓ indicam CAD.[60] Assim, sempre que possível, é recomendada a dosagem no BHB no sangue para diagnóstico e tratamento de CAD.[2,4]

Quadro 69.6 Perda média de água e eletrólitos na cetoacidose diabética (CAD) e no estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).

Déficit	CAD	EHH
Água total (ℓ)	6	9
Água (mℓ/kg)	100	100 a 200
Sódio (mEq/kg)	7 a 10	5 a 13
Cloro (mEq/kg)	3 a 5	5 a 15
Potássio (mEq/kg)	3 a 5	4 a 6
Fosfato (mmol/kg)	5 a 7	3 a 7
Magnésio (mEq/kg)	1 a 2	1 a 2
Cálcio (mEq/kg)	1 a 2	1 a 2

Adaptado da Kitabchi e Nyenwe, 2006;[19] Kitabchi et al., 2001.[46]

Quadro 69.7 Armadilhas no diagnóstico da cetoacidose diabética (CAD) e do estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).

- Na CAD, leucocitose com desvio à esquerda, na ausência de infecção. Leucócitos > 25.000/mm3 indicam processo infeccioso associado
- Se o laboratório ainda usar métodos colorimétricos, a interferência dos corpos cetônicos pode elevar falsamente os níveis de creatinina
- Pacientes na fase inicial de CAD ou de EHH, se apresentarem hipercalemia acentuada, podem ter elevação do segmento ST-T, sugerindo infarto agudo do miocárdio
- Métodos que usam o nitroprussiato para a dosagem da cetonemia ou da cetonúria não mensuram o beta-hidroxibutirato (BHB). Como o BHB é convertido a acetoacetato (AA) durante o tratamento, os testes podem sugerir erroneamente a piora do quadro de acidose. Por isso, o mais recomendado é dosar o BHB no sangue ou na urina ao diagnóstico e no seguimento do tratamento
- Os métodos do nitroprussiato usados tanto para cetonemia quanto para cetonúria podem apresentar resultados falso-positivos se o paciente usar algum medicamento que contenha grupo sulfidrila, como, por exemplo, o captopril
- Elevação de amilase e lipase ocorre na ausência de pancreatite; aumento transitório de alanina aminotransferases também é frequente

Adaptado de Kitabchi et al., 2009.[8]

Anormalidades hematológicas e bioquímicas

Hemograma

Na CAD, costuma-se encontrar leucocitose com desvio à esquerda, mesmo quando não há infecção. Habitualmente, a contagem de leucócitos varia de 10.000 a 15.000/mm^3.[8,46] Esse achado parece ser causado por aumento dos níveis circulantes de catecolaminas, cortisol e citocinas pró-inflamatórias, como, por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).[4]Contudo, valores > 25.000 leucócitos/mm^3 sugerem infecção associada possivelmente desencadeando o quadro.[61] Na série vermelha, normalmente se espera aumento do hematócrito em decorrência de desidratação.[46]

Ionograma

Potássio. Pacientes com CAD e EHH têm déficit no potássio corporal total em torno de 3 a 5 mmol/kg.[46] Apesar desse déficit, o nível do potássio sérico medido na admissão hospitalar está frequentemente dentro da faixa normal ou até mesmo elevado. Isso se deve à saída do íon intracelular para o compartimento extracelular, determinada por deficiência de insulina, hipertonicidade e acidose.[2-4]

Sódio. Os níveis de sódio geralmente estão normais ou baixos. Níveis altos sugerem grau maior de desidratação. Uma glicemia muito elevada pode falsear o resultado da natremia para baixo.[62] Atualmente, é aceito que a melhor forma de se calcular o sódio real ou corrigido é adicionar 2,4 mmol/ℓ para cada 100 mg/dℓ de glicemia acima da concentração sérica de glicose de 100 mg/dℓ.[4,63] Se o nível do sódio corrigido ainda estiver muito baixo, deve-se suspeitar da concomitância de hipertrigliceridemia acentuada, que é frequente na CAD e no EHH.[46,64] Pseudonormoglicemia e pseudo-hiponatremia podem ser observadas em pacientes com CAD e quilomicronemia grave.[4,46]

Anion gap. O *anion gap* ou hiato aniônico tipicamente está aumentado na CAD (> 12 nos casos moderados ou graves). Ele é calculado subtraindo-se da concentração de sódio a soma entre cloro e bicarbonato (Quadro 69.8).[8,46]

Ureia e creatinina

Tanto a ureia quanto a creatinina podem estar elevadas devido à desidratação. Falsa elevação da creatinina, se dosada por métodos colorimétricos, pode ser observada em função da interferência dos corpos cetônicos.[20,64]

Quadro 69.8 Fórmulas úteis para auxiliar o tratamento da cetoacidose diabética (CAD) e do estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).

***Anion gap* (AG)**
$AG = Na - (Cl + HCO_3)$
(*VR: 12 ± 2*)
Osmolalidade plasmática (P_{Osm})
$P_{Osm} = 2\ (Na) + glicemia/18 + ureia/2,8$
(*VR: 290 ± 5*)
Osmolalidade plasmática efetiva (PE_{Osm})
$PE_{Osm} = 2\ (Na) + glicemia/18$
(*VR: 280 ± 5*)
Reposição de bicarbonato (HCO_3) de sódio
Dose (mEq) = (15 – HCO_3 encontrado) × 0,3 × peso

VR: valor de referência.

Osmolalidade plasmática

Na CAD, o valor a P_{Osm} é variável, enquanto no EHH ela sempre excede 320 mOsm/kg (VR = 290 ± 5). Deve-se dar preferência à medida da P_{Osm} efetiva que, diferentemente da P_{Osm} total, não inclui a ureia na sua fórmula (ver Quadro 69.8).[4,46]

Enzimas pancreáticas e hepáticas

Hiperamilasemia, a qual se correlaciona com o pH e a P_{Osm}, e elevação da lipase (correlacionada apenas com a P_{Osm}) são observadas em 16 a 25% dos pacientes com CAD.[65] A origem da amilase nesses casos é geralmente de tecido não pancreático, tal como as parótidas.[4] Elevação discreta de aminotransferases (transaminases)

também é comum na CAD (ver Quadro 69.8).[20,46]

Diagnóstico diferencial

Em algumas condições, é possível observar alterações metabólicas semelhantes às de CAD e EHH (Quadro 69.9). Pacientes em períodos de jejum prolongado ou em dietas sem carboidratos apresentam cetose, embora raramente com hipoglicemia. No caso de cetoacidose alcoólica (CAA), os níveis de corpos cetônicos são muito altos. No entanto, o aumento se faz à custa do BHB, que apresenta uma relação 7:1 com o AA, diferentemente da relação média de 3:1 na CAD.[4,20,46] Contudo, relação tão alta quanto 10:1 pode ser vista na CAD.[20,66,67] A CAD deve também ser distinguida de outras causas de acidose com aumento importante do *anion gap*, incluindo acidose láctica, insuficiência renal crônica avançada e ingestão de medicamentos como salicilatos, metanol, etilenoglicol e álcool isopropílico (ver Quadro 69.9).[4,20,46]

Tratamento

Os objetivos principais no tratamento de CAD e EHH são:

- Restauração do volume circulatório e perfusão tecidual
- Redução gradual da glicemia e da P_{Osm}
- Correção do desequilíbrio de eletrólitos e, na CAD, redução da cetose
- Identificação e pronto tratamento do fator desencadeante, quando possível.[1,4]

Para alcançar tais objetivos, diferentes protocolos têm sido propostos. Neste capítulo, adotaremos o protocolo recomendado pela ADA.[1,2]

No caso de CAD leve, o tratamento pode ser feito na unidade intermediária. Nos casos de CAD moderada e grave, bem como nos de EHH, é recomendado o tratamento em unidade de terapia intensiva.

As metas metabólicas do tratamento da CAD são:

- Reduzir a cetonemia na taxa de 0,5 mmol/ℓ/h
- Aumentar o bicarbonato sérico em 3,0 mmol/ℓ/h
- Diminuir a glicemia em 50 a 75 mg/dℓ/h
- Manter o potássio sérico entre 4,0 e 5,0 mmol/ℓ.[3,5]

■ *Reposição de líquidos*

A reposição de líquidos (RL) é o primeiro passo crítico no manuseio da CAD e do EHH.[1] O déficit hídrico (DH) estimado é de cerca de 100 mℓ/kg em pacientes com CAD e 100 a 200 mℓ/kg em pacientes com EHH.[2,46] O DH é estimado da seguinte forma: DH = (0,6) × (peso corporal em kg) × (1– [sódio corrigido/140]).[46] A RL restaura o volume intravascular e a perfusão renal, além de reduzir os níveis dos hormônios contrarreguladores e a hiperglicemia. Solução salina ou fisiológica (SF) isotônica (a 0,9%) é infundida a uma taxa de 500 a 1.000 mℓ/h durante as primeiras 2 a 4 horas, seguida pela infusão de 250 a 500 mℓ/h de SF a 0,9% (se o sódio sérico estiver baixo) ou 0,45% (se o sódio sérico estiver normal ou elevado) (Figura 69.3).[2,4,8] Quando a glicemia estiver entre 200 e 250 mg/dℓ na CAD e entre 250 e 300 mg/dℓ no EHH, muda-se a RL para solução glicosada (SG) a 5% e SF 0,45% (ver Figura 69.3), com o intuito de minimizar o risco de queda muito rápida da glicemia, o que poderia favorecer o surgimento de hipoglicemia e edema cerebral, bem como agravamento da cetoacidose.[2,4,46]

■ *Insulinoterapia*

O pilar do tratamento da CAD e do EHH é o uso da insulina em doses baixas, o qual, além de possibilitar redução contínua e lenta da glicemia, suprime a lipólise, a neoglicogênese e a cetogênese.[6,18,46] No passado, usavam-se doses elevadas (até 100 U/h) que implicavam risco aumentado de hipoglicemia, hipocalemia e edema cerebral.[5] Estudos randomizados controlados em pacientes com CAD têm mostrado que a insulinoterapia é eficaz, independentemente da via de administração.[2,46] No entanto, a infusão intravenosa é a opção de escolha.[1-3,8]

Quadro 69.9 Diagnóstico diferencial da cetoacidose diabética (CAD) e do estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) com outras causas de acidose metabólica e coma.

	CAD	EHH	Coma hipoglicêmico	Inanição, jejum prolongado ou dieta cetogênica	Acidose láctica	Acidose urêmica	Cetose alcoólica	Intoxicação por salicilatos	Intoxicação por metanol ou etilenoglicol	Rabdomiólise
pH	↓	N	N	N	↓	↘	↓ ou ↑↑	↓	↓	↓ a ↓↓
Glicemia	↑	↑↑	↓↓	N	N	N	N ou ↓	N ou ↓	N	N
Glicosúria	+++	+++	N	N	N	N	N	N	N	N
Cetonemia	↑↑	N ou ↗	N ou ↗	N ou ↗	N	N	↗ a ↗↗	N	N	N
Anion gap	↑	N	N	N ou ↗	↑↑	↗	↑	↑	↑	↑↑
Osmolalidade		> 320	N	N	N	↓ ou ↑	N	N	↑↑	N ou ↗
Ácido úrico	↑	N	N	↗	N	N	N	N	N	
Miscelânea	–	–	–	–	Lactato > 7 mmol/ℓ	Ureia > 200 mg/dℓ	Níveis séricos de etanol (+)	Níveis séricos de salicilato (+)	Níveis séricos de metanol ou etilenoglicol (+)	Mioglobinúria, hemoglobinúria

N: normal ou negativo; ↑: aumento; ↓: diminuição; ↑↑: aumento significativo; ↓↓: diminuição significativa; ↘: diminuição discreta; ↗: aumento discreto; ↗↗: aumento moderado. Adaptado de Kitabchi et al., 2001.[46]

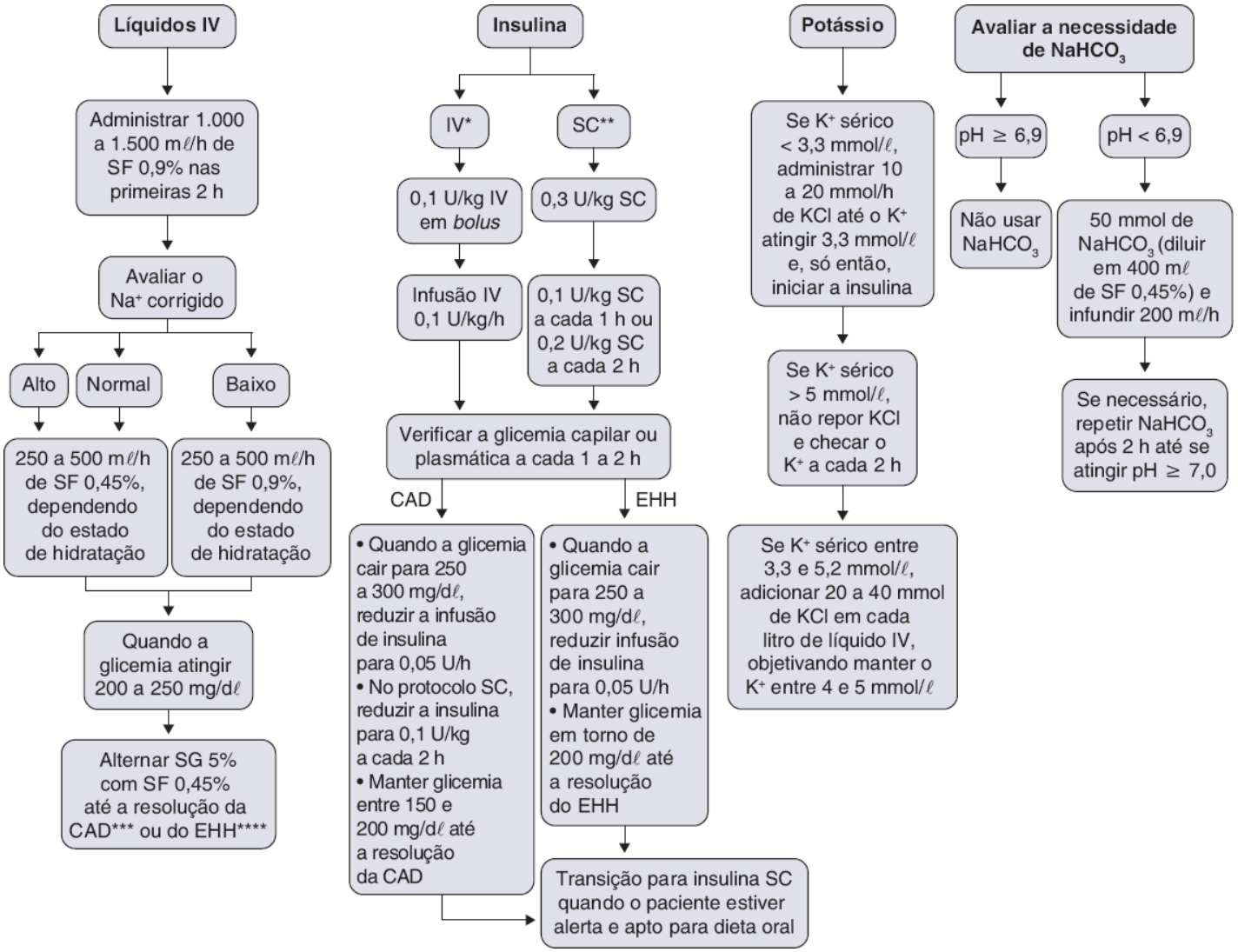


Figura 69.3 Protocolo para tratamento de pacientes adultos com cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) recomendado pela American Diabetes Association (ADA). *Insulina Regular. **Insulinas Lispro ou Asparte. ***Resolução da CAD: glicemia < 250 mg/dℓ, bicarbonato > 18 mmol/ℓ e pH arterial ou venoso > 7,3. ****Resolução do EHH: P_{Osm} < 320 mOsm/kg e normalização do nível de consciência. IV: via intravenosa;SC: via subcutânea; SF: solução fisiológica ou salina; SG: solução glicosada. $NaHCO_3$: bicarbonato de sódio. (Adaptada de Umpierrez e Korytkowski, 2016.)[2]

Como administrar

Para a maioria dos especialistas, o tratamento ideal é a administração de insulina Regular (IR) por infusão intravenosa (IV) na dose de 0,1 U/kg/h, com medição da glicemia capilar ou plasmática a cada 1 a 2 horas.[1,2,68] Na maioria dos protocolos, a infusão de insulina é precedida em adultos pela injeção IV de um *bolus* de IR na dose de 0,1 U/kg. Contudo, um estudo randomizado mostrou que pacientes que recebam a infusão de IR na dose de 0,14 U/kg/h não precisariam do *bolus* inicial de IR.[69] Nas duas situações, se não houver uma resposta adequada após a primeira hora de tratamento (redução na glicemia de 50 a 75 mg/dℓ ou de, pelo menos, 10%), um *bolus* IV de IR (0,14 U/kg)deve ser administrado, com manutenção da infusão na dose prévia.[2,4,69] Essa dose posteriormente deve ser ajustada, se necessário. Quando a glicemia cair abaixo de 200 a 250 mg/dℓ na CAD ou 200 a 300 mg/dℓ no EHH, a infusão de insulina deve ser reduzida para 0,02 a 0,5 U/kg/h, visando manter a glicemia entre 150 e 200 mg/dℓ na CAD e entre 250 e 300 mg/dℓ no EHH, até a resolução dos quadros (ver Figura 69.3).[1,2,8]

Para os casos de CAD leve a moderada não complicada, é possível utilizar análogos insulínicos de ação ultrarrápida (Lispro ou Aspart) por via subcutânea (SC).[2,4] Dois esquemas foram inicialmente testados:

- Dose inicial de 0,3 U/kg, seguida de 0,1 U/kg a cada 1 hora
- Dose inicial de 0,3 U/kg, seguida de 0,2 U/kg 1 hora depois e, subsequentemente, 0,2 U/kg a cada 2 horas.

Nas duas opções, quando a glicemia cair abaixo de 250 mg/dℓ, o análogo, com a dose reduzida em 50%, é administrado a cada 2 horas até a resolução da CAD.[70,71] Este esquema terapêutico alternativo não deve ser administrado em pacientes com hipotensão, CAD grave ou EHH.[1,4]

Quando administrar

A insulinoterapia deve ser introduzida precocemente, exceto quando o potássio estiver < 3,3 mEq/ℓ (ver Figura 69.3), visto que ela pode agravar a hipocalemia por aumentar o fluxo intracelular de K^+.[4,7] Nesses casos, devemos inicialmente hidratar o paciente, instituir a reposição de potássio e aguardar que alcance valores ≥ 3,3 mEq/ℓ para iniciar a insulinização, como forma de evitar arritmias potencialmente fatais e fraqueza dos músculos respiratórios.[2,4,19,20]

Quando suspender a insulina intravenosa

A troca para a insulina subcutânea (SC) deve ser realizada em pacientes aptos para receber alimentação oral após a resolução da CAD ou do EHH.[2,4] Segundo os critérios da ADA,[8] a resolução de cetoacidose inclui glicemia < 200 mg/dℓ e dois dos seguintes achados: bicarbonato sérico ≥ 15 mEq/ℓ, pH venoso > 7,3 e *anion gap* ≤ 12 mEq/ℓ. A resolução do EHH requer P_{Osm} < 320 mOsm/kg e normalização do nível de consciência.[8]

A infusão IV de insulina deve ser continuada por 2 horas após a administração da insulina SC para manter níveis adequados de insulina no plasma. A descontinuação imediata da insulina IV pode levar à hiperglicemia ou recorrência de CAD. Se o paciente não puder se alimentar, é preferível continuar a infusão de insulina e a RL (SF 0,45% e SG 5%) IV.[2,4]

Quando da introdução da insulina SC, se o paciente não tiver diagnóstico prévio de DM, diversos esquemas podem ser adotados como, por exemplo, insulinas Glargina ou Degludeca (1 vez/dia), juntamente com as insulinas Glulisina, Aspart ou Lispro, antes das refeições. Pacientes já sabidamente diabéticos deverão retornar às doses anteriores ou a doses modificadas, se necessário, em casos de DM1. Nos pacientes com DM2, a reintrodução do esquema anti-hiperglicemiante, com ou sem a manutenção da insulinoterapia, deve ser individualizada.[26,8]

■ *Reposição de potássio*

A despeito do déficit corporal de potássio (3 a 6 mmol/kg) em pacientes com CAD ou EHH,[2,20]o potássio sérico (sK^+), na maioria das vezes, está normal ou até mesmo elevado, devido, sobretudo, à acidose metabólica.[46] O tratamento da CAD e do EHH habitualmente faz baixar o sK^+, tanto pela hidratação (hemodiluição) quanto pela entrada de potássio nas células (ação direta da insulina e diminuição da acidose).[2-4]

Se o paciente apresentar calemia > 5,2 mEq/ℓ, não se deve infundir cloreto de potássio (KCl) inicialmente. Quando o sK^+ cai para menos de 5,3 mEq/ℓ e há diurese, deve-se acrescentar 20 a 30 mEq de KCl em cada litro da solução de hidratação, titulando a concentração de modo a manter o sK^+ entre 4 e 5 mEq/ℓ (Quadro 69.10). Doses menores de KCl se fazem necessárias em pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica.[2,4]

Raramente, pacientes com CAD podem se apresentar com hipocalemia acentuada ($sK^+ \leq 3,3$ mEq/ℓ) no início do quadro. Nessa situação, deve-se postergar a introdução da insulina e fazer uma reposição mais generosa de potássio (10 a 20 mEq//h) até se alcançar o alvo ($sK^+ > 3,3$ mEq/ℓ).[4,46] O uso do fosfato de potássio não apresenta vantagens sobre o KCl e pode provocar hipocalcemia (ver Figura 69.3).[20,46]

■ *Reposição de bicarbonato*

A administração de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) na CAD é controversa e deve ser restrita a pouquíssimos casos.[2,4] Estudos prospectivos randomizados não demonstraram benefícios da administração de $NaHCO_3$ em pacientes com CAD e pH ≥ 6,9.[72,73] Ademais, essa terapia está associada a alguns efeitos adversos, tais como alcalose metabólica, hipocalemia, agravamento da anoxia tecidual, redução mais lenta da cetonemia, aumento no risco de edema cerebral (principalmente em crianças) e acidose paradoxal do liquor.[74]

Quadro 69.10 Administração de potássio (K^+) em adultos com cetoacidose diabética (CAD) de acordo com o K^+ sérico inicial.

Potássio sérico	Conduta
< 3,3 mEq/ℓ	Administrar 40 mEq de K^+ por hora, até $K^+ \geq 3,3$ mEq/ℓ
≥ 3,3 e ≤ 5,0 mEq/ℓ	Adicionar 20 a 30 mEq de K^+ em cada litro de SF para manter K^+ em 4 a 5 mEq/ℓ
> 5,2 mEq/ℓ	Não administrar K^+, mas checá-lo de a cada 2 h

K^+: potássio; SF: solução fisiológica. Adaptado de Gosmanov et al., 2015;[4] Kitabchi e Nyenwe, 2006.[19]

Considerando os efeitos adversos da acidose metabólica grave, como contratilidade miocárdica prejudicada, a maioria dos especialistas advoga que os pacientes adultos com pH < 6,9 devem receber 50 mmol de $NaHCO_3$ em 400 mℓ de água estéril com 20 mEq KCl, solução a ser administrada em um ritmo de 200 mℓ/h por 2 horas até o pH venoso se tornar > 7,0. O pH venoso deve ser avaliado a cada 2 horas até que suba para 7,0; o tratamento pode ser repetido a cada 2 horas, se necessário (ver Figura 69.3).[2,5,8]

■ *Reposição de fosfato*

Na CAD e no EHH, ocorre depleção do fosfato intracelular, como resultado de sua perda por conta da diurese osmótica.[20,46] No entanto, a reposição rotineira de fosfato não oferece benefícios clínicos e aumenta o risco de hipocalcemia.[2,5,75]

A reposição IV do fosfato apenas é recomendada quando há um quadro de disfunção cardíaca, anemia ou depressão respiratória, associado a níveis de fosfato < 1 mg/dℓ.[2,4,76]Quando necessário, 20 a 30 mEq/ℓ de fosfato de potássio (K_2HPO_4) podem ser adicionados à RL. Essa reposição deve ser cuidadosa e, em casos de hipofosfatemia grave, a velocidade máxima recomendada para a reposição de K_2HPO_4 é 4,5 mmol/h (1,5 mℓ/h de K_2HPO_4).[76]

Complicações da cetoacidose diabética e de seu tratamento

■ *Hipoglicemia e hipocalemia*

Hipoglicemia (frequência de 5 a 25%) e hipocalemia são as duas complicações mais frequentes do tratamento da CAD e do EHH.[2,3,6,20] Monitoramento frequente a cada 1 a 2 horas é obrigatório para reconhecer a hipoglicemia, uma vez que muitos pacientes que desenvolvem hipoglicemia durante o tratamento não apresentam as manifestações adrenérgicas típicas, como sudorese, nervosismo, fadiga, fome e taquicardia.[7,19,20]

■ *Edema cerebral*

A complicação mais temida do tratamento da CAD é o *edema cerebral*, que está associado a uma taxa de mortalidade de 20 a 40%[4,8] e responde por 57 a 87% de todas as mortes por CAD em crianças.[77,78] Ele ocorre em 0,3 a 1,0% dos episódios de CAD em crianças, mas é extremamente raro em adultos.[2,3] Os sintomas e sinais de edema cerebral são variáveis e incluem cefaleia, deterioração gradual do nível de consciência, convulsões, incontinência esfincteriana, alterações pupilares, papiledema, bradicardia, elevação da pressão arterial e parada respiratória.[77] As medidas preventivas do edema cerebral incluem:

- Evitar a hidratação excessiva e a redução rápida da P_{Osm}
- Diminuir gradualmente a glicemia
- Manter a glicemia entre 200 e 250 mg/dℓ até que a P_{Osm} seja normalizada e o *status* mental, melhorado.[77,78]

■ *Síndrome da angústia respiratória do adulto*

Essa complicação normalmente acontece durante terapia com líquidos, insulina e substituição de eletrólitos, caracterizando-se por dispneia súbita, infiltrado pulmonar difuso à radiografia torácica e hipoxemia. Tem alta mortalidade, devendo ser tratada com ventilação mecânica. Pode ser precipitada, a exemplo do edema cerebral, pela administração excessiva de cristaloides.[4,5,8,20]

■ *Acidose hiperclorêmica*

Essa complicação pode ser reconhecida por um baixo nível de bicarbonato, pH normal a baixo, *anion gap* normal e cloreto plasmático aumentado. A causa dessa condição é multifatorial, mas resulta sobretudo da administração excessiva de líquidos contendo cloro (NaCl e KCl). Em geral, a acidose hiperclorêmica não ocasiona dano ao paciente e tende a ser corrigida com medidas usadas no tratamento da CAD. Pode ser minimizada pelo uso de SF hipotônicas e quantidades menores de cloreto durante o tratamento.[4,20,46]

■ *Trombose vascular*

Risco aumentado para fenômenos trombóticos venosos e arteriais é uma característica da CAD, sendo consequência da desidratação e aumento da viscosidade e coagulabilidade sanguíneas. Heparina profilática (5.000 unidades SC a cada 8 horas) deve ser considerada para pacientes em coma, com idade acima de 50 anos ou fatores de risco para trombose.[5,9,30-32]

■ *Mucormicose*

Trata-se de uma rara infecção fúngica que ocasionalmente pode ser vista em pacientes com CAD. Clinicamente, caracteriza-se por dor facial, descarga nasal sanguinolenta, edema de órbita e visão turva.[69,70]

Prevenção

A maneira mais eficiente de se prevenir a CAD e o EHH é identificar os fatores predisponentes e precipitantes e, rapidamente, combatê-los, principalmente as infecções. Na prevenção da CAD e do EHH, é fundamental que os pacientes e familiares recebam:

- Orientação sobre a importância de não interromper o tratamento, nem omitir aplicações da insulina
- Acesso a fitas reagentes e glicosímetros para automonitoramento domiciliar da glicemia
- Adequadas instruções sobre o reconhecimento dos sintomas da descompensação do diabetes
- Orientação para contatar seu médico ou o serviço de saúde diante do surgimento desses sintomas ou de evidências de infecções
- Estímulo para as vacinações contra doenças infecciosas respiratórias.[10,30-32]

No caso de omissões da aplicação, é fundamental descobrir a causa. Muitos adolescentes com transtornos alimentares o fazem com objetivo de perder peso.[5] Em outros a omissão se deve à revolta ou à negação que ainda não foram vencidas. Nesses casos, o apoio psicológico é fundamental. Eventualmente, tem sido necessário que os pais voltem a aplicar a insulina nos seus filhos com diabetes.[5,9,31]

HIPOGLICEMIA

Hipoglicemia ou níveis baixos de glicose no sangue é a complicação mais frequente do tratamento do DM e pode ser fatal, respondendo por 6 a 10% das mortes entre os indivíduos com DM1.[79,80] Apesar dos avanços significativos, a terapia insulínica no diabetes permanece imperfeita, muitas vezes resultando em excesso relativo de insulina e, consequentemente, em hipoglicemia iatrogênica.[80] Um risco aumentado em duas a três vezes para hipoglicemia grave ocorre em pacientes com DM1 ou DM2 submetidos a um controle glicêmico mais rígido.[81,82]Ademais, a hipoglicemia prejudica os mecanismos de defesa contra um subsequente episódio hipoglicêmico.[83] Assim, as hipoglicemias são a principal barreira para que os pacientes diabéticos se mantenham com glicemias e hemoglobina glicada (HbA_{1c}) nos níveis considerados ideais.[1,83]

Em 2005, um grupo de trabalho da ADA definiu hipoglicemia como valores de glicemia < 70 mg/dℓ e hipoglicemia grave aquela em que o paciente precisa da ajuda de terceiros para se recuperar.[84] Em 2017, a ADA e outras sociedades médicas propuseram uma nova classificação da hipoglicemia por níveis: *nível 1*, definido como glicemia entre < 70 mg/dℓ (3,9 mmol/ℓ) e ≥ 54 mg/dℓ (3,0 mmol/ℓ); *nível 2*, definido como uma glicemia < 54 mg/dℓ); e *nível 3*, definido como evento grave, caracterizado por alteração do *status* mental ou físico que exige assistência de outra pessoa para recuperação (ver Quadro 69.5).[56] Essa classificação baseia-se no fato de que a liberação dos hormônios contrarreguladores geralmente começa com a queda da glicemia < 70 mg/dℓ, enquanto os sintomas geralmente se iniciam com glicemia < 54 mg/dℓ e acentuação dos sintomas neuroglicopênicos com glicemia < 50 mg/dℓ (2,8 mmol/ℓ) (Figura 69.4).[56,85]

Mecanismos anti-hipoglicemia

A hipoglicemia desencadeia vários mecanismos contrarreguladores, sendo os principais:

- Supressão da secreção de insulina pelas células beta
- Estímulo da liberação de glucagon pelas células alfa, de epinefrina pela medula adrenal, bem como de cortisol pelo córtex adrenal e do GH pela adeno-hipófise
- Liberação de norepinefrina pelos neurônios simpáticos pós-ganglionares e acetilcolina pelos neurônios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos, além de outros neuropeptídeos.[79,83,87]

A redução da secreção de insulina possibilita aumentar a produção hepática e renal de glicose, além de diminuir sua captação nos tecidos periféricos, especialmente os músculos esqueléticos. O glucagon tem papel fundamental nesse mecanismo, aumentando a glicogenólise hepática e favorecendo a gliconeogênese. A liberação de epinefrina resulta em maior produção hepática de glicose e diminuição da captação nos tecidos insulinossensíveis, além de ajudar na percepção dos sintomas hipoglicêmicos e contribuir para diminuição de secreção de insulina por mecanismo alfa-adrenérgico. Seu papel torna-se crítico quando a secreção de glucagon é insuficiente.[79,83,86,87]

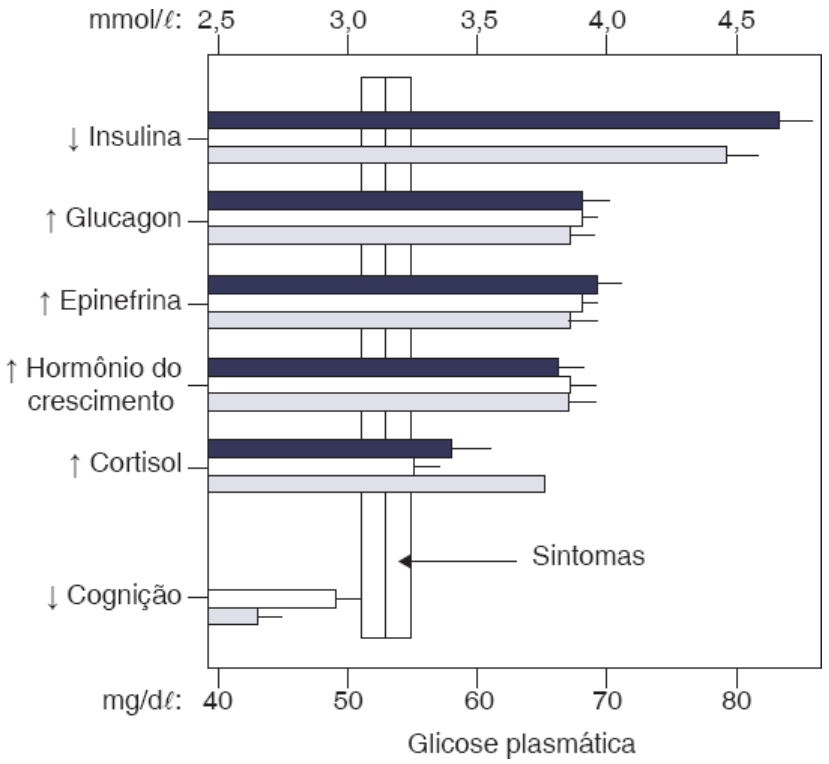


Figura 69.4 Esquematização dos limiares glicêmicos para ativação dos mecanismos contrarregulatórios e surgimento de sintomas diante de queda da glicemia. (Adaptada de Cryer, 2011.)[86]

Em diabéticos tipo 1, evidentemente, não ocorre diminuição da secreção de insulina em resposta à hipoglicemia, uma vez que sua concentração circulante, causadora de hipoglicemia, depende da absorção da insulina administrada. Em contrapartida, eles tendem a desenvolver insuficiência autonômica, expressa precocemente pela perda da resposta esperada de aumento na secreção de glucagon na vigência de hipoglicemia. Após 5 anos de doença, a resposta da epinefrina, principal arma de defesa contra a hipoglicemia, mostra-se frequentemente atenuada, sendo seu limiar para liberação mais baixo do que em indivíduos normais, especialmente após uma hipoglicemia prévia (Figura 69.5).[86-88]

Os mecanismos contrarreguladores em pessoas saudáveis são desencadeados de modo bastante reprodutível:

- Glicemia < 85 mg/dℓ, redução da secreção de insulina
- Glicemia < 70 mg/dℓ, aumento dos hormônios contrarreguladores
- Glicemia < 54 mg/dℓ, aparecimento dos sintomas autonômicos e neuroglicopênicos
- Glicemia < 50 mg/dℓ, agravamento dos sintomas neuroglicopênicos, com potencial surgimento de disfunção cognitiva, distúrbios de conduta e, nos casos mais graves (glicemia < 35 a 40 mg/dℓ), convulsão, coma e até mesmo morte (Quadro 69.11).[86-88]

Entretanto, esses limiares são dinâmicos e dependentes, sobretudo do controle glicêmico prévio. Assim, diabéticos em mau controle glicêmico e HbA_{1c} elevada percebem sintomas de hipoglicemia quando os níveis glicêmicos são mais altos do que em períodos de bom controle. O oposto é visto em portadores de DM tratados intensivamente que não reconhecem que estão em hipoglicemia até que os valores glicêmicos sejam extremamente baixos, sendo esse fenômeno precipitado ou agravado por episódios prévios de hipoglicemias.[1,86-88]

Quadro 69.11 Respostas fisiológicas à diminuição da glicemia.

Resposta	Limiar glicêmico (mg/dℓ[mmol/ℓ])	Efeitos fisiológicos	Papel na prevenção ou correção da hipoglicemia (contrarregulação da glicose)
↓ Insulina	80 a 85 (4,4 a 4,7)	↑ Gn; ↓ Gu	Fator contrarregulador primário da glicose; primeira defesa contra a hipoglicemia
↑ Glucagon	65 a 70 (3,6 a 3,9)	↑ Gn	Fator contrarregulador primário da glicose; segunda defesa contra a hipoglicemia
↑ Epinefrina	65 a 70 (3,6 a 3,9)	↑ Gn; ↓ Gu	Envolvido; fundamental quando há deficiência de glucagon; terceira defesa contra a hipoglicemia
↑ Cortisol e GH	65 a 70 (3,6 a 3,9)	↑ Gn; ↓ Gu	Envolvido, mas não fundamental
Sintomas	50 a 55 (2,8 a 3,1)	↑ Glicose exógena	Rápido comportamento de defesa (ingestão de alimentos)
↓ Cognição	< 50 (2,8)	–	Compromete o comportamento de defesa

↑: aumento; ↓: diminuição; Gn: gliconeogênese hepática e renal; Gu: utilização da glicose pelos tecidos sensíveis à insulina, tais como o músculo esquelético (sem efeito direto na utilização da glicose pelo sistema nervoso central). Adaptado de Cryer, 2011.[86]

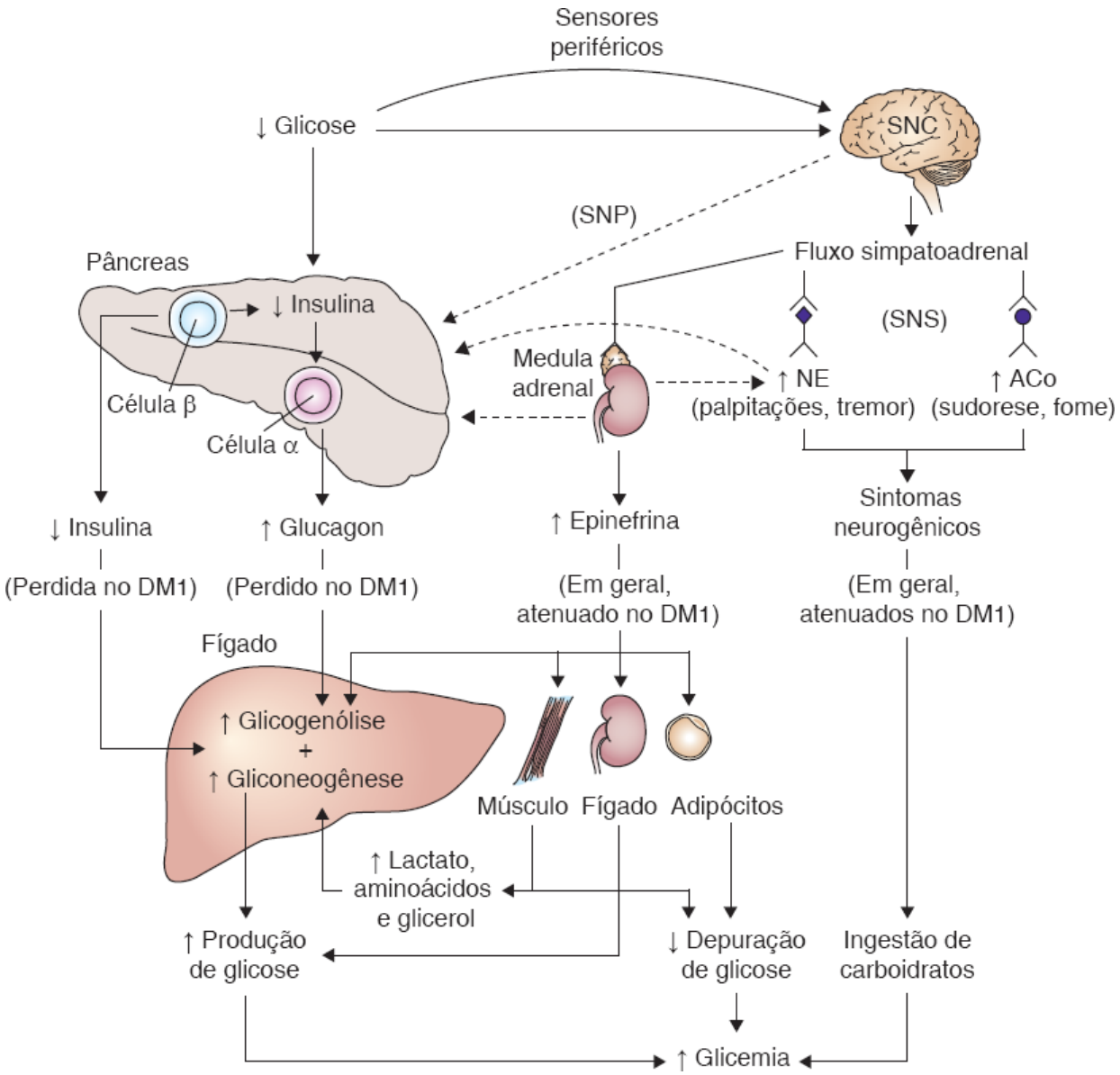


Figura 69.5 Defesas fisiológicas e comportamentais contra a hipoglicemia em humanos. ACo: acetilcolina; NE: norepinefrina; SNC: sistema nervoso central; SNP: sistema nervoso parassimpático; SNS: sistema nervoso simpático; DM1: diabetes melito tipo 1. (Adaptada de Cryer, 2011.)[86]

Fatores predisponentes

Diversos fatores podem favorecer o aparecimento de hipoglicemia em diabéticos (Quadro 69.12), mas, sem dúvida, o mais frequente é a omissão de refeições, seguida do uso de doses excessivas de insulina ou hipoglicemiantes orais e da ingestão alcoólica excessiva. Atividade física pode também favorecer o surgimento de hipoglicemias, sobretudo em pacientes tratados com insulina. Entretanto, convém salientar que, muitas vezes, o fator causal da hipoglicemia pode não ser identificável (Quadro 69.13).[79-84]

Diante do surgimento de hipoglicemias frequentes em um diabético tipo 1 que vinha apresentando um controle glicêmico satisfatório, deve-se investigar a possibilidade da coexistência de condições que impliquem menor necessidade diária de insulina, como, por exemplo, hipotireoidismo, doença de Addison, insuficiência renal ou síndrome de má absorção intestinal.[80-82] Uma rara causa seria o desenvolvimento de um insulinoma.[88]

No estudo Diabetes Control and Complications Trial (DDCT),[81] episódios hipoglicêmicos foram três vezes mais comuns em pacientes em insulinoterapia intensiva (três a quatro aplicações diárias) do que nos sob terapia convencional (uma a duas injeções/dia). No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS),[82] com diabéticos do tipo 2, tanto no grupo com tratamento intensivo quanto no grupo com tratamento convencional, a insulina foi o medicamento que mais se associou à hipoglicemia.

Quadro 69.12 Fatores de risco para hipoglicemia em diabéticos.

- Absorção variável ou retardada da insulina por via subcutânea
- Contrarregulação defeituosa
- Controle glicêmico rígido
- Dose excessiva de insulina ou sulfonilureia
- Exercícios prolongados ou extenuantes
- Fármacos indutores de hipoglicemia
- Fármacos que prejudiquem o reconhecimento da hipoglicemia
- Hipotireoidismo

- Ingestão excessiva de bebidas alcoólicas
- Insuficiência renal ou adrenal
- Insulinoma (*raramente*)
- Omissão ou atraso de refeição
- Síndrome de má absorção
- Variável necessidade basal de insulina durante a noite

Adaptado de Cryer et al., 2011;[86] Gale e Tattersall, 1990;[89] Vilar, 1999.[90]

Quadro 69.13 Causas de hipoglicemia em 43 pacientes com diabetes melito tipo 1, atendidos no Oxford Diabetes Center (UK).

Causa	Frequência (%)
Omissão ou atraso de lanche ou refeição	35
Dose excessiva de insulina	20
Erro do paciente	40
Erro do médico	60
Ingestão excessiva de álcool	10
Pós-exercício	6
Não identificada	29

Adaptado de Cryer et al., 2011;[86] Gale e Tattersall, 1990;[89] Vilar, 1999.[90]

Miller et al.[91] estudaram 1.055 portadores de DM2 e observaram sintomas hipoglicêmicos em 12% dos pacientes tratados apenas com dieta, 16% dos que usavam hipoglicemiantes orais (sulfonilureias, metformina ou combinação de ambos) e 30% dos que faziam uso de insulinoterapia. Hipoglicemia grave ocorreu apenas em 0,5%, todos sob insulinoterapia.[91]

Em pacientes tratados com insulina, hipoglicemias são frequentes durante a atividade física e podem ocorrer durante, logo após ou até mesmo mais tardiamente (no período de 6 a 20 horas ou mais). Essas hipoglicemias podem ser assintomáticas e resultam de maior consumo de glicose muscular, maior absorção de insulina nos locais de aplicação, melhora da sensibilidade insulínica, bem como defeitos na contrarregulação.[92]

Hipoglicemias graves são mais frequentes em crianças diabéticas pequenas, em virtude da dificuldade inerente à idade de identificar e combater a hipoglicemia precocemente. Além disso, muitas vezes, elas recusam a alimentação, a despeito de já terem feito uso da dose habitual de insulina.[93,94]

Deve-se ter cuidado especial com hipoglicemias em idosos diabéticos. A interação de muitas medicações, comumente usadas por idosos, associada algumas vezes à dificuldade de aceitação regular da dieta pode predispor mais facilmente às hipoglicemias.[79,80,84] Convém também salientar que diabéticos idosos podem ter sintomas atípicos de hipoglicemia ou ser menos sintomáticos do que os mais jovens. Assim, tem-se recomendado um controle glicêmico menos rígido nesses pacientes, nos quais valores de HbA_{1c} < 8% ou mesmo < 8,5% podem ser uma meta aceitável, sobretudo naqueles com déficit cognitivo, padrão alimentar errático (com omissão de refeições), risco cardiovascular aumentado ou doença sistêmica grave.[85,95]Hipoglicemias graves podem favorecer a ocorrência de taquiarritmias e elevação da pressão arterial.[1,96]

A utilização de análogos de insulina de ação lenta (Glargina, Detemir ou Degludeca) ou ultrarrápida (Lispro, Aspart e Glulisina) tem diminuído bastante o risco de hipoglicemias na prática clínica. Isso se deve ao fato de que eles se associam menos frequentemente à hipoglicemia do que as insulinas NPH ou Regular.[97] Estudos recentes demonstraram taxas menores de hipoglicemia em pacientes com DM1 (SWITCH-1) e DM2 (SWITCH-2) com um ou mais fatores de risco para sua ocorrência nos usuários de Degludeca em comparação aos usuários de Glargina U100.[98,99]

Com relação às sulfonilureias, hipoglicemia é mais comum com clorpropamida e glibenclamida, particularmente em pacientes idosos ou nos portadores de insuficiência renal. Essa complicação é menos usual com glimepirida e, sobretudo, com a gliclazida MR (GL-MR).[100] No estudo GUIDE,[101] a frequência de hipoglicemia com GL-MR foi 50% menor, em comparação à glimepirida. O risco de hipoglicemia grave é significativamente menor com as glinidas (repaglinida e nateglinida) do que com as sulfonilureias, em virtude da ação hipoglicemiante menos potente e menos duradoura.[95] Outras medicações usadas no tratamento do DM2, como metformina, inibidores da alfaglicosidase, glitazonas, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), inibidores do SGLT-2 e análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), em geral, não provocam hipoglicemia quando usadas como monoterapia, mas podem aumentar o risco dessa complicação se associadas à insulina ou a secretagogos de insulina (particularmente, as sulfonilureias).[102] Foram relatados casos de hipoglicemias graves e resistentes em pacientes que tomaram, concomitantemente, glibenclamida e uma quinolona (ciprofloxacino, levofloxacino ou, sobretudo, gatifloxacino).[103,104]

Diagnóstico

Os sinais e sintomas de hipoglicemia são inespecíficos; por isso, o diagnóstico deve, sempre que possível, ser confirmado por meio de dosagem da glicemia capilar ou plasmática. As manifestações da hipoglicemia podem ser divididas nas resultantes de neuroglicopenia, ou seja, insuficiente concentração de glicose para o funcionamento adequado do sistema nervoso central (SNC), e as consequentes à estimulação do sistema nervoso autônomo (Quadro 69.14).[79,86,89]

■ *Sinais e sintomas neuroglicopênicos*

São variáveis, exteriorizando-se, nos casos mais leves, por tonturas, cefaleia, parestesias, confusão mental e/ou distúrbios do comportamento. Nos casos mais graves, podem surgir convulsões, torpor e coma, o qual, raramente, pode ser fatal.[79,86,89,90] Plena recuperação do SNC nem sempre ocorre se o tratamento for tardio.[89,90] Uma rara complicação de comas hipoglicêmicos de repetição é a hidrocefalia.[105]

■ *Sinais e sintomas de hiperatividade autonômica*

Podem ser adrenérgicos (taquicardia, palpitações, sudorese, tremores etc.) e parassimpáticos (náuseas, vômitos ou, mais comumente, sensação de fome). São os sintomas adrenérgicos que normalmente alertam o paciente para a ocorrência de hipoglicemia. Com exceção da sudorese, a maioria dos sintomas simpáticos é mascarada pelos betabloqueadores, que, assim, devem ser usados com muita cautela em diabéticos tratados com insulina. Nem sempre o quadro autonômico precede os sintomas neuroglicopênicos.[84,86,88]

■ *Complicações cardiovasculares*

Hipoglicemias graves podem resultar em isquemia miocárdica recorrente, prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares. Além disso, a hipoglicemia inibe processos metabólicos miocárdicos e induz apoptose nos cardiomiócitos. Elevação da pressão arterial é uma complicação adicional da hipoglicemia (Figura 69.6).[1,96]

■ *Hipoglicemia noturna*

Hipoglicemia durante o sono é um dos principais temores dos pacientes submetidos à insulinoterapia.[79,84] Pode ser assintomática ou se manifestar por pesadelos frequentes, sudorese noturna, cefaleia matinal ou, nos casos mais graves, coma.[79,84,89]

Na série de Guillod et al.,[106] a prevalência de hipoglicemias noturnas foi de 67%, sendo 32% de episódios não suspeitados. No DCCT, 55% dos casos de hipoglicemia grave ocorreram durante o sono, enquanto 43% deles o fizeram entre meia-noite e 8 h da manhã.[107]

Quadro 69.14 Sintomas e sinais de hipoglicemia.

Autonômicos
• Tremor, sudorese (pele fria e úmida), palpitações/taquicardia, sensação de fome, palidez, náuseas/vômitos
Neuroglicopênicos
• Hipoglicemia leve a moderada
◦ Tontura, fraqueza, distúrbios visuais, confusão mental, cefaleia, parestesias, distúrbios de comportamento
• Hipoglicemia grave
◦ Convulsões, coma, dilatação pupilar, torpor, hemiplegia, postura de descorticação

Adaptado de Cryer et al., 2011;[86] Gale e Tattersall, 1990;[89] Vilar, 1999.[90]

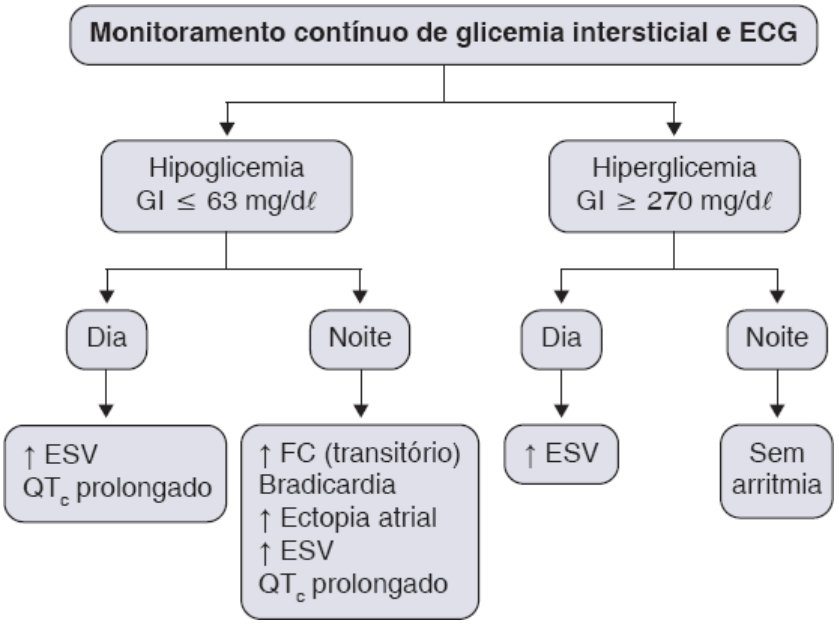


Figura 69.6 Efeitos diferenciais da hipoglicemia diurna *versus* noturna no risco cardiovascular em pacientes com diabetes melito tipo 2. A hipoglicemia noturna está associada a mais arritmias cardíacas do que o observado durante a hipoglicemia diurna. A hiperglicemia foi associada a um risco aumentado de extrassístoles ventriculares (ESV) durante o dia, mas não durante a noite. ↑: aumento; ECG: eletrocardiograma; FC: frequência cardíaca; GI: glicose intersticial; QT_c: intervalo de repolarização cardíaca. (Adaptada de Chow et al., 2014.)[96]

■ *Efeito Somogyi*

Hipoglicemia no meio da madrugada, seguida de hiperglicemia matinal de rebote (supostamente resultante da liberação dos hormônios contrarreguladores), caracteriza o chamado *efeito Somogyi*, descrito inicialmente em 1959.[108] Em contrapartida, estudos que mensuraram a glicemia plasmática negaram a existência desse fenômeno ou revelaram sua raridade.[109] Da mesma maneira, estudos em que se utilizou o sistema de monitoramento contínuo de glicose (CGMS) confirmaram a inexistência de hiperglicemia após hipoglicemia.[84,110]

■ *Hipoglicemia sem sinais de alarme*

A ocorrência de hipoglicemia sem sinais de alarme (*hypoglycemic anawareness*) foi descrita há mais de 50 anos em pacientes com DM1 e também em portadores de insulinoma.[84,111] Esses pacientes toleram concentrações glicêmicas extremamente baixas sem apresentar os sintomas de alarme que tornam possível o reconhecimento do episódio hipoglicêmico.[111,112] Em uma forma mais perigosa, os pacientes desenvolvem neuroglicopenia grave sem nenhum sinal de alerta adrenérgico, fazendo com que fiquem sem condições de ingerir algum alimento ou pedir ajuda a terceiros, o que pode culminar em frequentes episódios de coma ou crises convulsivas.[111,112] Esse fenômeno geralmente resulta de insuficiência autonômica, caracterizada por diminuição na resposta do sistema nervoso simpático e adrenomedular, o que ocasiona a redução dos sintomas neurogênicos que evidenciariam a neuroglicopenia.[88,111] Pode acontecer em muitos pacientes tratados com

insulina, sobretudo os diabéticos tipo 1. De fato, até 50% deles podem apresentar o problema, seja em função de uma deficiente liberação de hormônios contrarreguladores, seja por estarem submetidos a um controle muito rígido do diabetes.[111,112]

Tratamento

O melhor tratamento da hipoglicemia é sua prevenção. Os pacientes devem ser orientados a reconhecer os sinais hipoglicêmicos de alerta, assim como evitar atitudes que possam predispor a hipoglicemia (omitir refeições, ingerir bebidas alcoólicas em excesso, praticar exercícios em jejum etc.).[84,89] Ademais, a insulina não deve ser aplicada em um local que será muito trabalhado durante a atividade física (p. ex., nas coxas, em um paciente que for correr ou pedalar), devido ao aumento da absorção da insulina a partir do tecido celular subcutâneo.[84]

Os diabéticos, sobretudo os em uso de insulina, devem carregar consigo algum tipo de identificação (p. ex., cartão ou bracelete), com nome, diagnóstico, medicação utilizada, telefone de contato, além do nome e telefone do médico. O uso de tatuagens é uma opção que tem sido vista com frequência crescente. Essas condutas poderão ser de muita utilidade, por exemplo, se o paciente apresentar uma hipoglicemia grave e for levado torporoso ou em coma a um serviço de emergência por pessoas que desconheçam o diagnóstico e/ou o tratamento a que ele está sendo submetido.[84,89,90]

■ *Pacientes conscientes*

Pacientes com sintomas de hipoglicemia e capazes de engolir devem ingerir 15 g de carboidrato de absorção rápida (p. ex., uma colher das de sopa de açúcar ou 30 mℓ de soro glicosado a 50% diluído em água filtrada). A glicemia capilar deve ser avaliada após 15 minutos; se não houver reversão da hipoglicemia, recomenda-se repetir o processo.[84,113]

■ *Pacientes torporosos ou em estado de coma*

Nessa situação, está contraindicada a administração de alimentos VO, devido ao risco de aspiração traqueobrônquica.[89,90,114] Havendo um acesso venoso disponível, deve-se administrar 3 ampolas (30 mℓ) de glicose a 50%, diluídas em 100 mℓ de SF 0,9% por via IV. Reavaliar a glicemia capilar em 5 minutos e, não havendo recuperação, o procedimento deve ser repetido.[113] Após a correção imediata, é necessário oferecer alimentos, se possível. Na indisponibilidade de acesso venoso, oral, pode-se administrar glucacon por via SC ou intramuscular (IM) e instalar o acesso venoso periférico.[113] Em casos de necessidade de glicose hipertônica IV, a quantidade de ampolas de glicose a 50% a ser administrada pode ser calculada usando a fórmula: (100 – glicemia) × 0,4.[113] Por exemplo, se a glicemia estiver em 50 mg/dℓ, administram-se 2 ampolas.

É importante ressaltar que a solução hipertônica de glicose não é isenta de riscos e pode causar trombose e flebite. O extravasamento da solução também é problemático, podendo causar lesões cutâneas e/ou de partes moles, flebite, isquemia ou até síndrome do compartimento. Por isso, é mais recomendado que seja diluída em 100 mℓ de SF.[113]

Em ambiente extra-hospitalar, um familiar ou amigo pode aplicar glucagon IM ou SC (1 mg para adultos e 0,5 mg para crianças), que, em geral, restaura a consciência ao paciente dentro de 15 minutos.[80,84,115] Náuseas e, mais raramente, vômitos são os principais efeitos colaterais desse tratamento.[115] Outra opção mais atraente, em virtude de maior facilidade e rapidez de aplicação, é o glucagon nasal (Baqsimi®), ainda não disponível no Brasil em 2020.[116] Recuperação plena da consciência habitualmente ocorre dentro de 15 minutos.[117] Uma vez consciente, o paciente deverá ingerir um alimento que contenha açúcar. Se o glucagon não estiver disponível, pequenas quantidades de mel, xarope ou glicose em gel podem ser esfregadas na mucosa bucal do paciente, mas o efeito hiperglicemiante é mínimo.[84]

■ *Hipoglicemia assintomática*

Pacientes com hipoglicemia assintomática por resposta autonômica defeituosa devem elevar os níveis de glicemia média a serem alcançados, reduzir a dose total diária de insulina, usar esquemas de múltiplas pequenas doses de insulina Regular (ou, de preferência, dos análogos Aspart, Lispro ou Glulisina), aumentar o número de pequenos lanches durante o dia e incrementar a frequência de automonitoramento da glicemia. Esforços devem ser feitos para evitar hipoglicemias durante semanas ou meses, visando à reversão da adaptação do SNC. A troca das insulinas Regular e NPH pelos análogos de insulina de ação ultrarrápida (Aspart, Lispro ou Glulisina) e de ação lenta (Detemir, Glargina ou Degludeca), respectivamente, é bastante útil, visto que eles se acompanham de menor risco de hipoglicemia.[84,89,112]

O uso de determinados fármacos (p. ex., fluoxetina) pode favorecer o surgimento de hipoglicemias assintomáticas, devendo ser interrompido caso o problema ocorra.[118]

Pacientes com hipoglicemias assintomáticas, detectadas pela aferição de glicemia capilar entre 2h e 3h da manhã, devem ser controlados com aumento da quantidade de alimentos ingeridos à hora de deitar e/ou com a redução da dose da insulina noturna.[84,112]

■ *Coma de causa indeterminada*

Qualquer diabético em coma, caso não se possa determinar de imediato o valor da glicemia, deverá ser medicado com duas ampolas de glicose a 50% IV (após a coleta de material para dosagem da glicemia). Se houver hipoglicemia, a rápida recuperação da consciência é a regra; se for coma hiperglicêmico, não haverá prejuízos maiores para o paciente.[89,104,114]

■ *Hipoglicemia grave induzida por fármacos*

Se o paciente apresentar hipoglicemia importante ou coma, devido ao uso de sulfonilureia de efeito hipoglicêmico prolongado (clorpropamida ou glibenclamida), ou altas doses de insulina de ação longa ou intermediária, deverá ser hospitalizado para tratamento com infusão contínua de glicose e cuidadoso monitoramento da glicemia.[84]

Em pacientes com insuficiência renal, a hipoglicemia pode ser prolongada, demandando internação hospitalar, reidratação e administração intravenosa de solução de glicose a 100%.[84]

■ *Hipoglicemia em paciente em uso de acarbose*

Nos pacientes em uso de acarbose isolada ou combinada a uma sulfonilureia ou insulina, as hipoglicemias devem ser tratadas com comprimidos de glicose ou glucagon (IM, SC ou intranasal), uma vez que acarbose retarda a absorção de carboidratos. O uso de alimentos contendo açúcar (sacarose) pode não ser útil, uma vez que a absorção intestinal de glicose a partir dos polissacarídeos, oligossacarídeos e dissacarídeos está prejudicada, em virtude da inibição competitiva da alfaglicosidase pela acarbose.[84]

■ *Conclusão*

Para a prevenção de episódios hipoglicêmicos, é de fundamental importância o automonitoramento para que ajustes terapêuticos possam ser feitos periodicamente, principalmente nos pacientes que fazem uso de sulfonilureias ou insulina. Por outro lado, o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas é crucial para que se

evitem a morbidade e as complicações psicológicas e psicossociais que a hipoglicemia pode acarretar. Orientação do paciente e de familiares próximos é imprescindível, pois a sua falta poderá interferir na harmonia do núcleo familiar. Entretanto, mesmo com os riscos que a hipoglicemia pode ocasionar, o tratamento intensivo do diabetes deve ser almejado para que se possam evitar as complicações da hiperglicemia a longo prazo.

▸ Resumo

Cetoacidose diabética (CAD), estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) e hipoglicemia são complicações frequentes e graves do diabetes melito tipos 1 e 2, as quais necessitam de reconhecimento, diagnóstico e tratamento imediatos, já que são potencialmente letais. CAD e EHH são caracterizados por insulinopenia e hiperglicemia grave. Em 20 a 30% dos pacientes que se apresentam com EHH, existe acidose metabólica consequente a CAD concomitante. CAD e EHH podem ser precipitados por vários fatores, sendo os principais a omissão do tratamento e infecções. Diversas medicações podem também estar envolvidas. Mais recentemente tem-se relatado um número crescente de chamada CAD euglicêmica (com valores de glicemia < 250 mg/dℓ). Sua principal etiologia são os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2). A mortalidade global registrada entre crianças e adultos com CAD é < 1% em centros médicos com experiência no seu manejo, mas essa taxa pode ser bem maior nos pacientes em condições menos favoráveis e na concomitância de doenças graves. A mortalidade entre os pacientes com EHH é pelo menos 10 vezes mais elevada (5 a 20%). A hipoglicemia é a complicação mais temida da terapia antidiabética, sendo mais frequente com a insulinoterapia e os secretagogos de insulina, particularmente as sulfonilureias. Hipoglicemia grave pode causar distúrbios neurológicos graves (p. ex., convulsões e coma) e complicações cardiovasculares (p. ex., arritmias, isquemia miocárdica e elevação da pressão arterial), que podem culminar na morte do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Med Clin North Am. 2017; 101:587-606.
2. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12:222-32.
3. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocr Metab Clin North Am. 2013; 42:677-95.
4. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis (DKA), and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018.
5. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. Metabolism. 2016; 65:507-21.
6. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care. 2014; 37:3124-31.
7. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes- a population-based study from Northern Sweden. Diabet Med. 2008; 25:867-70.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009; 32:1335-43.
9. Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-prone diabetes (Flatbush Diabetes): an emerging worldwide clinically important entity. Curr Diab Rep. 2018; 18:120.
10. Vellanki P, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis: a common debut of diabetes among african americans with type 2 diabetes. Endocr Pract. 2017; 23:971-8.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Mortality due to hyperglycemic crises. 2013. Available at: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/complications_national.htm. Accessed September 2, 2016.
12. Stoner GD. Hyperosmolar hyperglycemic state. Am Fam Physician. 2017; 96:729-36.
13. Anna M, Weinreb JE. Hyperglycemic hyperosmolar state. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015.
14. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. 2018; 19 Suppl 27:155-77.
15. Tsai SL, Hadjiyannakis S, Nakhla M. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome at the onset of type 2 diabetes mellitus in an adolescent male. Paediatr Child Health. 2012; 17:24-6.
16. Bagdure D, Rewers A, Campagna E et al. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. Pediatr Diabetes. 2013; 14:18-24.
17. Watanabe S, Kido J, Ogata M et al. Hyperglycemic hyperosmolar state in an adolescent with type 1 diabetes mellitus. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019 [Epub ahead of print]
18. Morales AE, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. J Pediatr. 2004; 144:270-3.
19. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocr Metab Clin N Am. 2006; 35:725-51.
20. Wyckoff J, Abrahamson MJ. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. In: Kahn CR, Weir GC, King GL et al. (Editors). Joslin's Diabetes Mellitus. 14. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 887-99.
21. Barski L, Nevzorov R, Rabaev E et al. Diabetic ketoacidosis: clinical characteristics, precipitating factors and outcomes of care. Isr Med Assoc J. 2012; 14:299-303.
22. Peden NR, Broatan JT, McKenry JB. Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care. 1984; 7:1-5.
23. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Pharmacologically-induced metabolic acidosis: a review. Drug Saf. 2010; 33:371-91.
24. Dundar B, Eren E, Oktem F et al. Hyperosmolar non-ketotic syndrome in a child associated with l-asparaginase and prednisolone. Pediatr Int. 2007; 49:256-7.
25. Reis JS, Alvarenga T, Rosário PW et al. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: case report and review of the literature. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:488-93.
26. Diaz-Ramos A, Eilbert W, Marquez D. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: a case report and review of the literature. Int J Emerg Med. 2019; 12:27.
27. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 inhibitors: A systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. Pharmacotherapy. 2017; 37:187-94.
28. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A review. Curr Diabetes Rev. 2017; 13:315-21.
29. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. Eur J Endocrinol. 2019; 181:363-74.
30. Gilbert JD, Byard RW. Fatal diabetic ketoacidosis- a potential complication of MDMA (Ecstasy) use. J Forensic Sci. 2018; 63:939-41.
31. Hennessy A. Cannabis masks diabetic ketoacidosis. BMJ Case Rep. 2011; 2011:bcr0220102716.
32. Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. Endocr Pract 2007; 13:22-9.
33. Kopff B, Mucha S, Wolffenbuttel BH et al. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. Med Sci Monit. 2001; 7:142-7.
34. Sozen T, Gedik O, Bayraktar M. Diabetic ketosis with alkalosis in Cushing's syndrome. Isr J Med Sci. 1987; 23:907-32.
35. Ishii C, Inoue K, Negishi K et al. Diabetic ketoacidosis in a case of pheochromocytoma. Diabetes Res Clin Pract. 2001; 54:137-42.
36. Sola E, Morillas C, Garzon S et al. Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. Acta Diabetol. 2002; 39:235-7.
37. Acharya GK, Hita AG et al. Diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: serious adverse effects of everolimus. Ann Emerg Med. 2017; 69:666-7.
38. Brandstaetter E, Bartal C, Sagy I et al. Recurrent diabetic ketoacidosis. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63:531-5.
39. Pitteloud N, Binz K, Caulfield A et al. Ketoacidosis during gestational diabetes. Case report [letter]. Diabetes Care. 1998; 21:1031-2.
40. Szypowska A, Skórka A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2011; 12:302-6.
41. Schober E, Rami B, Waldhoer T; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. Diabetologia. 2010; 53:1057-61.
42. Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. Diabet Med. 2012; 29:1142-72.
43. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999;15(6):412-26.
44. Garry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin resistance. Diabetologia. 1999; 42:128-38.
45. Schade DS, Eaton RP. The temporal relationship between endogenously secreted stress hormones and metabolic decompensation in diabetic man. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:131-6.
46. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care. 2001; 24:131-53.
47. McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajima M et al. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase. Diabetes Metab Rev. 1989; 5:271-84.
48. Reichard GA Jr, Skutches CL, Hoeldtke RD et al. Acetone metabolism in humans during diabetic ketoacidosis. Diabetes.1986; 35:668-74.

49. Ennis ED, Stahl EJ, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. Diabetes Rev. 1994; 2:115-26.
50. Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. Emerg Med Clin North Am. 2014; 32:437-52.
51. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. J Crit Care. 2002; 17:63-7.
52. Fulop M, Rosenblatt A, Kreitzer SM et al. Hyperosmolar nature of diabetic coma. Diabetes 1975; 24:594-9.
53. Edge JA, Roy Y, BergomiA et al. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. Pediatr Diabetes. 2006; 7:11-5.
54. Nyenwe EA, Razavi LN, Kitabchi AE et al. Acidosis: the prime determinant of depressed sensorium in diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 2010; 33:1837-952.
55. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis. Eur J Intern Med. 2019; 63:9-14.
56. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1 c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. Diabetes Care. 2017; 40:1622-30.
57. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? Diabetes Care. 2008; 31:643-7.
58. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. Clin Med (Lond). 2019; 19:396-8.
59. Csako G, Elin RJ. Unrecognized false-positive ketones from drugs containing free sulfhydryl groups. JAMA. 1993; 269:1634.
60. Lertwattanarak R, Plainkum P. Efficacy of quantitative capillary beta-hydroxybutyrate measurement in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: a comparison to quantitative serum ketone measurement by nitroprusside reaction. J Med Assoc Thai. 2014; 97 Suppl 3:S78-85.
61. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ et al. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. Am J Emerg Med. 1987; 5:1-5.
62. Kaminska ES, Pourmotabbed G. Spurious laboratory values in diabetic ketoacidosis and hyperlipidemia. Am J Emerg Med. 1993; 11:77-80.
63. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Hyponatraemia Guideline Development G. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29 Suppl 2:i1-i39.
64. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. Am Fam Physician. 2013; 87:337-46.
65. Yadav D, Nair S, Norkus EP et al. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. Am J Gastroenterol. 2000; 95:3123-8.
66. Dokmetas HS, Canbay E, Yilmaz S et al. Diabetic ketoacidosis and rhino-orbital mucormycosis. Diabetes Res Clin Pract. 2002; 57:139-42.
67. Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. Free Radic Biol Med. 2016; 95:268-77.
68. Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. Diabetes Ther. 2010; 1:103-20.
69. Goyal N, Miller JB, Sankey SS et al. Utility of initial bolus insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. J. Emerg. Med. 2010; 38:422-7.
70. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. Diabetes Care. 2004; 27:1873-8.
71. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. Am J Med. 2004; 117:291-6.
72. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med. 1986; 105:836-40.
73. Viallon A, Zeni F, Lafond P et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? Crit Care Med. 1999; 27:2690-3.
74. Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB et al. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis in childhood. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:314-20.
75. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 57:177-80.
76. Miller DW, Slovis CM. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. Am J Emerg Med. 2000; 18:457-61.
77. Marcin JP, Glaser N, Barnett P et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. J Pediatr. 2002; 141:793-7.
78. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. Pediatr Diabetes. 2001; 2:109-14.
79. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012; 41:57-87.
80. Unger J, Parkin C. Hypoglycemia in insulin-treated diabetes: a case for increased vigilance. Postgrad Med. 2011; 123:81-91.
81. The DCCT research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes. N Engl J Med. 1993; 329:977-86.
82. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom prospective diabetes study 24. Comparing sulphonylureas, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med. 1998; 128:165-74.
83. Nery M. Hipoglicemia como fator complicador no tratamento do diabetes mellitus tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52:288-98.
84. American Diabetes Association Workgroup on hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in Diabetes. A report from the American Diabetes Association workgroup on hypoglycemia. Diabetes Care. 2005; 28:1245-94.
85. Cryer PE. Mecganisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. J Clin Invest. 2006; 116:1470-3.
86. Cryer PE. Hypoglycemia. In: Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen PH et al. (Eds.). Williams textbook of endocrinology. 11. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. pp. 1552-77.
87. Ahrén B. Autonomic regulation of islet hormone secretion-implications for health and disease. Diabetologia. 2000; 43:393-410.
88. Tavintharan S, Mukherjee JJ. A rare cause of syncope in a patient with diabetes mellitus – a case report. Ann Acad Med Singapore. 2001; 30:436-9.
89. Gale E, Tattersall R. Hypoglycemia. In: Tattersall RB, Gale ESM (Eds.). Diabetes – Clinical management & clinical endocrinology. London: Churchill Livingstone; 1990. pp. 678-86.
90. Vilar L. Endocrinologia clínica. Rio de Janeiro: Medsi; 1999.
91. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2001; 161:1653-9.
92. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. J ClinEndocr Metab. 2007; 92:963-8.
93. Unger J, Parkin C. Recognition, prevention, and proactive management of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2011; 123:71-80.
94. Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function, and management. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28:883-900.
95. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012; 55:1577-96.
96. Chow E, Bernjak A, Williams S et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. Diabetes. 2014; 63:1738-47.
97. Singh SR, Ahmad F, Lal A et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ. 2009; 180:385-97.
98. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318:33-44.
99. Heller SR, DeVries JH et al. Lower rates of hypoglycaemia in olderindividualswith type 2 diabetes using insulin degludec versus insulinglargine U100: Results from SWITCH 2. Diabetes Obes Metab. 2019; 21:1634-41.
100. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003; 111:405-14.
101. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest. 2004; 34:535-42.
102. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015; 58:429-42.
103. Lin G, Hays DP, Spillane L. Refractory hypoglycemia from ciprofloxacin and glyburide interaction. J Toxicol Clin Toxicol. 2004; 42:295-7.
104. LeBlanc M, Belanger C, Cossette P. Severe and resistant hypoglycemia associated with concomitant gatifloxacin and glyburide therapy. Pharmacotherapy. 2004; 24:926-31.
105. Iino K, Yoshinari M, Yoshizumi H et al. Normal pressure hydrocephalus in diabetic patients with recurrent episodes of hypoglycemic coma. Diabetes Res ClinPract. 2000; 47:105-10.
106. Guillod L, Comte-Perret S, Monbaron D et al. Nocturnal hypoglycaemias in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? Diabetes Metab. 2007; 33:360-5.
107. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Med. 1991; 90:450-9.
108. Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. Am J Med. 1959; 26:169-91.
109. Hirsch IB, Smith LJ, Havlin CE et al. Failure of nocturnal hypoglycemia to cause daytime hyperglycemia in patients with IDDM. Diabetes Care. 1990; 13:133-42.
110. Høi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. The Somogyi phenomenon revisited using continuous glucose monitoring in daily life. Diabetologia. 2005; 48:2437-8.
111. Edelman SV, Morello CM. Hypoglycemia unawareness and type 1 diabetes. South Med J. 2004; 97:1143-4.
112. Bolli GB. Prevention and treatment of hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes mellitus. ActaDiabetol. 1998; 35:183-93.
113. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Rio de Janeiro: Clanad; 2020.

114. Hockaday TD, Alberti KG. Diabetic coma. Clin Endocrinol Metab. 1972; 1:751-88.
115. Pollack CV Jr. Utility of glucagon in the emergency department. J Emerg Med. 1993; 11:195-205.
116. Yale JF, Dulude H, Egeth M et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. Diabetes Technol Ther. 2017; 19:423-32.
117. Seaquist ER, Dulude H, Zhang XM. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. Diabetes Obes Metab. 2018; 20:1316-20.
118. Sawka AM, Burgart V, Zimmerman D. Loss of hypoglycemia awareness in an adolescent with type 1 diabetes mellitus during treatment with fluoxetine hydrochloride. J Pediatr. 2000; 136:394-6.

70

Hipoglicemia em Adultos Não Diabéticos

Lucio Vilar • Carla Denise Ferreira de Moura • Vladimir Gomes • Nicole Lemaitre

INTRODUÇÃO

A *hipoglicemia* é considerada uma alteração laboratorial que pode ser consequência de várias doenças ou do uso de medicamentos. Para que se estabeleça o diagnóstico de hipoglicemia, é necessária a constatação da *tríade de Whipple*, que consiste em níveis glicêmicos baixos (< 54 mg/dℓ), associados a sintomas compatíveis com hipoglicemia e melhora desses sintomas após administração de glicose.[1-3]

Embora a hipoglicemia seja frequente em pessoas com diabetes melito (DM), trata-se de evento clínico bastante incomum em não diabéticos por causa da eficácia das defesas fisiológicas normais e comportamentais contra a queda das concentrações plasmáticas de glicose.[4] Assim, na ausência de DM, recomenda-se uma investigação completa de hipoglicemia apenas para pacientes nos quais a tríade de Whipple seja observada. Caso contrário, a avaliação de hipoglicemia pode expor o paciente a desnecessários exames, custos e danos potenciais, sem expectativa de benefício.[1-3]

Neste capítulo, serão enfatizados os aspectos mais relevantes da investigação diagnóstica e do tratamento da hipoglicemia em indivíduos adultos não diabéticos.

FISIOLOGIA DA DEFESA CONTRA HIPOGLICEMIA

Metabolismo da glicose

A glicose é derivada de três fontes: *absorção intestinal*, que ocorre após a digestão de carboidratos da dieta; *glicogenólise*, que é a quebra de glicogênio, o modo como se armazena a glicose polimerizada; e a *gliconeogênese*, que é a formação de glicose a partir de precursores, como lactato (e piruvato), aminoácidos (principalmente, alanina e glutamina) e, em menor grau, glicerol.[3]

O fígado é a principal fonte de produção de glicose endógena (por meio de glicogenólise e gliconeogênese)[5] e pode ser também um órgão de captação dessa substância. Do mesmo modo, os rins produzem glicose (por meio da gliconeogênese) e a utilizam.[6]

O músculo é capaz de captar e armazenar glicose como glicogênio ou metabolizá-la (por meio da glicólise) em piruvato que, entre outros destinos, pode ser reduzido a lactato ou transaminado para formar alanina. O lactato (e piruvato) liberado do músculo pode ser transportado para o fígado e os rins, servindo como precursor gliconeogênico, a exemplo de alanina, glutamina e outros aminoácidos. Embora quantitativamente menos importante do que músculo esquelético, o adipócito também pode captar e metabolizar glicose.[3,5]

A glicose é essencialmente o único combustível metabólico para o cérebro sob condições fisiológicas. Embora o cérebro humano adulto constitua apenas cerca de 2,5% do peso corporal, seu metabolismo oxidativo responde por aproximadamente 25% da taxa metabólica basal e por mais de 50% da utilização global de glicose pelo corpo. Cerca de 50% da glicose produzida pelo fígado diariamente é consumida pelo cérebro. Assim, é de fundamental importância a manutenção de níveis séricos adequados e estáveis de glicemia para o funcionamento normal do cérebro. Contudo, o cérebro utilizará combustíveis alternativos, se seus níveis circulantes aumentarem o suficiente para que eles entrem nas células cerebrais. Por exemplo, durante o jejum prolongado, níveis bastante elevados circulantes de cetona podem suprir a maioria das necessidades energéticas do cérebro e reduzir sua utilização de glicose. No entanto, isso não é uma condição fisiológica.[3,7]

Durante um período de jejum, o próprio organismo se responsabiliza por manter um aporte de glicose suficiente. Inicialmente, a produção de glicose endógena provém da glicogenólise hepatomuscular. No entanto, esse reservatório é limitado e, após um jejum de 12 horas, cerca de 50% da glicose já é proveniente da gliconeogênese hepática. Esse percentual aumenta para quase 100% após um jejum de 42 horas ou mais.[8,9]

Respostas à hipoglicemia

As concentrações séricas de glicose são controladas pela ação de hormônios hiper (glucagon) e hipoglicemiantes (insulina), cujas secreções devem ser controladas por uma sintonia muito fina, pois, visto que é importante fonte de energia, a glicose deve estar disponível para os tecidos em concentrações em quantidade adequada na corrente sanguínea (70 a 110 mg/dℓ).[9]

A insulina tem seu gene no braço curto do cromossomo 11, sendo produzida inicialmente como pré-proinsulina, que é então clivada em proinsulina e, posteriormente, em insulina (cadeias A e B) e peptídeo C, os quais são liberados na circulação em concentrações equivalentes (Figura 70.1). Cerca de 40 a 50 unidades de insulina são secretadas por dia. Nos estados de hipoglicemia, a liberação de proinsulina, insulina e peptídeo C geralmente é suprimida para níveis mínimos. A insulina estimula a entrada e a utilização da glicose pelas células, e mantém em níveis adequados a glicemia no período pós-prandial.[8,9]

A queda das concentrações da glicose plasmática causa uma sequência de respostas, com limiares glicêmicos definidos em indivíduos saudáveis (Quadro 70.1).[4,10,11] A primeira resposta é uma diminuição na secreção de insulina, com a glicemia ainda dentro da faixa fisiológica (entre 80 e 85

mg/dℓ). Aumento da secreção de hormônios contrarreguladores da glicose (p. ex., glucagon e epinefrina) ocorre quando os níveis de glicemia diminuem, mostrando-se logo abaixo da faixa fisiológica (entre 65 e 70 mg/dℓ). Concentrações mais baixas de glicemia determinam uma resposta simpatoadrenal mais intensa (simpática neural e adrenomedular) e sintomas costumam surgir com a glicemia entre 50 e 54 mg/dℓ.[4,10,11] Níveis de glicemia ainda menores (50 mg/dℓ) causam disfunção cognitiva, ao passo que manifestações mais graves de insuficiência funcional do cérebro costumam surgir com valores de glicemia muito baixos. Por exemplo, o risco de convulsões e coma é maior com glicemias < 36 mg/dℓ e < 20 mg/dℓ, respectivamente.[1,7]

O glucagon é o primeiro hormônio contrarregulador estimulado, quando há redução na glicemia (Figura 70.2) e, na sua ausência, as catecolaminas são importantes. Tudo indica que o hormônio do crescimento (GH) e o cortisol sejam relevantes apenas após hipoglicemia prolongada (pelo menos 12 horas). Estes hormônios agem estimulando a formação de glicose (gliconeogênese) no fígado e a quebra do glicogênio (glicogenólise) hepático e muscular. Como forma de proteção fisiológica, o limiar glicêmico para o aparecimento de sintomatologia encontra-se abaixo dos limiares que estimulam esses hormônios.[4,8-11]

A hipoglicemia indica que a taxa de efluxo de glicose da circulação excedeu a taxa do influxo glicêmico para a corrente sanguínea. Ela pode resultar da saída excessiva de glicose da circulação (utilização excessiva, perdas externas), de deficiente aporte de glicose (produção endógena insuficiente, na ausência de liberação exógena de glicose), ou de ambos os mecanismos. O consumo aumentado de glicose ocorre em condições como exercícios, gravidez e sepse. Perdas renais eventualmente ocorrem com concentrações normais de glicose (p. ex., glicosúria renal e gravidez). Entretanto, devido à capacidade que o fígado (e os rins) tem de aumentar várias vezes a produção de glicose, a hipoglicemia clínica raramente resulta apenas de um efluxo excessivo de glicose.[1,4,8]

Esta condição pode ser causada por defeitos contrarregulatórios, enzimáticos ou de substratos. Defeitos contrarregulatórios incluem demasiada secreção de insulina ou deficiente secreção dos hormônios contrarreguladores. Defeitos enzimáticos na produção de glicose podem ser primários ou resultar de doença hepática. Defeitos de substrato originam-se da incapacidade de mobilizar ou utilizar substratos gliconeogênicos.[1,4,8]

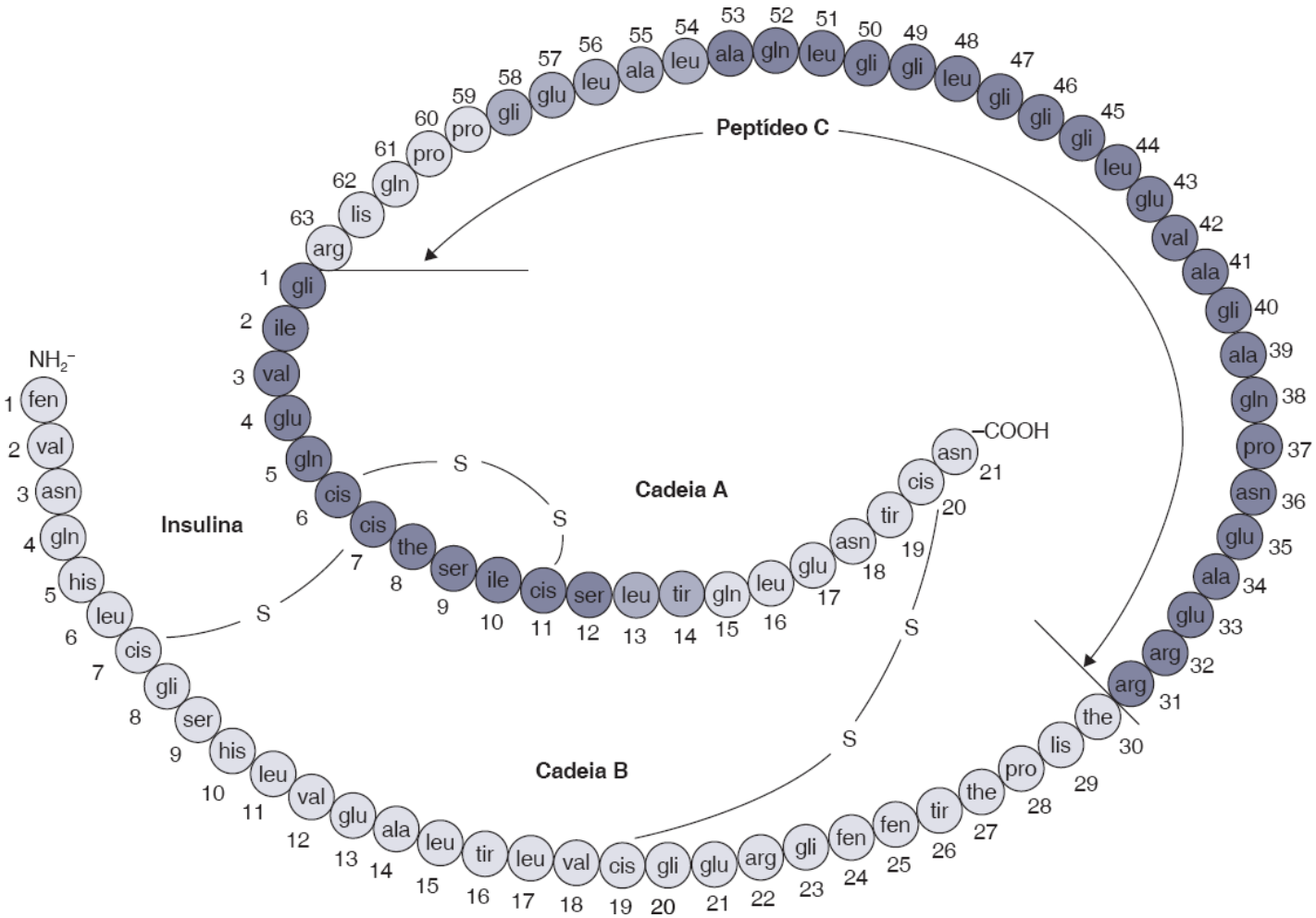


Figura 70.1 Estrutura da proinsulina, cuja clivagem dá origem ao peptídeo C e à insulina.

Quadro 70.1 Respostas fisiológicas à diminuição da glicemia.

Resposta	Limiar glicêmico (mg/dℓ [mmol/ℓ])	Efeitos fisiológicos	Papel na prevenção ou correção da hipoglicemia (contrarregulação da glicose)
↓ Insulina	80 a 85 (4,4 a 4,7)	↑ T_p	Fator primário na contrarregulação da glicose;

			primeira defesa contra a hipoglicemia
↑ Glucagon	65 a 70 (3,6 a 3,9)	↑ T_p	Fator primário na contrarregulação da glicose; segunda defesa contra a hipoglicemia
↑ Epinefrina	65 a 70 (3,6 a 3,9)	↑ T_p, ↓ T_c	Envolvida; crítica ou fundamental quando há deficiência de glucagon; terceira defesa contra a hipoglicemia
↑ Cortisol e GH	65 a 70 (3,6 a 3,9)	↑ T_p, ↓ T_c	Envolvidos; não fundamentais
Inícios dos sintomas autonômicos e neuroglicêmicos	50 a 55 (2,8 a 3,1)	↑ Glicose exógena	Defesa comportamental imediata (ingestão de alimentos)
↓ Cognição	< 50 (< 2,8)	–	Compromete a defesa comportamental

GH: hormônio do crescimento; T_p: taxa de produção de glicose (no fígado e nos rins); T_c: taxa de *clearance* da glicose pelos tecidos sensíveis à insulina (p. ex., o músculo esquelético); nenhum efeito direto dessa utilização pelo sistema nervoso central).

Quadro 70.2 Causas de hipoglicemia em adultos.

Indivíduos doentes ou em uso de medicamentos e/ou outras substâncias

- Fármacos e substâncias
  - Insulina ou secretagogos de insulina
  - Álcool
  - Outros
- Doenças graves
  - Insuficiência hepática, renal ou cardíaca
  - Sepse
  - Inanição
  - Malária
- Deficiência hormonal
- Cortisol
- GH
- ACTH
- Glucagon e epinefrina (em diabéticos com neuropatia autonômica)
- Tumores de células não ilhotas

Indivíduos aparentemente saudáveis

- Hiperinsulinismo endógeno
  - Insulinoma
  - Distúrbios funcionais da célula beta
  - Síndrome de hipoglicemia pancreatógena não insulinoma
  - Nesidioblastose

- Hipoglicemia pós-cirurgia de derivação gástrica
- Hipoglicemia autoimune
- Anticorpo anti-insulina
- Anticorpo antirreceptor insulínico
- Secretagogos de insulina
- Outros

• Hipoglicemia factícia

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DAS HIPOGLICEMIAS

A classificação tradicional dos distúrbios hipoglicêmicos em pessoas não diabéticas, como hipoglicemias pós-absortivas (em jejum) ou pós-prandiais (reativas), é suplantada por uma categorização clínica: (1) indivíduos doentes ou em uso de medicamentos; (2) indivíduos aparentemente saudáveis (Quadro 70.2).[1,2] Neste último grupo, incluem-se, sobretudo, os pacientes com hiperinsulinismo endógeno (p. ex., insulinoma, nesidioblastose, hipoglicemia autoimune etc.). O primeiro grupo é representado principalmente por situações que cursam com hipoglicemia sem hiperinsulinismo associado, como doenças graves (p. ex., sepse), deficiências hormonais (sobretudo de GH e cortisol) e tumores de células não ilhotas.[2,12]Diversas substâncias são responsáveis pelo surgimento de hipoglicemia, particularmente insulina, secretagogos de insulina e álcool.[2,13]

Todas as condições citadas cursam, sobretudo, com hipoglicemia de jejum. Algumas delas, no entanto, manifestam-se exclusivamente (galactosemia, hipoglicemia pós-cirurgia de derivação gástrica etc.) ou quase exclusivamente (hipoglicemia pancreatógena não insulinoma) por hipoglicemia pós-prandial. A presença de sintomas pós-prandiais sem constatação da tríade de Whipple, anteriormente denominada "hipoglicemia reativa", é atualmente considerada uma alteração funcional cujos sintomas não decorrem de hipoglicemia.[1,2,12]

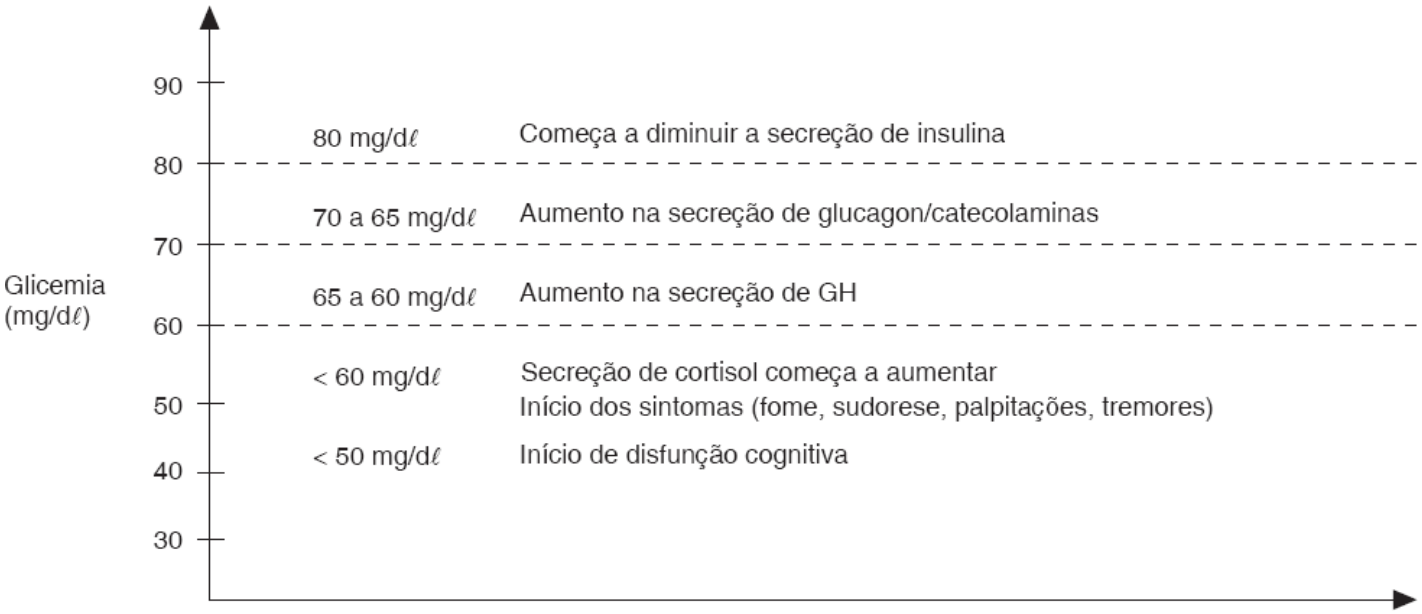


Figura 70.2 Respostas hormonais e sintomatologia na hipoglicemia.

Insulinoma

Insulinomas são neoplasias raras, com incidência estimada em 1:250 mil (caso:pessoas/ano), porém representam uma causa curável de hipoglicemia potencialmente fatal. Em cerca de 98% dos casos, o tumor situa-se no pâncreas. Insulinomas ectópicos foram encontrados em áreas de heterotopia pancreática, como a parede duodenal, a *porta hepatis* e as vizinhanças do pâncreas. Em geral, insulinomas têm ocorrência esporádica (90 a 95% dos casos), mas 4 a 6% são observados em pacientes com neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo 1 (MEN-1).[14-16]Esta última, herdada como um traço autossômico dominante, tem como manifestações principais hiperparatireoidismo primário, tumores das ilhotas pancreáticas e tumores hipofisários.[15,16] Cerca de 10% dos tumores são múltiplos (mais comuns em casos de MEN-1), e 5 a 10% são malignos, diagnóstico que só pode ser confirmado com a detecção de metástases (geralmente para fígado e linfonodos regionais).[16]

Insulinomas predominam no sexo feminino (cerca de 60% dos casos) e ocorrem em todos os grupos etários, porém são mais comuns entre 30 e 60 anos de idade.[15,17] Entre 224 pacientes, a idade média variou de 8 a 82 anos (média de 47).[18] Em geral, os tumores associados à MEN-1 surgem mais precocemente (idade < 40 anos e, às vezes, < 20 anos, com caso relatado em criança de 5 anos) do que os esporádicos (geralmente > 40 anos de idade).[15] Normalmente insulinomas são pequenos (90% têm menos de 2 cm), mas tumores tão grandes quanto 17 cm já foram relatados. Lesões > 3 cm têm maior potencial de malignidade.[14-16] Esses tumores distribuem-se no pâncreas praticamente de modo homogêneo. Em 66 casos, 38% estavam localizados no corpo; 34%, na cabeça; e 28%, na cauda do pâncreas.[19]

Como são tumores neuroendócrinos (NET), além de insulina, insulinomas podem secretar diversas substâncias, como hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), serotonina, gonadotrofina coriônica humana, gastrina, glucagon, somatostatina ou polipeptídeo pancreático.[15]

É preciso atentar à possibilidade de um insulinoma ocorrer em pacientes diabéticos. Tal situação deve ser suspeitada, sobretudo, diante do inesperado surgimento de hipoglicemias de repetição em pacientes mal controlados ou que raramente tinham hipoglicemias.[20]

Distúrbios raros que simulam insulinoma

Existem três distúrbios cujos achados bioquímicos simulam os dos insulinomas, uma vez que cursam com produção excessiva primária de insulina ou hiperinsulinismo endógeno: a hipoglicemia hiperglicêmica persistente familiar da infância, a hiperplasia primária das ilhotas (também denominada nesidioblastose) e a síndrome de hipoglicemia pancreatógena não insulinoma (NIPHS).[17,21]

■ *Nesidioblastose*

A nesidioblastose caracteriza-se por hipertrofia das ilhotas, às vezes com hiperplasia, associada a núcleos de células beta aumentados e hipercromáticos. Clínica e laboratorialmente assemelha-se ao insulinoma.[1,22,23] Em geral surge na infância (ver adiante), mas raramente é diagnosticada na idade adulta. Estima-se que a nesidioblastose represente 0,5 a 5% dos casos de hiperinsulinemia orgânica em adultos.[23] O diagnóstico de nesidioblastose deve ser altamente considerado, quando os estudos de localização pré e intraoperatórios forem negativos (ver adiante).[17,23] Convém comentar que a concomitância de nesidioblastose com insulinoma ou tumor não funcionante de ilhotas já foi relatada.[16,17,24]

■ *Síndrome de hipoglicemia pancreatógena não insulinoma*

A NIPHS é muito menos frequente do que os insulinomas. Ela é caracterizada por crises de neuroglicopenia, devido à hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena que muitas vezes (mas nem sempre) surge após uma refeição. Há predominância no sexo masculino. A anormalidade pancreática é o envolvimento difuso das ilhotas com nesidioblastose. Os procedimentos radiológicos de localização são sempre negativos. A confirmação da hiperfunção das ilhotas depende de positividade no teste de estímulo arterial seletivo com cálcio.[17,21,25]

Mais recentemente, uma síndrome similar à NIPHS foi descrita em pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) para o tratamento de obesidade grave.[26,27]Acredita-se que a secreção aumentada de peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) esteja envolvida, o que acarreta hiperplasia ou hipertrofia das células beta.[22,28] Em alguns casos (mas não em todos),[29] nesidioblastose foi identificada. Os episódios hipoglicêmicos geralmente surgem 1 a 3 anos após a DGYR, 2 a 3 horas após a refeição.[28] Ocorreu um caso notável em que a inserção de um tubo de gastrostomia no remanescente do estômago resultou em reversão dos sintomas neuroglicopênicos.[29] Esse achado indica que, pelo menos em alguns pacientes, a hipoglicemia seria consequência do trânsito alterado de nutrientes.[29] Também relatou-se um caso em que a hipoglicemia pós-DGYR teve como causa um insulinoma.[30]

■ *Mutação ativadora do gene da glicoquinase*

Trata-se de uma rara causa de hipoglicemia hiperinsulinêmica que habitualmente se manifesta no recém-nascido. Contudo, eventualmente pode se manifestar mais tardiamente na infância ou, mesmo, na idade adulta.[31]

Outros tumores

É bastante rara a hipoglicemia resultante de tumores de células não ilhotas (NICTH).[18] A maioria desses tumores é mesenquimal (fibrossarcoma, mesotelioma, rabdomiossarcoma, liomiossarcoma, lipossarcoma, hemangiopericitoma, neurofibroma e linfossarcoma), com localização retroperitoneal (mais de um terço dos casos), intra-abdominal (cerca de um terço) ou intratorácica. Têm tamanho variável (0,3 a 20 kg), mas são geralmente volumosos.[32] Em uma série de 78 casos de NICTH, os tumores mais envolvidos foram os carcinomas hepatocelular e gástrico. Em 70%, os tumores mediam mais de 10 cm.[33] Estima-se que NICTH também ocorra em cerca de 4% dos pacientes com tumores fibrosos solitários (*síndrome de Doege-Potter*), raras neoplasias mesenquimais que se desenvolvem sobretudo como tumores pleurais (Figura 70.3).[18,32]

Entre os tumores epiteliais de células não ilhotas que eventualmente cursam com hipoglicemia, estão hepatomas, neoplasias adrenocorticais (geralmente grandes e malignas) e tumores carcinoides (íleo, brônquios ou pâncreas).[31] Em uma série, mais de 25% dos pacientes com hepatomas apresentavam hipoglicemia.[3] Na ausência de metástases hepáticas, é raro ocorrer hipoglicemia em pacientes com os tipos mais frequentes de carcinomas (p. ex., estômago, cólon, pulmão, mama, próstata, testículo e pâncreas). Outras neoplasias que eventualmente podem cursar com hipoglicemia são leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, melanoma, teratoma ou pseudomixoma.[3,22,33]

A *patogênese* da NICTH pode diferir entre pacientes e ser multifatorial em um determinado paciente. Contudo, na maioria dos casos, a hipoglicemia resulta da produção excessiva do fator de crescimento semelhante à insulina-2 (IGF-2), mais especificamente de uma forma incompletamente processada (*big* IGF-2 ou "Pró-IGF-2"), a qual não se acopla às proteínas de ligação e, assim, mais facilmente tem acesso aos tecidos-alvo.[16,32,33] Por isso, esses tumores têm sido denominados IGF-2oma. O IGF-2 tem ação semelhante à da insulina e também inibe a liberação de insulina, glucagon e GH.[22] A elevada biodisponibilidade de *big* IGF-2 e IGF-2 livre aumenta o consumo periférico de glicose e diminui a produção hepática dessa substância, favorecendo o surgimento de hipoglicemia.[16]

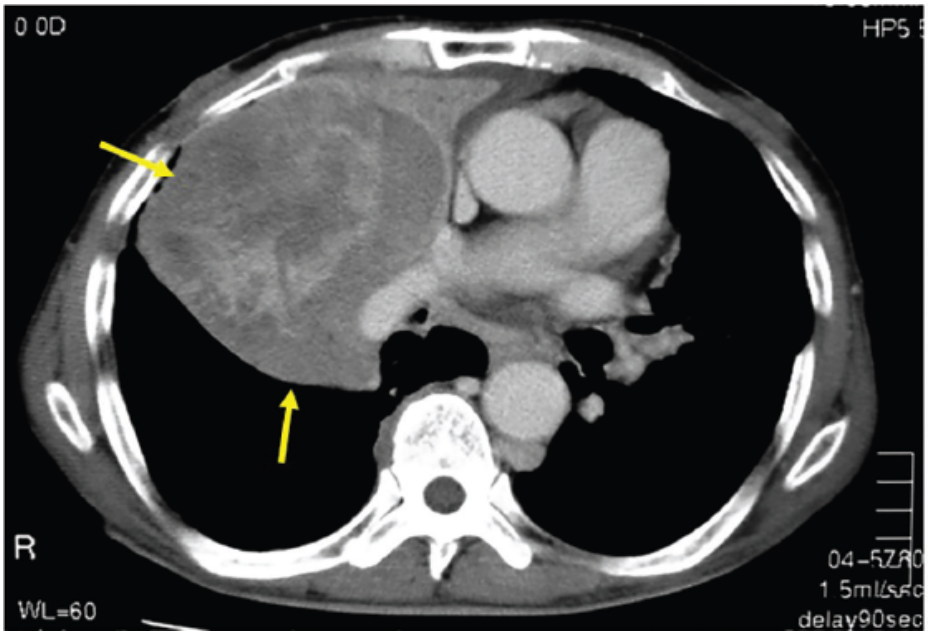


Figura 70.3 Tumor fibroso solitário da pleura secretor de IGF-2, evidenciado à tomografia computadorizada como volumosa massa no hemitórax direito (*setas*). IGF-2: fator de crescimento semelhante à insulina-2.

Hipoglicemia atribuída à hiperprodução de IGF-1 também foi relatada, havendo até o momento apenas um caso descrito (carcinoma pulmonar de células grandes com metástases axilares).[34] Existem também dois relatos de tumores secretores do GLP-1, causando hipoglicemia por hiperplasia de células beta (NET ovariano e glucagonoma metastático).[35,36]Ademais, foram descritos quatro casos de hipoglicemia causada por tumores secretores de somatostatina (três pancreáticos e um ovariano).[37-40] Finalmente, há raros relatos de aparente produção ectópica de insulina por tumores de células não ilhotas, mas, em muitos casos, havia mecanismos alternativos para hipoglicemia, e a concomitância de um insulinoma não foi definitivamente excluída.[22] Contudo, pelo menos em dois casos (p. ex., carcinoma de colo do útero e paraganglioma), tal possibilidade foi confirmada com base na detecção de ácido ribonucleico (RNA) mensageiro da proinsulina ou de insulina nas células tumorais.[41,42]

Consumo excessivo de glicose pelo tumor é outra possível causa de hipoglicemia, bem como comprometimento da produção hepática de glicose (p. ex., em casos de múltiplas metástases hepáticas, carcinoma hepático primário etc.).[3,22] Certas neoplasias malignas hematológicas (sobretudo linfomas, leucemia mielomonocítica crônica e mieloma múltiplo) podem causar hipoglicemia em virtude de produzirem anticorpos anti-insulina ou contra os receptores de insulina (ver adiante).[16,43]

Produção ectópica de insulina é raríssima, mas já foi descrita.[16] Os mecanismos patogênicos e os tipos de tumores associados a hipoglicemia estão resumidos no Quadro 70.3.

Hipoglicemia factícia

Hipoglicemia factícia (HF) geralmente resulta do uso intencional, inadequado ou equivocado de insulina ou sulfonilureias.[3,44] Foram também descritos casos decorrentes da ingestão de glinidas.[12,42] Muitas vezes, a HF é observada em indivíduos com transtornos psiquiátricos ou com grande necessidade de atenção.[18]

Hipoglicemia autoimune

Trata-se de uma rara causa de hipoglicemia que pode resultar de dois mecanismos principais: (1) produção de autoanticorpos contra a insulina (em indivíduos sem prévia exposição à insulina exógena) ou, mais raramente, contra a proinsulina; ou (2) produção de autoanticorpos contra o receptor da insulina.[22,43,45-47] A primeira situação, também denominada de doença de Hirata ou síndrome da insulina autoimune, em geral associa-se a doenças autoimunes (sobretudo a doença de Graves) ou ao uso de fármacos que contêm o grupamento sulfidrila, principalmente o metimazol (Quadro 70.4).[3,43,45] Em aproximadamente 380 casos relatados na literatura, cerca de 90% ocorreram no Japão, o que pode ser explicado pela elevada prevalência dos alelos DRB1*0406, DQA1*0301 e DQB1*0302 nessa população em comparação com os caucasianos.[45] A produção desses anticorpos pode ser engatilhada por infecções virais (p. ex., por Coxsackie B, sarampo, rubéola e hepatite C).[46] A hipoglicemia pode manifestar-se em jejum ou ser exacerbada pela atividade física. No entanto, em geral surge 3 a 4 horas após as refeições e resulta de liberação tardia da insulina que estava ligada ao complexo insulina–anticorpo, ocasionando hiperinsulinemia descontrolada.[3,45]Paradoxalmente, a hipoglicemia pode acontecer logo após uma refeição ou a ingestão de glicose anidra para realização do teste oral de tolerância à glicose.[47] Tem intensidade variável, mas pode ser grave e levar ao coma.[48]

A hipoglicemia causada por anticorpos antirreceptor de insulina, também denominada *síndrome da resistência insulínica tipo B*, associa-se a doenças autoimunes (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite de Hashimoto e púrpura trombocitopênica idiopática) e a certas neoplasias (p. ex., doença de Hodgkin). Pode ser de jejum ou pós-prandial e é resultante do efeito agonista do anticorpo no receptor insulínico. É comum o achado de acantose *nigricans*, um marcador cutâneo de resistência insulínica. Convém salientar que já foram descritos casos de hipoglicemia autoimune em indivíduos sem doenças autoimunes ou que não fizeram uso de fármacos que continham o grupamento sulfidrila.[16,22,43,46]

Quadro 70.3 Mecanismos patogênicos e tipos de tumores associados a hipoglicemia.

	Insulina	GH	IGF-1	IGF-2	*Big* IGF-2	IGFBP-3	Outros	Distúrbios clínicos associados
Insulinoma	↑	–	–	–	–	–	↑ Peptídeo C e proinsulina Pesquisa (–) para SU e IAA	MEN-1 (cerca de 10%)
IGF-2oma	↑	↑	↑	↔/↑	↑↑	↑	↑ Razões Pró-IGF-2:IGF-2 e IGF-2:IGF-1	–
Somatostatinoma	↑	↑	↔/↑	?	?	?	↑ somatostatina; ↑ hormônios contrarreguladores	DM2; colelitíase; diarreia
IGF-1oma	↑	↔	↑↑	↔	↔	↔	↑ IGF-1	Acromegalia (?)
GLP-1oma	–	–	–	–	–	–	↑ Glucagon, somatostatina e GLP-1	DM2
Hipoglicemia autoimune por tumor	↑↑	–	–	–	–	–	↑ IAA e IRAA	Malignidades hematológicas

(–): negativa; SU: sulfonilureias; IAA: anticorpos anti-insulina; IRAA: anticorpos contra o receptor de insulina; IGF-1oma: tumor secretor de IGF-1; IGF-2oma: tumor secretor de IGF-2; GLP-1oma: tumor secretor de GLP-1; IGFBP-3: proteína 3 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina; DM2: diabetes melito tipo 2. Adaptado de Iglesias e Díez, 2014.[16]

Quadro 70.4 Condições associadas a anticorpos anti-insulina e hipoglicemia.

Medicamentos

- Insulina (humana, animal)
- Medicamentos contendo sulfidrila (metimazol, carbimazol, tiopronina, glutationa, captopril, D-penicilamina, tioglicose, imipeném, penicilina G etc.)
- Hidralazina, procainamida, isoniazida, diltiazem, interferon-α, ácido alfalipoico etc.

Distúrbios autoimunes

- Doença de Graves
- Doença de Addison
- Síndrome poliglandular autoimune
- Anticorpos anti-hipofisários
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Artrite reumatoide
- Polimiosite

Outras causas

- Discrasias plasmocitárias
- Mieloma múltiplo
- Leucemia mielomonocítica crônica
- Gamopatia monoclonal benigna
- Pós-transplante de pâncreas

- Idiopática

Adaptado de Lupsa et al., 2009.[45]

Deficiências hormonais

A maioria dos adultos com deficiência dos hormônios contrarreguladores não desenvolve hipoglicemia. Entretanto, hipoglicemia de jejum pode eventualmente ser observada em pacientes com doença de Addison, hipopituitarismo ou deficiência isolada de GH ou ACTH, inclusive como manifestação clínica inicial desses distúrbios hormonais.[49-51] Geralmente a secreção deficiente de glucagon e epinefrina favorece o surgimento de hipoglicemias sem sinais de alerta em diabéticos com neuropatia autonômica.[1,2]

Feocromocitoma

Normalmente os feocromocitomas (FEO) associam-se à hiperglicemia. Secreção excessiva de catecolaminas por tais tumores inibe a liberação de insulina pelo pâncreas devido ao estímulo dos receptores alfa-adrenérgicos.[8,12] No entanto, o estímulo dos receptores beta-adrenérgicos resulta no aumento da liberação de insulina pelas ilhotas pancreáticas.[8]

Na literatura, existem raros relatos de pacientes com FEO ou paragangliomas que cursam com hipoglicemia, por mecanismos diversos e nem sempre óbvios, que supostamente envolvem produção tumoral de insulina ou de uma substância com atividade semelhante à insulina, efeito local de metástases no parênquima hepático ou consumo excessivo de glicose pelo tumor.[42,52,53] Todavia, é mais comum a ocorrência de hipoglicemia após a remoção cirúrgica dos FEO, em função da redução drástica e aguda nos níveis de catecolaminas circulantes que inibem a secreção de insulina (*hipoglicemia de rebote* pela inibição da supressão alfa-adrenérgica).[54]

Fármacos e substâncias

Causa mais comum de hipoglicemia. Insulina, secretagogos de insulina e álcool são em geral as substâncias mais envolvidas (em ordem decrescente de frequência).[13,55] Embora vários medicamentos tenham sido associados à ocorrência de hipoglicemia, para a maioria deles, a qualidade de evidências é baixa ou muito baixa (Quadro 70.5). Nesse grupo, estão hipotensores (inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina, betabloqueadores), diuréticos (furosemida, acetazolamida), neurolépticos, antidepressivos, anti-inflamatórios não esteroides, fibratos etc. (ver Quadro 70.5).[2,13,55]

■ *Fármacos usados no tratamento do diabetes*

Entre as insulinas, o risco de hipoglicemia é menor com seus análogos (Degludeca, Glargina, Detemir, Lispro, Glulisina e Asparte) do que com as insulinas protamina neutra de Hagedorn (NPH) e Regular. Entre os análogos basais, o risco de hipoglicemia é menor com a Degludeca.[13,56] Entre as sulfonilureias, hipoglicemia ocorre, em ordem decrescente de frequência, com gliclazida MR, glimepirida, clorpropamida e glibenclamida.[57] Em contrapartida, a ocorrência de hipoglicemia é mínima com a monoterapia com metformina, glitazonas, acarbose, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), agonistas do receptor do GLP-1 ou inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2).[13,58]

Álcool

O álcool não interfere na glicogenólise, mas inibe a gliconeogênese. Além disso, diminui a resposta do cortisol e do GH à hipoglicemia e retarda a resposta da epinefrina e do glucagon à hipoglicemia. Hipoglicemia pode ocorrer em indivíduos que consumiram álcool e apresentam má nutrição e baixas reservas de glicogênio. O álcool também pode aumentar a resposta da insulina a uma carga de glicose, o que pode resultar em hipoglicemia pós-prandial. Isso foi descrito no cenário de ingestão de álcool durante uma pequena refeição. O etanol pode também contribuir para a progressão da hipoglicemia em diabéticos em uso de fármacos hipoglicemiantes. Por fim, pode causar hipoglicemia de jejum em estados de depleção de glicogênio.[3,13,18,55]

Quadro 70.5 Fármacos relatados como causa de hipoglicemia (não incluídos agentes anti-hiperglicêmicos e álcool).

Moderada qualidade de evidência

- Cibenzolina
- Gatifloxacino
- Pentamidina
- Quinina, quinidina
- Indometacina
- Glucagon (*durante endoscopia*)

Baixa qualidade de evidência

- Cloroquineoxalina sulfonamida
- Artesunato/artemisinina/arteméter
- Fator de crescimento semelhante à insulina-1
- Lítio

- Propoxifeno/dextropropoxifeno

Muito baixa qualidade de evidência

- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
- Antagonistas do receptor da angiotensina
- Bloqueadores do receptor beta-adrenérgico
- Quinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino etc.)
- Outros agentes anti-infecciosos (cloranfenicol, cetoconazol, oxitetraciclina, etionamida, isoniazida, sulfametoxazol–trimetoprima etc.)
- Neurolépticos (haloperidol, clorpromazina, perexilina)
- Antidepressivos (fluoxetina, inibidores da monoamina oxidase, imipramina)
- Analgésicos (paracetamol, fenilbutazona, colchicina, sulfimpirazona, tramadol, salicilatos)
- Antialérgicos (orfenadrina, difenidramina)
- Diuréticos (furosemida, acetazolamida)
- Anestésicos (enflurano, halotano)
- Miscelânea (mifepristona, disopiramida, heparina, 6-mercaptopurina, fenitoína, penicilamina, gabapentina etc.)

Adaptado de Cryer et al., 2009;[2] Murad et al., 2009;[13] Ben Salem et al., 2011.[55]

A hipoglicemia induzida pelo álcool pode ser profunda e acarretar mortalidade em até 10% dos casos (maior em crianças). Em geral, surge 6 a 36 horas após o consumo moderado a intenso de bebida alcoólica em um indivíduo que ingeriu pouca comida (ou seja, em um estado de depleção hepática de glicogênio). Hipoglicemia pode também ser manifestação tardia da cetoacidose alcoólica.[3,13]

Salicilatos

Em razão de um mecanismo ignorado, salicilatos são capazes de provocar hipoglicemia com doses elevadas (4 a 6 g/dia) em crianças, mas raramente o fazem em adultos.[13,55]

Anti-infecciosos

É bastante raro hipoglicemia ocorrer durante a terapia com sulfonamidas.[13,55] Ultimamente têm sido relatados casos de hipoglicemias, algumas fatais, em pacientes que fizeram uso de quinolonas.[59,60] Em geral o fármaco mais envolvido é o gatifloxacino. Para outras quinolonas (ciprofloxacino, clinafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino e esparfloxacino), a qualidade de evidência é muito baixa, e a proporção de pacientes tratados que apresentaram hipoglicemia variou de 1 a 6%.[2,13]

A *pentamidina* constitui-se em uma toxina para a célula beta. Em uma série de 128 pacientes imunodeprimidos com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, o uso desse fármaco causou hipoglicemia em 7%, hipoglicemia seguida de diabetes em 14% e apenas diabetes em 18%.[61]

Outros

Entre os *fármacos antiarrítmicos*, a hipoglicemia foi relatada com quinidina, disopiramida e cibenzolina (ver Quadro 70.5).[13]

Doenças graves

Fármacos (sobretudo a insulina) representam a etiologia mais comum de hipoglicemia entre pacientes hospitalizados. A segunda causa mais frequente são as doenças graves (p. ex., insuficiência cardíaca, renal e hepática, sepse e inanição). Essas doenças levam à hipoglicemia por mecanismos múltiplos.[12] A hipoglicemia hepatógena é mais comum, quando ocorre uma rápida e maciça destruição do fígado (p. ex., na hepatite tóxica, hepatite viral fulminante, esteatose hepática por inanição ou ingestão alcoólica) ou em pacientes com tumores hepáticos malignos (primários ou múltiplas metástases) (Figura 70.4). É pouco comum com outras formas de hepatite e cirrose.[3,18] Malária grave é outra causa de hipoglicemia.[62] Em pacientes com insuficiência renal, redução da depuração renal de insulina e diminuição da produção de glicose renal podem ser fatores relevantes na origem da hipoglicemia.[2,3]

Hipoglicemia pós-prandial ou reativa

A hipoglicemia pós-prandial (HPP) ocorre exclusivamente após as refeições, em geral no prazo de 4 horas após a ingestão do alimento. Qualquer distúrbio que cause hipoglicemia de jejum pode, também, cursar com sintomas pós-prandiais. Entretanto, algumas doenças ou condições manifestam-se somente por HPP: (1) deficiências congênitas de enzimas do metabolismo dos carboidratos, como intolerância hereditária à frutose e galactosemia;[2,12] (2) após cirurgias que favoreçam uma rápida passagem dos alimentos ingeridos para o intestino delgado, como gastrectomia, gastrenterostomia, piloroplastia, derivação gástrica etc.[26,27] A patogênese da hipoglicemia pós-derivação gástrica é desconhecida, mas supostamente resulta na secreção elevada de incretinas (particularmente, o GLP-1) por células enteroendócrinas.[28] A hipoglicemia ocorre 1,5 a 3 horas após a refeição e precisa ser diferenciada da síndrome de *dumping* (plenitude abdominal, náuseas, fraqueza etc.), que surge mais precocemente (menos de 1

hora após a refeição).[27] Outra possível causa de HPP é a forma idiopática ou funcional, cuja relevância clínica – e até mesmo sua existência – é motivo de debate.[2,22,63] Em uma série,[64] somente 5% de 132 episódios sintomáticos apresentaram níveis de glicemia ≤ 50 mg/dℓ.

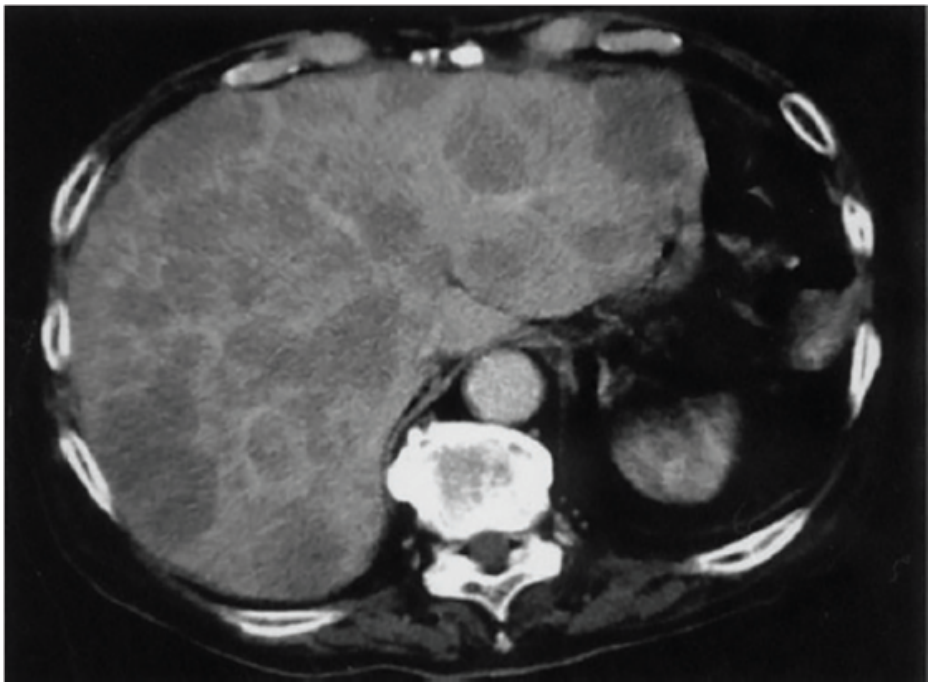


Figura 70.4 Múltiplas metástases hepáticas em um paciente que passou a apresentar crises hipoglicêmicas 1 ano após se submeter à cirurgia para retirada de carcinoma gástrico.

Muito raramente, os insulinomas cursam apenas com HPP,[12,65] e tal achado quase sempre é observado nos pacientes com hipoglicemia pancreatógena não insulinoma.[25]

É possível ocorrer hipoglicemia reativa precoce ou tardia após a ingestão da mistura de bebida alcoólica com refrigerantes contendo açúcar (p. ex., rum com cola, gim com água tônica).[65]

Hemodiálise

Nessa situação, a hipoglicemia parece resultar da difusão da glicose do plasma para os eritrócitos, provavelmente devido ao maior consumo de glicose por essas células, resultante de um metabolismo anaeróbico acelerado, induzido por mudanças no pH citoplasmático.[66]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Antes que qualquer sintomatologia apareça, ocorrem eventos hormonais na tentativa de elevar a glicemia. No início, há diminuição na secreção da insulina; depois, aumentam glucagon, catecolaminas e, por último, GH e cortisol. Se essas respostas hormonais não forem suficientes para elevar a glicemia, surgem, então, os sintomas hipoglicêmicos (ver Figura 70.2).[1,9]

Em indivíduos saudáveis, os sintomas de hipoglicemia ocorrem com uma concentração média de glicemia de, aproximadamente, 55 mg/dℓ (3 mmol/ℓ). No entanto, a repetição frequente de episódios hipoglicêmicos causa uma diminuição no limiar de aparecimento dos sintomas, de modo que diabéticos com controle intensivo ou pacientes com insulinomas chegam a apresentar hipoglicemias sem sintomas. No entanto, diabéticos com mau controle glicêmico podem ter sintomas mesmo com glicemias mais elevadas.[2,18,65]

Os sintomas hipoglicêmicos podem variar de pessoa para pessoa, mas, em geral, costumam se repetir na mesma pessoa em cada episódio hipoglicêmico. São categorizados como *autonômicos* (fome, sudorese, parestesias, palpitações, sudorese, ansiedade e tremor) e *neuroglicopênicos* (desorientação, distúrbios visuais, mudanças de comportamento, crises epilépticas, confusão, torpor e coma) (Quadro 70.6).[1,12,65] Geralmente as manifestações do insulinoma iniciam-se com sintomas leves que se acentuam em intensidade e frequência com o passar dos anos. Normalmente ocorrem no estado de jejum (em 73% dos casos); no entanto, também podem estar presentes apenas no estado pós-prandial (em 6%) e em ambas as situações (em 21%).[67] Muitas vezes o correto diagnóstico é confirmado tardiamente (até 2 anos ou mais) após o início do quadro, devido ao fato de que, em muitas ocasiões, as manifestações neuropsiquiátricas ou neurológicas não são devidamente valorizadas pelos pacientes ou são mal interpretadas pelo médico.[16,67] Por exemplo, o paciente pode permanecer anos com o diagnóstico equivocado de epilepsia.[68] É possível que aconteça perda de peso, porém os pacientes tendem a apresentar ganho ponderal devido à ação lipogênica da insulina e pelo fato de as hipoglicemias estimularem a ingestão de alimentos.[16,67] Em duas séries brasileiras, totalizando 44 pacientes, todos apresentavam sinais e sintomas de hipoglicemia (autonômicos e/ou neuroglicopênicos); 61%, ambos os tipos de sintomas; 40%, apenas neuroglicopênicos; e nenhum tinha somente manifestações adrenérgicas.[69,70] De modo geral, perda de consciência ocorreu em 68%, confusão mental ou alteração do comportamento em 75%, ganho ponderal em 36% e convulsões tipo grande mal em 14% (Quadro 70.7).[69,70] Em uma das séries,[69] os sintomas haviam se iniciado, em média, 4,1 anos antes do diagnóstico.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Os sintomas/sinais da hipoglicemia são inespecíficos, o que pode dificultar o diagnóstico. No diagnóstico diferencial, devem ser consideradas condições como ansiedade, estresse, histeria, depressão, epilepsia, angina do peito, narcolepsia e tumores cerebrais. Os sintomas hipoglicêmicos

geralmente surgem quando a glicemia diminui para menos de 55 mg/dℓ (3,1 mmol/ℓ). Contudo, após jejum prolongado, algumas crianças e mulheres apresentar glicemias < 55 mg/dℓ sem nenhuma sintomatologia. Além disso, valores falsamente baixos da glicemia (*pseudo-hipoglicemia*) ocorrem, sobretudo, em pacientes com leucocitose, eritrocitose ou trombocitose, em função da metabolização da glicose *in vitro*. Isso pode ocorrer quando a amostra de sangue é coletada em um tubo que não inclui um inibidor de glicólise, e a separação do plasma ou soro dos elementos figurados (células) sofre retardamento, bem como na hipertrigliceridemia.[21,22,65]

Quadro 70.6 Sintomatologia da hipoglicemia.

Sintomas neuroglicopênicos
• Borramento visual
• Perda do senso de tempo
• Sonolência, tonturas, astenia, cefaleia
• Movimentos e pensamento lentos
• Dificuldade de concentração
• Confusão mental, irritabilidade
• Transtornos do comportamento
• Convulsão, torpor, coma
Sintomas autonômicos
• Sudorese
• Tremores
• Taquicardia
• Palpitações
• Ansiedade
• Náuseas
• Fome
• Parestesias

Adaptado de Karam e Masharani, 2004;[8] Service, 1995.[65]

Em geral, após uma noite de jejum, níveis de glicemia > 70 mg/dℓ (3,9 mmol/ℓ) são normais, aqueles entre 50 e 70 mg/dℓ (2,8 e 3,9 mmol/ℓ) são indicativos de hipoglicemia, ao passo que valores < 50 mg/dℓ são muito sugestivos.[1,2] Entretanto, é mais confiável estabelecer a confirmação diagnóstica de hipoglicemia por intermédio da *tríade de Whipple.* Esta última inclui níveis glicêmicos < 55 mg/dℓ (3 mmol/ℓ), associados a sintomas compatíveis com hipoglicemia e alívio desses sintomas após a administração de glicose.[1,2,65] Uma vez confirmada a hipoglicemia, deve-se partir para investigar sua etiologia, por meio de anamnese e avaliação laboratorial.

Na Figura 70.5, consta um algoritmo para a investigação de suposta hipoglicemia.

Anamnese

No início, deve-se descartar o uso de fármacos potencialmente causadores de hipoglicemia (ver Quadro 70.5). É preciso estar atento ao fato de que a hipoglicemia induzida por ingestão excessiva de álcool pode manifestar-se tardiamente (até 36 horas depois), quando a dosagem sanguínea de álcool poderá já estar normal.[65] A possibilidade de HF deve ser considerada em todo paciente submetido à avaliação para um distúrbio hipoglicêmico, especialmente quando a hipoglicemia ocorre de maneira "caótica", ou seja, sem nenhuma relação com o jejum ou as refeições. É importante lembrar que, nessa condição, o paciente poderá relatar dosagens anormais da glicemia, ou mesmo apresentar resultados fraudulentos de exames, como parte de um comportamento psicopata.[2,22,65]

Quadro 70.7 Manifestações clínicas em 44 pacientes com insulinomas.

Sintomas	No de pacientes
Neuroglicopênicos	
Confusão mental ou comportamento anormal	33 (75%)
Perda de consciência	30 (68%)
Tonturas	22 (50%)

Convulsões	14 (32%)
Cefaleia	10 (23%)
Amnésia	10 (23%)
Escotomas	8 (18%)
Diplopia	7 (16%)
Adrenérgicos	
Sudorese excessiva	20 (45%)
Tremores	13 (30%)
Palidez	13 (30%)
Palpitações	10 (23%)
Extremidades frias	3 (7%)
Outros	
Ganho de peso	16 (36%)

Adaptado de Felício et al., 2012;[69] Vilar et al., 2016.[70]

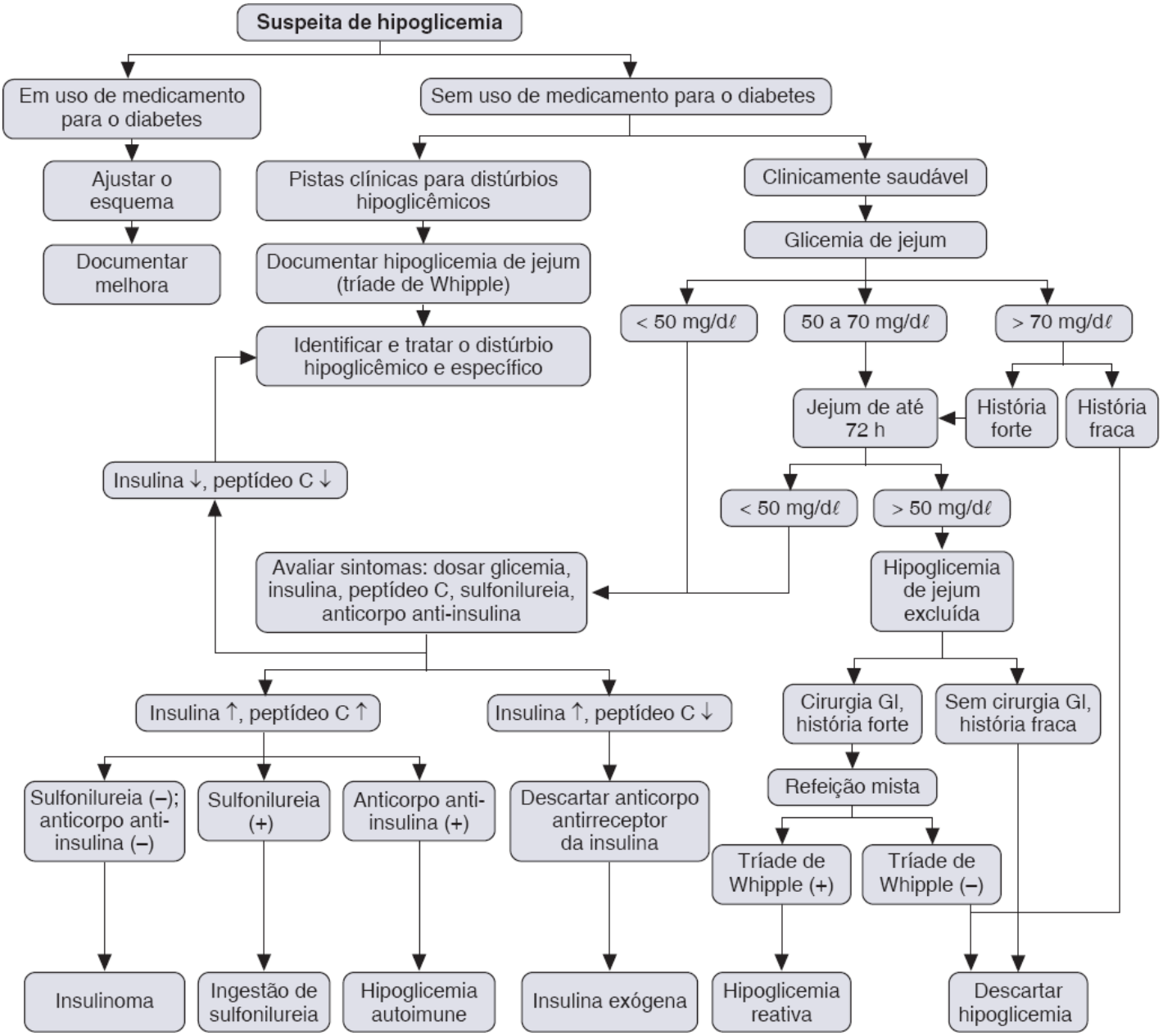


Figura 70.5 Algoritmo para investigação diagnóstica de suposta hipoglicemia. (+): positivo(a); (–): negativo(a); ↓: baixo(a); ↑: alto(a); GI: gastrintestinal. (Adaptada de Cryer, 2011.)[3]

Avaliação laboratorial

A abordagem mais recomendada atualmente consiste na coleta de sangue no momento da crise, para que se possa confirmar o diagnóstico de hipoglicemia (pela dosagem da glicemia) e já seguir na investigação etiológica com mensuração simultânea de insulina, peptídeo C e, se possível, proinsulina e sulfonilureias. Desse modo, objetiva-se fazer o diagnóstico diferencial entre as principais causas de hipoglicemia. Muitas vezes, é necessário submeter os pacientes a um jejum prolongado para que a hipoglicemia se manifeste.[2,71]

■ *Insulinoma*

As características laboratoriais dos insulinomas incluem níveis elevados de insulina, peptídeo C e proinsulina, associados à hipoglicemia. No entanto, elas nem sempre estão presentes. Como o valor absoluto de insulina não está elevado em todos os pacientes, um nível normal do hormônio não exclui o diagnóstico da doença. Um valor de insulina em jejum > 24 μU/mℓ (geralmente, < 100) é encontrado em cerca de 50% dos pacientes com insulinoma.[72] Contudo, em muitos pacientes, podem estar no limite superior da normalidade (ainda assim, inadequadamente altos devido à hipoglicemia).[16,22] Após um jejum prolongado, com glicemia < 54 mg/dℓ, níveis > 3 μU/mℓ de insulina são altamente sugestivos (sensibilidade de 93% e especificidade de 100%).[67] Na experiência de outros autores, valores de insulina > 7 μU/mℓ, diante de glicemia < 40 mg/dℓ, são altamente indicativos de insulinoma.[72] Níveis > 100 μU/mℓ são mais indicativos de HF por uso exógeno de insulina ou de hipoglicemia autoimune.[12,65] Nas duas séries brasileiras, os valores de insulina variaram de 6,4 a 860 μU/mℓ.[69,70]

Também relatou-se que razão insulina (mU/mℓ)/glicose (mg/dℓ) > 0,3 é encontrada em quase todos os pacientes com comprovados insulinoma ou outras doenças das ilhotas pancreáticas causadoras de hiperinsulinismo orgânico.[12,65] A acurácia desse teste pode ser aumentada por meio do cálculo da proporção alterada de insulina/glicose, pela fórmula mostrada a seguir. Se o valor for > 50, confirma-se hiperinsulinismo orgânico.[72]

$$\text{Razão alterada} = \frac{[\text{insulina (mU/m}\ell) \times 100]}{[\text{glicemia (mg/d}\ell) - 30]}$$

Caso o paciente não apresente crises frequentes com sintomas espontâneos, deve ser submetido a um teste ambulatorial (jejum à noite, com coleta do sangue na manhã seguinte). Nessa situação, até 40% dos pacientes com insulinoma apresentarão hipoglicemia.[12,71,72] Caso contrário, o paciente deve ser hospitalizado e submetido ao teste de jejum prolongado (TJP), com até 72 horas de duração, na tentativa de, uma vez induzida a hipoglicemia, coletar o sangue para as dosagens necessárias (Quadro 70.8). Cerca de 75% dos pacientes com insulinomas são diagnosticados após 24 horas de jejum e 90 a 94%, em 48 horas.[4] Ao final do teste, recomenda-se a administração de 1 mg de glucagon.[17,71] Adicionalmente, podem-se dosar os níveis séricos do beta-hidroxibutirato, visto que a insulina tem efeito anticetogênico.[3,71]Caso seja possível, os anticorpos anti-insulina devem ser pesquisados, uma vez que podem influenciar os resultados da dosagem de insulina e peptídeo C. Contudo, sua presença, especialmente se for em baixa concentração, não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de hipoglicemia autoimune.[17,22,67]

Durante o TJP, a presença de um insulinoma é altamente provável pela detecção de níveis inadequadamente elevados de insulina (≥ 3 μU/mℓ), peptídeo C (≥ 0,6 ng/mℓ) e proinsulina (≥ 5 pmol/ℓ), com glicemia < 54 mg/dℓ, em um paciente sulfonilureia-negativo e sem anticorpos anti-insulina.[2,17] Do mesmo modo, níveis de beta-hidroxibutirato ≤ 2,7 mmol/ℓ (a insulina inibe a cetogênese hepática) e aumento na glicemia de, pelo menos, 25 mg/dℓ após glucagon intravenoso indicam mediação da hipoglicemia pela insulina. Como um todo, esses critérios propiciam sensibilidade > 90% e especificidade > 70% para o diagnóstico de insulinoma.[17,22,67]

Quadro 70.8 Protocolo para o teste de 72 horas de jejum.

1. Descontinuar todas as medicações não essenciais, no início do teste
2. É permitida a ingestão de líquidos livres de cafeína e de calorias
3. O(a) paciente não deverá fazer repouso, enquanto estiver acordado(a)
4. Medir glicemia a cada 6 h; quando < 60 mg/dl, dosar também insulina, peptídeo C e, se possível, proinsulina na mesma amostra a cada 1 a 2 h
5. Terminar o teste quando glicemia for ≤ 45 mg/dl, sinais ou sintomas de hipoglicemia aparecerem ou após 72 h
6. Ao final, dosar na mesma amostra: glicose, insulina, peptídeo C, proinsulina, beta-hidroxibutirato e sulfonilureias; administrar glucagon (1 mg IV) e dosar a glicemia com 10, 20 e 30 min; alimentar o(a) paciente
7. Em caso de suspeita de hipopituitarismo, dosar cortisol e GH

IV: via intravenosa. Adaptado de Cryer et al., 2009.[2]

Quadro 70.9 Interpretação diagnóstica do teste de 72 horas de jejum.

							Mudança na glicemia após administração	

Diagnóstico	Sinais e sintomas	Glicemia (mg/dℓ)	Insulina (μU/mℓ)	Peptídeo C (nmol/ℓ)	Proinsulina (pmol/ℓ)	Beta-hidroxibutirato (mmol/ℓ)	de glucagon (mg/dℓ)	Sulfonilureia plasmática
Normal	Não	> 45	< 3	< 0,2	< 5	> 2,7	< 25	Não
Insulinoma	Sim	≤ 45	≥ 3 a 5	≥ 0,2	≥ 5	≤ 2,7	≥ 25	Não
Autoinduzida por insulina	Sim	≤ 45	≥ 5	< 0,2	< 5	≤ 2,7	≥ 25	Não
Autoinduzida por sulfonilureias	Sim	≤ 45	≥ 5	≥ 0,2	≥ 5	≤ 2,7	≥ 25	Sim
Mediada por IGF-2	Sim	≤ 45	< 3 a 5	< 0,2	< 5	≤ 2,7	< 25	Não
Não mediada por insulina	Sim	≤ 45	< 3 a 5	< 0,2	< 5	> 2,7	< 25	Não
Ingestão durante o teste	Não	≤ 45	< 3 a 5	< 0,2	< 5	≤ 2,7	≥ 25	Não
Distúrbios não hipoglicêmicos	Sim	≥ 40	< 3 a 5	< 0,2	< 5	> 2,7	< 25	Não

Adaptado de Cryer et al., 2009;[2] Arya et al., 2014.[17]

Eventualmente, pacientes com insulinoma podem não preencher os achados clássicos do hiperinsulinismo endógeno, mesmo durante um jejum de 72 horas.[17] Enquanto cerca de 90% apresentam valores de insulina plasmática ≥ 5 μU/mℓ, alguns poucos (cerca de 7%) têm níveis < 3 μU/mℓ durante a hipoglicemia,[67] porém, em geral, os níveis de peptídeo C são ≥ 0,6 ng/mℓ e/ou os de proinsulina são ≥ 5 pmol/ℓ.[17,71,72] Em alguns casos, os insulinomas secretam predominantemente proinsulina, de modo que os valores de insulina e peptídeo C estarão normais ou baixos.[73] Embora valores de proinsulina≥ 5 pmol/ℓ tenham sensibilidade de 100% para o diagnóstico,[67] na série de Guettier et al.,[74] especificidade de 100% somente foi obtida com níveis ≥ 27 pmol/ℓ.

Em casos de insulinoma, são muito raros resultados falso-negativos durante o TJP, diferentemente do que ocorre em pacientes com nesidioblastose ou hipoglicemia pancreatógena não insulinoma (todos os 10 casos da série da Mayo Clinic).[22,71]

No Quadro 70.9, está resumida a interpretação diagnóstica do TJP, no que se refere às principais causas de hipoglicemia.

■ *Teste do glucagon*

Trata-se de teste alternativo, menos bem padronizado, ao TJP. Administra-se 1 mg por via intravenosa e dosam-se a glicemia e a insulina nos tempos 0, 10, 20 e 30 minutos. Nos indivíduos normais, a resposta máxima da insulina ocorre rapidamente e geralmente não excede 100 μU/mℓ.[4,5] Os pacientes com insulinoma demonstram resposta exagerada da insulina ao glucagon, com valores frequentemente ultrapassando 160 μU/mℓ em 15 a 30 minutos após a injeção.[5] Como limitações desse teste, podem-se mencionar uma resposta falso-negativa em cerca de 10% dos pacientes com insulinoma e o perigo de hipoglicemia tardia (após 90 a 180 minutos).[4] Em contrapartida, casos em que a hipoglicemia foi desencadeada apenas após administração de glucagon, mas não durante o jejum prolongado, já foram relatados.[75]

■ *Teste de supressão do peptídeo C*

Este teste pode ser utilizado para fornecer informação diagnóstica complementar, especialmente se os resultados do TJP forem inconclusivos. Deve ser realizado com bastante cuidado, uma vez que insulina regular é administrada por via intravenosa para induzir a hipoglicemia. A vantagem do teste é ter duração muito mais curta do que a do TJP. Ele é realizado após uma noite de jejum. O procedimento consiste na infusão de insulina regular (0,125 U/kg) durante 60 minutos, com amostras de sangue sendo obtidas no braço contralateral nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos, para determinação de insulina, peptídeo C e glicemia.[4]Um resultado anormal é uma redução percentual mais baixa do peptídeo C em 60 minutos, em comparação com os dados normativos ajustados de forma adequada para o índice de massa corporal (IMC) e a idade do paciente.[4,5,76] Por exemplo, um resultado anormal para um indivíduo de 45 anos de idade com IMC de 25 a 29 kg/m^2 seria supressão de peptídeo C < 61% aos 60 minutos.[76]

As limitações deste teste incluem o fato de que alguns pacientes com um insulinoma documentado têm níveis normais de peptídeo C, incluindo redução percentual normal nos níveis de peptídeo C. Existe também o risco de induzir hipoglicemia grave. Além disso, poucos dados referentes a confiabilidade, sensibilidade e segurança deste teste foram publicados.[5]

■ *Teste da refeição mista*

Este teste é indicado para pacientes com sintomas de hipoglicemia em 5 horas após as refeições. Ele é realizado após uma noite de jejum. Consiste na administração de uma refeição semelhante à que o paciente relata como desencadeadora da hipoglicemia pós-prandial. Coletam-se amostras para

dosagem de glicemia, insulina, peptídeo C e proinsulina antes da refeição e a cada 30 minutos posteriormente, até completar 5 horas. A interpretação dos resultados do teste é a mesma utilizada para a hipoglicemia espontânea ou após o jejum prolongado (ver Quadro 70.9).[4,5]

■ *Nesidioblastose*

As alterações bioquímicas são similares às observadas no insulinoma.[22,23] No entanto, como mencionado, resultados falso-negativos no TJP são bem mais frequentes.[22,23]

■ *Hipoglicemia factícia*

Quando induzida por sulfonilureias apresenta-se, a exemplo dos insulinomas, com níveis elevados de insulina e peptídeo C.[65] Nesses casos, a dosagem de sulfonilureias é a única maneira de fazer o diagnóstico diferencial com o insulinoma. No nossso país, entretanto, a maioria dos laboratórios especializados somente faz a dosagem de sulfonilureias de primeira geração. As formulações de insulina atualmente disponíveis não contêm peptídeo C. Assim, nos casos decorrentes da autoaplicação de insulina, os níveis de peptídeo C encontram-se suprimidos (< 0,2 nmol/ℓ) e desproporcionalmente baixos em relação aos de insulina.[12,22,44]Ademais, os valores de insulina costumam ser mais elevados do que os observados em pacientes com insulinomas.[17,22,65]

■ *Hipoglicemia autoimune*

Trata-se de uma condição muita rara entre caucasianos, e os limitados casos da literatura foram, sobretudo, descritos em japoneses e coreanos ou seus descendentes.[17,22,65] Existem dois tipos de hipoglicemia autoimune. Uma é a *síndrome autoimune da insulina*, que é caracterizada por hipoglicemia hiperinsulinêmica, títulos elevados de autoanticorpos de insulina (IAA), nenhuma exposição anterior à insulina exógena e nenhuma anormalidade patológica das ilhotas pancreáticas.[17,22,65] Esta condição, também conhecida como *doença de Hirata*, está relacionada ao uso de medicações contendo o grupo sulfidrila, tais como metimazol, carbimazol, captopril, isoniazida, hidralazina, imipeném, clopidrogrel e ácido α-lipoico.[43] A outra forma é a síndrome de resistência à insulina tipo B (TBIRS), um distúrbio autoimune raro causado pela presença de autoanticorpos contra o receptor de insulina (IRAb).[43]Os pacientes acometidos se apresentam com uma ampla gama de anormalidades na homeostase da glicose, variando de hipoglicemia a hiperglicemia extremamente resistente à insulina.[22,43]

Pacientes com hipoglicemia autoimune cursam com elevação de insulina e proinsulina, associada à supressão do peptídeo C.[22,65] Os níveis séricos de insulina frequentemente são > 100 μU/mℓ e muitas vezes excedem 1.000 μU/mℓ, podendo, inclusive, ser > 100.000 μU/mℓ.[43,65]Tais achados em pacientes com acantose *nigricans* ou doença autoimune, bem como em uso de fármacos que contenham o grupo sulfidrila, são fortes indicativos de uma etiologia autoimune para a hipoglicemia.[43,45]

■ *Hipoglicemia sem hiperinsulinemia*

Nesta situação, é preciso pesquisar os raros tumores não pancreáticos, cujo diagnóstico não é difícil, uma vez que, em geral, são facilmente identificados pelos exames de imagem por serem volumosos.[65] Laboratorialmente, caracterizam-se por níveis baixos de insulina e de peptídeo C durante a hipoglicemia, e os do *big* IGF-2 (ou pró-IGF-2) encontram-se elevados.[31,32] As concentrações plasmáticas de IGF-2 livre (ou IGF-1 livre) estão elevadas, mas essas dosagens não estão facilmente disponíveis. Os níveis plasmáticos do IGF-2 total, em geral, estão dentro da normalidade, porém as razões pró-IGF-2:IGF-2 e IGF-2:IGF-1 podem estar elevadas.[31-34] Insuficiência adrenal (primária ou secundária) e deficiência de GH devem também ser consideradas em pacientes com hipoglicemia e níveis de insulina normais ou baixos.[2,3,22]

Exames de localização

Uma vez feito o diagnóstico de insulinoma, a segunda etapa consiste em identificar a localização do tumor para que seja possível sua eficaz ressecção.[1-4] Essa localização geralmente é um desafio, já que a maioria dos insulinomas (66 a 90%) medem menos < 2 cm e podem estar localizados em qualquer parte do pâncreas, além da possibilidade de serem múltiplos em até 10% dos casos.[5,67,70] Em um estudo com 50 pacientes, o tamanho médio foi 1,5 cm: 24% eram < 1 cm; 42% tinham 1 a 2 cm; 30%, 2 a 3 cm; e somente 4% eram > 3 cm.[77]Na nossa série, esse tamanho situou-se entre 1 e 7 cm (Figura 70.6).[70] Tumores > 3 cm têm maior risco de serem malignos.[72] Insulinomas malignos gigantes de até 17 cm já foram relatados.[78] A exata localização pré-operatória do insulinoma torna os pacientes potenciais candidatos à enucleação, poupando-os de uma ressecção mais extensa com maiores danos pancreáticos.[5]

O pequeno tamanho habitual dos insulinomas pode dificultar sua visualização pelos exames de imagem. Na série de Mayo Clinic, os exames de imagem detectaram aproximadamente 75% dos insulinomas.[67] Os procedimentos convencionais (não invasivos) têm sensibilidade limitada: ultrassonografia (US) abdominal, 13 a 67%; tomografia computadorizada (TC), 44 a 74%; e ressonância magnética (RM), 56 a 90% (Quadro 70.10).[79-81] Resultados melhores foram relatados com a TC de multifase com contraste e cortes finos (sensibilidade de 83 a 94%).[82,83] Também mais recentemente, passou-se a dispor da US com contraste de microbolhas (sensibilidade de 89%)[81,84] e da US endoscópica, a qual tem sido considerada a ferramenta diagnóstica mais precisa, visto que fornece informações sobre os linfonodos adjacentes e dispõe de excelente capacidade para detecção de lesões da cabeça e do corpo do pâncreas, com sensibilidade de até 95% e 98%, respectivamente.[81,85,86] Permite também realizar biopsia ou punção aspirativa por agulha fina do tumor.[81,87] Suas principais limitações incluem ser operador-dependente, invasiva e frequentemente mostrar-se incapaz de detectar tumores na cauda do pâncreas (sensibilidade em torno de 50%) (Figura 70.7).[80,81,85]Uma acurácia diagnóstica maior (de até 100%) para os insulinomas é obtida, quando se combina a US endoscópica com a TC multifase ou, preferencialmente, a RM.[80,81,85,88]

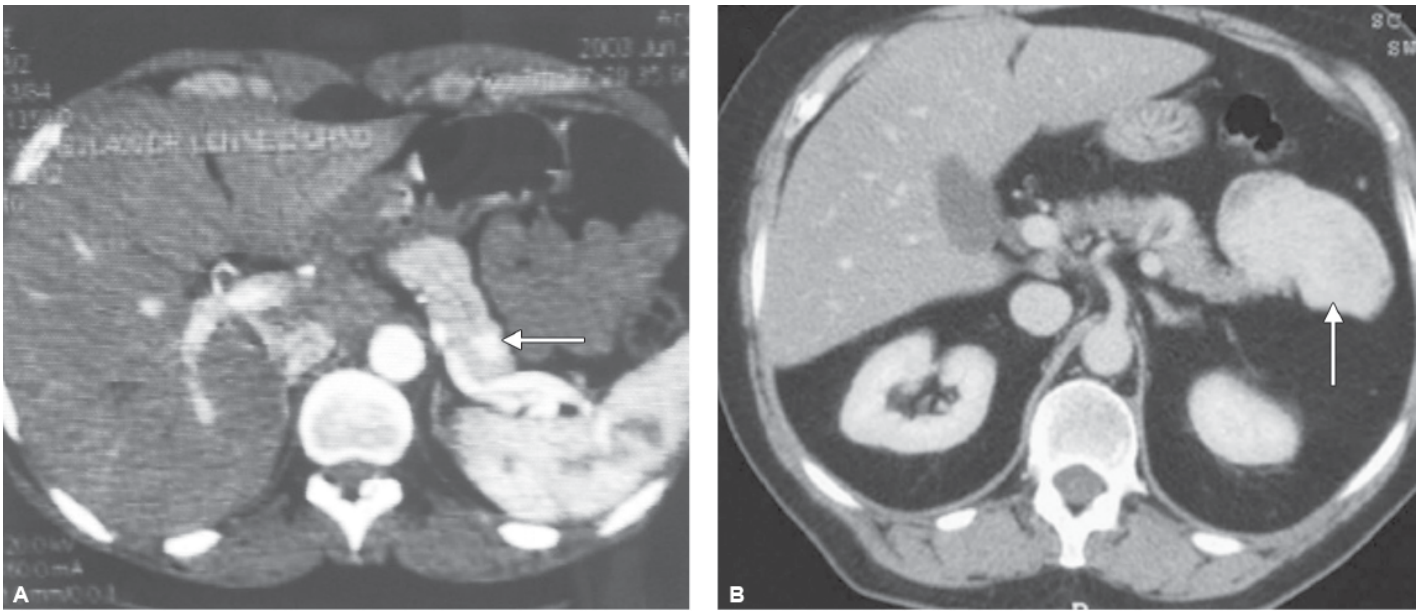


Figura 70.6 Insulinomas de 1 cm no corpo do pâncreas (**A**) e 7 cm na cauda (**B**) (*setas*). A sensibilidade da tomografia computadorizada varia de 17 a 80% na detecção dos insulinomas.

Os NET pancreáticos contêm receptores para a somatostatina, sobretudo o tipo 2 (SSTR2). No entanto, eles têm baixa expressão nos insulinomas benignos.[81] Por isso, a sensibilidade da cintilografia com pentetreotide (conjugado do ácido dietilenotriaminopentacético [DTPA]) e o octreotide) marcada com índio-111 (^{111}In) ou tecnécio-99 (^{99}Tc) (OctreoScan®) é baixa para esses tumores (50 a 75%).[80,81] Ultimamente esse exame vem sendo substituído pela tomografia com emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada (PET/CT) usando outros análogos da somatostatina (DOTATOC/DOTATATE/DOTANOC) marcados com gálio-68 (^{68}Ga). Este exame tem como vantagens menores radiação e duração, melhor resolução espacial e anatômica, bem como capacidade superior de detectar lesões, sobretudo as diminutas, devido à maior afinidade do DOTATATE com o receptor de somatostatina, em relação ao octreotide.[81] Na maioria dos estudos, sua sensibilidade ainda se mostrou insatisfatória (61 a 87%).[81] No entanto, em estudo recente, o ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT propiciou a localização de 9 dentre 10 insulinomas.[89]

Quadro 70.10 Procedimentos para localização de insulinomas.

Procedimento	Sensibilidade (%)
Tomografia computadorizada abdominal	44 a 74
US abdominal	13 a 67
US pancreática endoscópica	70 a 100
US abdominal com contraste de microbolhas	89
Ressonância magnética abdominal	56 a 90
Cintilografia com ^{111}In-pentetreotide	50 a 75
US pancreática transoperatória	91
Palpação pancreática transoperatória	75 a 90
68Ga-DOTATATE-PET/CT	61 a 87
68Ga-DOTA-exendina-4-PET/CT	94 a 98
18F-DOPA-PET/CT	50 a 73
Estímulo seletivo arterial com cálcio e coleta venosa hepática	77 a 100

US: ultrassonografia; PET/CT: combinação da tomografia por emissão de prótons e tomografia computadorizada. Adaptado de Christ et al., 2020;[80] Maggio et al., 2020.[81]

Insulinomas têm baixa taxa de proliferação e, consequentemente, a ^{18}F-fluorodeoxiglicose (^{18}F-FDG)-PET/CT não é útil.[80,81] Já a PET/CT com fluoreto-18-L-di-hidroxifenilalanina (^{18}F-DOPA) parece ser o melhor procedimento para detecção de insulinomas malignos.[88] Também seria útil na distinção entre insulinoma e nesidioblastose.[5,90] Além disso, entre 10 casos de insulinomas, teve sensibilidade de 90%, contra 40% com a RM e 30% com a TC, na localização do tumor pancreático.[90]

Outro alvo diagnóstico é o receptor de GLP-1 (GLP1-R), presente em mais de 90% dos casos de insulinomas.[80] A exendina-4, um análogo estável do GLP-1, pode ser marcada com diferentes radioisótopos e tem sido usada também como novo método diagnóstico. Nos estudos iniciais,

foi observado melhor desempenho de ^{68}Ga-DOTA-exendina-4-PET/CT em comparação com a cintilografia com ^{111}In-DOTA-exendina-4, a TC e a RM (sensibilidade de até 97%).[80,90]

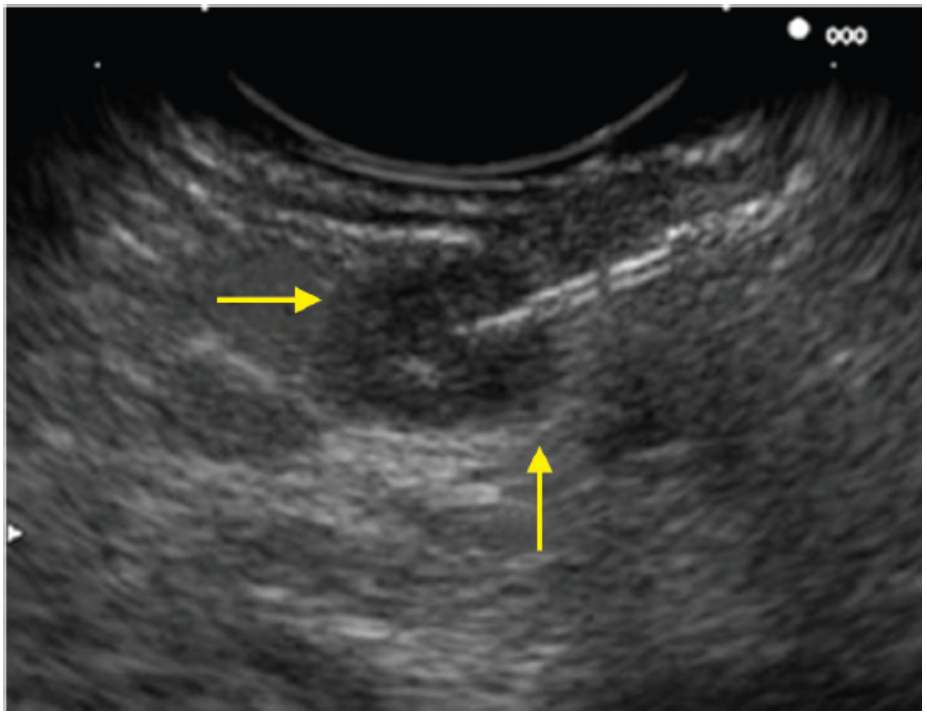


Figura 70.7 Insulinoma visualizado por ultrassonografia endoscópica (*setas*).

Nos casos não diagnosticados pelos exames de imagem pré-operatórios, pode-se submeter o paciente ao teste de Imamura-Doppman ou, preferencialmente, encaminhá-lo à cirurgia e tentar identificar o tumor por meio da US transoperatória (USTO), em combinação com palpação pancreática bidigital feita pelo cirurgião.[19] A USTO mostra a localização de 75 a 100% dos insulinomas.[19] À palpação do pâncreas durante a cirurgia, consegue-se identificar 42 a 95% dos tumores.[19,78] A combinação da palpação com a USTO pode propiciar uma sensibilidade próxima de 100%, na experiência de alguns cirurgiões.[19,22] Outros estudos mostraram que aproximadamente 40% de todos os insulinomas não são localizados no pré-operatório, e 3 a 10% permanecem ocultos mesmo após a palpação e a US intraoperatórias.[19,78,80]

O estímulo seletivo arterial com cálcio e a coleta venosa hepática (EACV), também conhecido como teste de *teste de Imamura-Doppman*, é um procedimento invasivo que consiste em uma angiografia pancreática em que o gliconato de cálcio (0,25 a 1 mg/kg), que atua como secretagogo de insulina, é injetado nas artérias gastroduodenais, esplênicas e mesentérica superior.[91,92] Amostras de sangue são coletadas na veia hepática para dosagem de insulina em diferentes momentos: antes e 30, 60 e 90 minutos após infusão.[91] O racional fisiopatológico consiste na observação de que o cálcio estimula a liberação de insulina em células beta hiperfuncionantes, mas não em células beta normais. O teste é positivo, quando há aumento de pelo menos duas vezes na insulina hepática basal.[93] O sítio da injeção que provoca uma resposta positiva indica a localização anatômica do tumor no pâncreas, de acordo o território arterial correspondente (Quadro 70.11).[91-93]

A sensibilidade do EACV em diversos estudos variou de 77 a 100%.[80] Uma metanálise recente de 10 estudos, envolvendo 337 pacientes, revelou sensibilidade de 93% e especificidade de 86%.[94] No entanto, devido ao seu alto custo, invasividade e possíveis complicações, ele tem sido reservado para os casos de doença persistente ou recidivante após a cirurgia, quando os exames de imagem forem negativos ou inconclusivos.[2,78] O teste pode também ser utilizado para diferenciar insulinoma de nesidioblastose. Um aumento de 19 vezes no valor de insulina em relação ao basal tem 99% de especificidade para o diagnóstico de insulinoma.[95] Finalmente, o exame pode ser útil em pacientes com mais de um tumor pancreático (Figura 70.8).[65,71]

TRATAMENTO

O tratamento da hipoglicemia tem como objetivo controlar a quantidade de glicose no sangue, aliviar os sintomas clínicos e tratar a doença de base, evitando, assim, a ocorrência de novas crises. Dependendo da etiologia, consiste em suspensão do fármaco indutor da hipoglicemia, mudanças alimentares e tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico.[71,72]

Quadro 70.11 Artérias pancreáticas e sua localização pancreática correspondente.

Artéria	Região do pâncreas
Mesentérica superior	Cabeça
Gastroduodenal	Processo uncinado
Esplênica proximal, porção proximal	Corpo
Esplênica proximal, porção distal	Cauda

Insulinoma

■ *Cirurgia*

A cirurgia é o tratamento escolhido para os insulinomas e possibilita cura de 77 a 100% dos casos.[15,72] Enucleação do tumor, quando exequível, é a técnica de escolha. Pancreatectomia mais extensa é indicada, se houver múltiplos adenomas ou microadenomatose. A duodenopancreatectomia (*cirurgia de Whipple*) pode ser necessária para pacientes com tumores da cabeça do pâncreas. Quando as lesões não são aparentes, mesmo com a US intraoperatória, uma ressecção sequencial, que começa pela cauda do pâncreas, é a conduta adotada por muitos cirurgiões. Em alguns serviços no exterior, a dosagem de insulina transoperatória, por meio de um ensaio rápido, é realizada para avaliação da resposta cirúrgica, com sensibilidade de 84 a 100% e acurácia de 84 a 89%. O esperado é que, em 20 minutos da ressecção tumoral bem-sucedida, os níveis de insulina se normalizem, e a relação insulina/glicose seja ≤ 0,4.[15] A pancreatectomia total não é recomendável e, em vários centros, utiliza-se a via laparoscópica para ressecção de insulinomas.[96]

Durante a cirurgia, todo o pâncreas deve ser palpado e mobilizado. Isso se deve ao fato de que até 20% dos pacientes com hiperinsulinemia têm tumores múltiplos ou nesidioblastose.[97]Em uma série da Mayo Clinic,[72] 87% dos pacientes obtiveram cura após a primeira cirurgia. O percentual de recidiva cumulativa pós-cirúrgica foi de 5% com 10 anos, e 7% com 20 anos, nos casos esporádicos. Em pacientes com MEN-1, esses percentuais foram de 21%. Ocorreram recidivas em até 18 anos após o procedimento.[72]

■ *Tratamento medicamentoso*

A farmacoterapia habitualmente é indicada para os pacientes que recusem a cirurgia ou apresentem contraindicação, ou, ainda, para aqueles que não respondem adequadamente à cirurgia (localização tumoral malsucedida ou metástases).[98] As opções estão descritas a seguir.

Diazóxido. Considerado o medicamento de escolha, mas não é comercializado em nosso país. A dose inicial recomendada é de 300 a 400 mg/dia por via oral (VO), em 2 a 3 tomadas, até um máximo de 1.200 mg/dia. Inibe a secreção de insulina (por estímulo dos receptores alfa-adrenérgicos na célula beta) e tem efeito hiperglicemiante por aumentar a glicogenólise (mediante a inibição da adenosina monofosfato cíclica).[81,98] A taxa de sucesso no controle dos sintomas é de 50 a 60%.[81] Os efeitos colaterais do fármaco (sobretudo intolerância gástrica, retenção hídrica, edema e hirsutismo) limitam seu uso prolongado.[98]

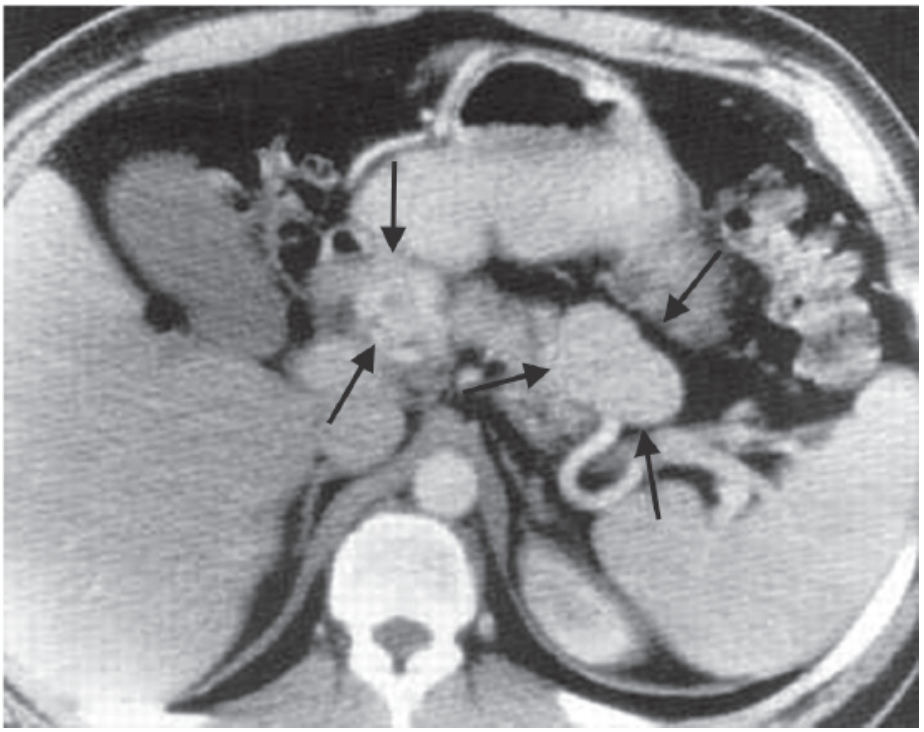


Figura 70.8 Tomografia computadorizada mostrando tumores pancreáticos duplos, na cabeça (insulinoma) e na cauda (não funcionante) (*setas*).

Hidroclorotiazida. Na dose de 12,5 a 25 mg/dia, pode ser adicionada ao diazóxido, com o qual tem sinergismo, por sua ação hiperglicemiante. Previne, também, a retenção hídrica induzida pelo diazóxido.[71,98]

Antagonistas dos canais de cálcio. Existem alguns relatos de tratamento bem-sucedido com nifedipino, verapamil ou diltiazem.[99-102]

Análogos da somatostatina (AS). Os compostos de primeira geração, octreotide LAR (30 mg por via intramuscular a cada 28 dias) e lanreotide autogel (120 mg por via subcutânea a cada 28 dias), podem ser usados como segunda linha para controle dos sintomas, em caso de falha dos fármacos mencionados ou, como primeira linha, para insulinomas malignos por causa de seu efeito antiproliferativo.[81,100,103,104] Os AS suprimem a secreção de insulina e glucagon ao ativarem o SSTR2. Como os insulinomas benignos têm uma baixa expressão de SSTR2, pode ocorrer efeito paradoxal (hipoglicemia) por supressão do glucagon. Já os tumores malignos têm alta expressão do SSTR2, cuja ativação pode causar hiperglicemia.[81,97] De um modo geral, o controle dos sintomas é observado em 35 a 50% dos casos, mas a eficácia dos AS é limitada pelo desenvolvimento de taquifilaxia.[81,100] A efetividade do tratamento é maior nos casos de tumores visualizados ao OctreoScan®.[98] Em um caso de insulinoma metastático, foi relatado o sucesso da combinação de octreotide LAR e verapamil.[105] A associação bem-sucedida de lanreotide autogel e cabergolina no tratamento de insulinomas associados à MEN-1 também foi relatada.[106]

Pasireotide, AS de segunda geração, possui uma afinidade 30 a 40 vezes maior para SSTR1 e SSTR5 do que octreotide. Seu principal efeito colateral é a hiperglicemia, decorrente de inibição da secreção de insulina e IGF-1. Ele pode ser útil no tratamento de insulinomas não responsivos

ao octreotide LAR ou ao lanreotide (p. ex., tumores com baixa expressão de SSTR e expressão predominante de SSTR5).[81,100,107]

Outras medicações. Recentemente, *everolimo* (Afinitor®), um inibidor da via de sinalização denominada alvo mamífero da rapamicina (mTOR, do inglês *mammalian target of rapamycin*), e *sunitinibe* (Sutent®), um inibidor da tirosinoquinase, foram introduzidos como terapias-alvo para pacientes com insulinomas metastáticos.[81,100] Devido a sua capacidade em induzir hiperglicemia, o everolimo alivia os sintomas em 2 semanas, mesmo na ausência de regressão da massa tumoral.[108]

Terapia com radionuclídeos de receptores de peptídeos (PRRT). Em três séries de casos, observou-se que a PRRT controla a hipoglicemia em pacientes com insulinomas metastáticos.[109-111] Em outro estudo, o ^{177}Lu-DOTATATE mostrou-se efetivo em dois terços dos pacientes com insulinomas malignos.[112]

Quimioterapia. A estreptozotocina (STZ) foi usada isoladamente ou em combinação com 5-fluorouracil (5-FU) ou doxorrubicina: a combinação de STZ e 5-FU foi superior à STZ na taxa de resposta global em um estudo de 84 pacientes com carcinoma de ilhotas recorrente ou metastático, incluindo 15 insulinomas.[113] Temozolomida, isoladamente ou em combinação com capecitabina, propiciou bons resultados no controle da doença, com taxa de sobrevivência em 2 anos de 92%.[81,114] Para tumores pobremente diferenciados, a combinação de etoposídeo e cisplatina é recomendada.[81]

Outras condutas. A infusão contínua de glucagon ou glicose pode, também, ser útil.[71,98]Embolização seletiva da artéria hepática pode ser uma medida paliativa em casos de metástases hepáticas.[115] Em alguns centros, a ablação do tumor com etanol guiada por US tem sido utilizada em casos selecionados.[116]

Tumores de células não ilhotas

Conforme o padrão histológico do tumor, pode-se optar por cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia. Melhora da hipoglicemia, algumas vezes, é obtida após a administração de GH ou glicocorticoides. Estes últimos podem reduzir os níveis de IGF-2.[2,31,32]

Deficiências hormonais

Em pacientes com insuficiência adrenal, a reposição do glicocorticoide corrige a hipoglicemia, que, em casos muito raros, é indicação para a terapia com GH recombinante humano.

Hipoglicemia autoimune

Remissões da hipoglicemia autoimune foram descritas com a terapia imunossupressora, como os glicocorticoides, mas não há estudos controlados que mostrem a real eficácia desse tratamento.[43] Plasmaférese pode ser útil em alguns casos; no entanto, os benefícios geralmente são transitórios.[117]

Nesidioblastose

O tratamento inicial da nesidioblastose deve ser medicamentoso, com a utilização de diazóxido ou antagonistas dos canais de cálcio. Na maioria dos casos, há melhora clínica espontânea em 10 a 15 anos, como parte da evolução da doença. Quando a cirurgia for necessária, a forma focal pode ser diagnosticada por intermédio de cateterismo venoso e tratada com pancreatectomia distal (70 a 95%). Esta última com frequência é útil no controle da hipoglicemia e raramente resulta em diabetes.[71,118] A forma difusa é muito mais difícil de tratar.

Síndrome da hipoglicemia pancreatógena não insulinoma

O tratamento mais recomendado para a NIPHS é a cirurgia, e pancreatectomia parcial pode reverter as hipoglicemias mesmo em pacientes cuja doença pareça envolver todo o pâncreas. A extensão da cirurgia é determinada pelos resultados do teste com injeção arterial seletiva de cálcio.[3,21]

Hipoglicemias reativas ou pós-prandiais

O tratamento inicial da hipoglicemia reativa consiste em um plano dietético que inclua baixa ingestão de carboidratos (sobretudo açúcares simples) e alto consumo de proteína, com refeições menores e mais frequentes. *Substâncias anticolinérgicas* são eficazes em pacientes com hipoglicemia reativa idiopática, mas podem causar efeitos colaterais indesejáveis (boca seca, constipação intestinal, sedação, retenção urinária etc.). *Propranolol* reduz os sintomas (exceto sudorese excessiva) em pacientes com hipoglicemia pós-gastrectomia. Relatou-se também melhora dos sintomas com o uso de acarbose ou metformina.[2,12,22]

O manejo da hipoglicemia pós-DGYR requer intervenção nutricional, farmacológica e, eventualmente, cirúrgica. Deve-se inicialmente tentar pequenas refeições frequentes, com carboidratos complexos e baixos índices glicêmicos. Se necessário, usar bloqueadores dos canais de cálcio, acarbose, diazóxido ou análogos da somatostatina. Para os casos refratários, é preciso considerar o tratamento cirúrgico, em que se deve incluir a realização de um procedimento bariátrico restritivo, com ou sem reconstituição da continuidade gastrintestinal. Ressecção pancreática parcial ou total deve ser evitada.[119]

Resumo

Hipoglicemia (glicemia < 55 mg/dℓ) é incomum em pessoas sem diabetes melito. Seu diagnóstico é confirmado pela tríade de Whipple (baixa concentração de glicose plasmática, sinais e sintomas consistentes com hipoglicemia e resolução dos mesmos após a administração de glicose por via oral ou intravenosa). Medicamentos são, de longe, a causa mais comum de hipoglicemia. Outras possíveis causas são ingestão excessiva de álcool, distúrbios hormonais (p. ex., insuficiência adrenal e deficiência de hormônio do crescimento), hiperinsulinismo endógeno (insulinoma e nesidioblastose), sepse, insuficiência hepática e renal, bem como os raros tumores de células não beta e as hipoglicemias autoimunes, entre outras. Hipoglicemia pós-prandial tem sido relatada, com frequência crescente, em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Hipoglicemia factícia resulta do uso acidental ou sub-reptício de insulina ou secretagogos de insulina. O diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno é reforçado pela detecção, após o teste de jejum prolongado, de insulina ≥ 3 μU/mℓ, peptídeo C ≥ 0,2 nmol/ℓ, proinsulina ≥ 5 pmol/ℓ, beta-hidroxibutirato ≤ 2,7 mmol/ℓ e níveis séricos indetectáveis de secretagogos de insulinas (sulfonilureias e glinidas). Nesta situação, exames de imagem devem ser realizados, com sensibilidade de até 85% para ressonância magnética, 70 a 80% para tomografia computadorizada, 60 a 90%

para a ultrassonografia pancreática endoscópica, 50 a 60% para cintilografia com pentetreotide e 13 a 67% para ultrassonografia transabdominal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maggio I, Mollica V, Brighi N et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. J Endocrinol Invest. 2020; 43:139-48.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:709-28.
3. Cryer PE. Hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS et al. (Eds.). Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. pp. 1552-80.
4. Cryer PE. The prevention and correction of hypoglycemia. In: Jefferson LS, Cherrington AD (Eds.). Handbook of physiology. Section 7: The endocrine system. Volume II: the endocrine pancreas and regulation of metabolism. New York: Oxford University Press; 2001. pp. 1057-92.
5. Desimone ME, Weinstock RS. Non-diabetic hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.) Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2017.
6. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. J Investig Med. 2004; 52:375-8.
7. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure and brain death. J Clin Invest. 2007; 117:868-70.
8. Karam JH, Masharani U. Hypoglycemic disorders. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds.). Basic and clinical endocrinology. 7th ed. Stamford: McGraw-Hill Companies; 2004. pp. 747-65.
9. Amiel SA. Counterregulation to hypoglycaemia: physiology. Ann Endocrinol. 2004; 65:85-7.
10. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1991; 260:E67-74.
11. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. Diabetologia. 1994; 37:797-807.
12. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006; 35:753-66.
13. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT et al. Clinical review: drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:741-5.
14. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. Pancreas. 2014; 43:675-86.
15. Chiruvella A, Kooby DA. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. Surg Oncol Clin N Am. 2016; 25:401-21.
16. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. Eur J Endocrinol. 2014; 170:R147-57.
17. Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Horm Metab Res. 2014; 46:157-70.
18. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC et al. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc. 1991;66:711-9.
19. Boukhman MP, Karam JM, Shaver J et al. Localization of insulinomas. Arch Surg. 1999; 134:818-22.
20. Nagai T, Imamura M, Takai Y et al. Insulinoma accompanied by diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2003; 60:19-23.
21. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. Surgery. 2000; 128:937-44; discussion on 944-5.
22. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 28:519-32.
23. Jabri AL, Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: review of the literature. Eur J Intern Med. 2004; 15:407-10.
24. Bright E, Garcea G, Ong SL et al. An unusual case of concurrent insulinoma and nesidioblastosis. JOP. 2008; 9:649-53.
25. Batra CM, Saluja SS, Bajaj R et al. Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. J Assoc Physicians India. 2011; 59:256-8.
26. Service GJ, Thompson GB, Service FJ et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. N Engl J Med. 2005; 353:249-54.
27. Z'graggen K, Guweidhi A, Steffen R et al. Severe recurrent hypoglycemia after gastric bypass surgery. Obes Surg. 2008; 18:981-8.
28. Meier JJ, Butler AE, Galasso R et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased betacell turnover. Diabetes Care. 2006; 29:1554-9.
29. McLaughlin T, Peck M, Holst J et al. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1851-5.
30. Zagury L, Moreira RO, Guedes EP et al. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. Obes Surg. 2004; 14:120-3.
31. McLean A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. Cancer Imaging. 2004; 4:84-91.
32. Groot JWB, Rikhof B, van Doom J et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycemia: a review of the literature including two new cases. Endocrin Relat Cancer. 2007; 14:979-93.
33. Okabe R, Sonobe M, Bando T et al. Large solitary fibrous tumor with overexpression of insulin-like growth factor-2. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010; 11:688-90.
34. Nauck MA, Reinecke M, Perren A et al. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1600-5.
35. Todd JF, Stanley SA, Roufosse CA et al. A tumour that secretes glucagon-like peptide-1 and somatostatin in a patient with reactive hypoglycaemia and diabetes. Lancet. 2003; 361:228-30.
36. Roberts RE, Zhao M, Whitelaw BC et al. GLP-1 and glucagon secretion from a pancreatic neuroendocrine tumor causing diabetes and hyperinsulinemic hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3039-45.
37. Sugiyama T, NakanishiM, Hoshimoto K et al. Severely fluctuating blood glucose levels associated with a somatostatin-producing ovarian neuroendocrine tumor. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3845-50.
38. Wright J, Abolfathi A, Penman E et al. Pancreatic somatostatinoma presenting with hypoglycaemia. Clin Endocrinol (Oxf). 1980; 12:603-8.
39. Cao XP, Liu YY, Xiao HP et al. Pancreatic somatostatinoma characterized by extreme hypoglycemia. Chin Med J. 2009; 122:1709-12.
40. He X, Wang J, Wu X et al. Pancreatic somatostatinoma manifested as severe hypoglycemia. J Gastroint Liver Dis. 2009; 18:221-4.
41. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE et al. Hypoglycemia due to an insulin-secreting small-cell carcinoma of the cervix. N Engl J Med. 1999; 341:733-6.
42. Uysal M, Temiz S, Gul N et al. Hypoglycemia due to ectopic release of insulin from a paraganglioma. Horm Res. 2007; 67:292-5.
43. Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. Ann Transl Med. 2018; 6:335.
44. Marks V, Teale JD. Hypoglycemia: factitious and felonious. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28:579-601.
45. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. Medicine (Baltimore). 2009; 88:141-53.
46. Ismail AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. Clin Chem Lab Med. 2016; 54:1715-24. [Epub ahead of print].
47. Nasu T, Suzuki R, Okamoto Y et al. Late postprandial hypoglycemia due to bioactive insulin dissociation from autoantibody leading to unconsciousness in a patient with insulin autoimmune syndrome. Intern Med. 2011; 50:339-43.
48. Ma WY, Won JG, Tang KT et al. Severe hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome. J Chin Med Assoc. 2005; 68:82-6.
49. Lee P, Chrysostomou A, Tress B et al. Lymphocytic hypophysitis: a rare cause of hypoglycaemia in a man with type 2 diabetes mellitus. Intern Med J. 2005; 35:254-7.

50. Pia A, Piovesan A, Tassone F. A rare case of adulthood-onset growth hormone deficiency presenting as sporadic, symptomatic hypoglycemia. J Endocrinol Invest. 2004; 27:1060-4.
51. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. Postgrad Med J. 2000; 76:230-2.
52. Frankton S, Baithun S, Husain E et al. Phaeochromocytoma crisis presenting with profound hypoglycaemia and subsequent hypertension. Hormones (Athens). 2009; 8:65-70.
53. Habra MA, Núñez R, Chuang H et al. Fatal hypoglycemia in malignant pheochromocytoma: direct glucose consumption as suggested by (18)F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging. Endocrine. 2010; 37:209-12.
54. Alilou M, Gaamouche K, El Moussaoui R et al. Hypoglycaemia after surgery on phaeochromocytoma. Ann Fr Anesth Reanim. 2003; 22:481-3.
55. Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H et al. Drug-induced hypoglycaemia: an update. Drug Saf. 2011; 34:21-45.
56. Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG et al. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. Arch Physiol Biochem. 2008; 114:3-10.
57. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2004; 64:1339-58.
58. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38:140-9.
59. Khovidhunkit W, Sunthornyothin S. Hypoglycemia, hyperglycemia, and gatifloxacin. Ann Intern Med. 2004; 141:969.
60. Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. Pharmacotherapy. 2004; 24:1807-12.
61. Assan R, Perronne C, Assan D et al. Pentamidine-induced derangements of glucose metabolism. Diabetes Care. 1995; 18:47-55.
62. White NJ, Miller KD, Marsh K et al. Hypoglycaemia in African children with severe malaria. Lancet. 1987; 1:708-11.
63. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. Diabetes Metab. 2000; 26:337-51.
64. Palardy J, Havrankova J, Lepage R et al. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. N Engl J Med. 1989; 321:1421-5.
65. Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med. 1995; 332:1144-52.
66. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. Eur J Intern Med. 2014; 25:415-21.
67. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1069-73.
68. Ma H, Zhang XP, Zhang Y et al. Pancreatic insulinoma misdiagnosed as epilepsy for eight years: a case report and literature review. Intern Med. 2015; 54:1519-22.
69. Felício JS, Martins CP, Semer M et al. Endogenous hyperinsulinism: review and follow-up of 24 cases. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012; 56:83-95.
70. Vilar L, Albuquerque JA, Lyra R et al. Clinical, biochemical and imaging features of 20 cases of insulinomas. Arch Endocrinol Metab. 2016; 59(Suppl 2):S25.
71. Natt N, Service FJ. The highway to insulinoma: road sign and hazards. Endocrinologist. 1997; 7:89-96.
72. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC et al. Functioning insulinoma: incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc. 1991; 66:711-9.
73. Atkin M, Meeking D, Medbak S. A case of insulinoma presenting with low serum insulin levels. Endocrine Abstracts. 2008; 15:P44.
74. Guettier JM, Lungu A, Goodling A et al. The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4752-8.
75. Soh AW, Kek PC. Insulinoma in a patient with normal results from prolonged fast and glucagon-induced hypoglycemia. Endocr Pract. 2010; 16:838-41.
76. Service FJ, O'Brien PC, Kao PC et al. C-peptide suppression test: effects of gender, age and body mass index: implications for the diagnosis of insulinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74:204-10.
77. Pasieka JL, McLeod MK, Thompson NW et al. Surgical approach to insulinomas: assessing the need for preoperative localization. Arch Surg. 1992; 127:442-7.
78. Karavias D, Habeos I, Maroulis I et al. Giant malignant insulinoma. Ann Surg Treat Res. 2015; 88:289-93.
79. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T et al. Diagnosis and management of insulinoma. World J Gastroenterol. 2013; 19:829-37.
80. Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. Endocr Relat Cancer. 2020; 27:R79-92.
81. Maggio I, Mollica V, Brighi N et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. J Endocrinol Invest. 2020; 43:139-48.
82. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. Am J Roentgenol. 2003; 181:775-80.
83. Gouya H, Vignaux O, Augui J et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. Am J Roentgenol. 2003; 181:987-92.
84. An L, Li W, Yao KC et al. Assessment of contrast enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. Eur J Radiol. 2011; 80:675-80.
85. McLean A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. Cancer Imaging. 2004; 4:84-9.
86. Wang H, Ba Y, Xing Q et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound for insulinoma localization: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018; 13:e0206099.
87. Kann PH, Moll R, Bartsch D et al. Endoscopic ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNA) in insulinomas: indications and clinical relevance in a single investigator cohort of 47 patients. Endocrine. 2017; 56:158-63.
88. Burghardt L, Meier JJ, Uhl W et al. Importance of localization of insulinomas: a systematic analysis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2019; 26:383-92.
89. Nockel P, Babic B, Millo C et al. Localization of insulinoma using 68 Ga-DOTATATE PET/CT scan. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:195-9.
90. Kauhanen S, Seppanen M, Minn H et al. Fluorine-18-L-dihydroxy-phenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or betacell hyperplasia in adult patients. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1237-44.
91. Guettier JM, Kam A, Chang R et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1074-80.
92. Doppman JL. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. Ann Intern Med. 1995; 123:269-73.
93. Tseng LM, Chen JY, Won JG et al. The role of intraarterial calcium stimulation test with hepatic venous sampling (IACS) in the management of occult insulinomas. Ann Surg Oncol. 2007; 4:2121-7.
94. Wang H, Ba Y, Xing Q et al. Diagnostic value of ASVS for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019; 14:e0224928.
95. Thompson SM, Vella A, Thompson GB et al. Selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling differentiates insulinoma from nesidioblastosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:4189-97.
96. Hu M, Zhao G, Luo Y et al. Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases. Surg Endosc. 2011; 25:3831-7.
97. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. Surg Clin North Am. 2004; 84:775-85.
98. Chan JA, Kulke MH. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors: current and future therapy. Surg Oncol Clin N Am. 2016; 25:423-37.
99. Eichmann D, Hufnagel M, Quick P et al. Treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia with nifedipine. Eur J Pediatr. 1999; 158:204-6.
100. Matej A, Bujwid H, Wroński J. Glycemic control in patients with insulinoma. Hormones. 2016; 15:489-99.
101. Diaz AG, Lucas S, Ferraina P et al. Clinical experience in 37 cases of insulinoma. Medicina (B Aires). 2006; 66:499-504.
102. Imanaka S, Matsuda S, Ito K et al. Medical treatment for inoperable insulinoma: clinical usefulness of diphenylhydantoin and diltiazem. Jpn J Clin Oncol. 1986; 16:65-71.
103. Usukura M, Yoneda T, Oda N et al. Medical treatment of benign insulinoma using octreotide LAR: a case report. Endocr J. 2007; 54:95-101.
104. Romeo S, Milione M, Gatti A et al. Complete clinical remission and disappearance of liver metastases after treatment with somatostatin analogue in a 40-year-old woman with a malignant insulinoma positive for somatostatin receptors type 2. Horm Res. 2006; 65:120-5.
105. Stehouwer CD, Lems WF, Fischer HR et al. Malignant insulinoma: is combined treatment with verapamil and the long-acting somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) more effective than single therapy with either drug? Neth J Med. 1989; 35:86-94.

106. Marciello F, Di Somma C, Del Prete M et al. Combined biological therapy with lanreotide autogel and cabergoline in the treatment of MEN-1-related insulinomas. Endocrine. 2014; 46:678-81.
107. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E et al. Pasireotide for malignant insulinoma. Hormones. 2016; 15:271-6.
108. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. Eur J Endocrinol. 2013; 168:665-74.
109. Brown E, Watkin D, Evans J et al. Multidisciplinary management of refractory insulinomas. Clin Endocrinol. 2017; 88:1-10.
110. Ong GS, Henley DE, Hurley D et al. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. Eur J Endocrinol. 2010; 162:1001-8.
111. Magalhães D, Sampaio IL, Ferreira G et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTA-TATE as a promising treatment of malignant insulinoma: a series of case reports and literature review. J Endocrinol Investig. 2019; 42:249-60.
112. Zandee WT, Brabander T, Blaz˘evic A. Symptomatic and radiological response to 177 Lu-DOTATATE for the treatment of functioning pancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:1336-44.
113. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1980; 303:1189-94.
114. Koumarianou A, Kaltsas G, Kulke MH et al. Temozolomide in advanced neuroendocrine neoplasms: pharmacological and clinical aspects. Neuroendocrinology. 2015; 101:274-88.
115. Civera Andrés M, Real Collado JT, Martínez Usó I et al. Selective therapeutic embolization in malignant insulinoma. Rev Clin Esp. 2000; 200:548-50.
116. Vleggaar FP, Bij de Vaate EA, Valk GD et al. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a symptomatic sporadic insulinoma. Endoscopy. 2011; 43(Suppl 2 UCTN):E328-9.
117. Yaturu S, DePrisco C, Lurie A. Severe autoimmune hypoglycemia with insulin antibodies necessitating plasmapheresis. Endocr Pract. 2004; 10:49-54.
118. Witteles RM, Straus II FH, Sugg SL et al. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. Arch Surg. 2001; 136:656-63.
119. Cui Y, Elahi D, Andersen DK. Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. J Gastrointest Surg. 2011; 15:1879-88.

Parte 7

Dislipidemia e Obesidade

71 Investigação Diagnóstica das Dislipidemias
72 Hipertrigliceridemia | Por Que e Como Tratar?
73 Tratamento da Hipercolesterolemia
74 Obesidade | Relevância, Avaliação Diagnóstica e Complicações
75 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica | Diagnóstico e Tratamento
76 Tratamento Medicamentoso da Obesidade
77 Dietas | O que o Endocrinologista Precisa Saber?
78 Suplementação Alimentar | Conceitos Fundamentais para o Dia a Dia do Consultório
79 Cirurgia Bariátrica e Metabólica

71

Investigação Diagnóstica das Dislipidemias

Cynthia M. Valerio • Fábio Furtado dos Santos • Felipe Matsuura

INTRODUÇÃO

As dislipidemias são um grupo de distúrbios metabólicos que se caracterizam pelas alterações dos níveis séricos das principais lipoproteínas presentes no plasma. Esses distúrbios podem ocorrer de forma isolada ou envolvendo duas ou mais lipoproteínas. As principais consequências clínicas das dislipidemias são a aterosclerose, devido a concentrações altas de lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein* [LDL]), e a pancreatite aguda, secundária a níveis muito altos de triglicerídeos (TG).[1]

LIPÍDIOS E LIPOPROTEÍNAS

Os principais lipídios do corpo humano são: TG, ácidos graxos, colesterol e fosfolipídios. Eles podem ser encontrados em diversos locais do corpo e desempenhar grande variedade de funções – o transporte e o armazenamento de energia proveniente dos alimentos são realizados pelos ácidos graxos e TG; já o colesterol tem função de substrato para síntese de alguns hormônios, participa da formação de sais biliares e, junto com os fosfolipídios, participa da composição da membrana celular.[1,2]

Por serem moléculas hidrofóbicas, os TG e o colesterol não conseguem circular livremente pelo plasma, sendo necessária a formação de um complexo solúvel chamado lipoproteína. Esse complexo lipoproteico tem formato esférico composto por um núcleo que contém TG e ésteres de colesterol, e uma camada externa constituída por colesterol livre, fosfolipídios e algumas proteínas, chamadas apoproteínas (Figura 71.1).[1,3]

As lipoproteínas são solúveis e circulam pelo plasma, onde se ligam a receptores específicos em determinados tecidos. São classificadas de acordo com sua densidade, a qual, por sua vez, é determinada pela quantidade de TG e apoproteínas. Suas principais características estão listadas no Quadro 71.1.[1,4]

O metabolismo dos lipídios e das lipoproteínas está subdividido em dois ciclos: o exógeno e o endógeno (Figura 71.2).[4]

Ciclo exógeno

A gordura da dieta é absorvida no duodeno e jejuno proximal, onde os TG são hidrolisados pelas lipases pancreáticas em ácidos graxos, monoglicerídeos e diglicerídeos, os quais, após a ação de sais biliares, se transformam em micelas, que são facilmente absorvidas na borda em escova dos enterócitos. Já o colesterol necessita da proteína *Niemann-Pick C1-like 1* (NPC1-L1) – componente de transportador de colesterol intestinal, localizado na membrana apical do enterócito – para promover sua passagem pela membrana da célula intestinal. A NPC1-L1 tornou-se um importante alvo terapêutico no tratamento das hipercolesterolemias. Uma vez inibida, tem o potencial de reduzir a absorção do colesterol intestinal e, consequentemente, reduzir os seus níveis plasmáticos.[1,2,4]

Após serem reesterificados, os ésteres de colesterol e os TG são incorporados ao centro de partículas denominadas quilomícrons (QM). Os QM são grandes moléculas ricas em TG (80 a 90%) que contêm uma proteína estrutural em sua superfície: a apoproteína B48 (Apo-B48). Os QM passam pelos vasos linfáticos intestinais e têm acesso ao sistema

vascular pelo ducto torácico. Posteriormente à sua secreção, acontecem diversas modificações dos QM, que realizam a captação de apoproteínas (Apo-CII, CIII e E) e colesterol após interação com moléculas de lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein* [HDL]).

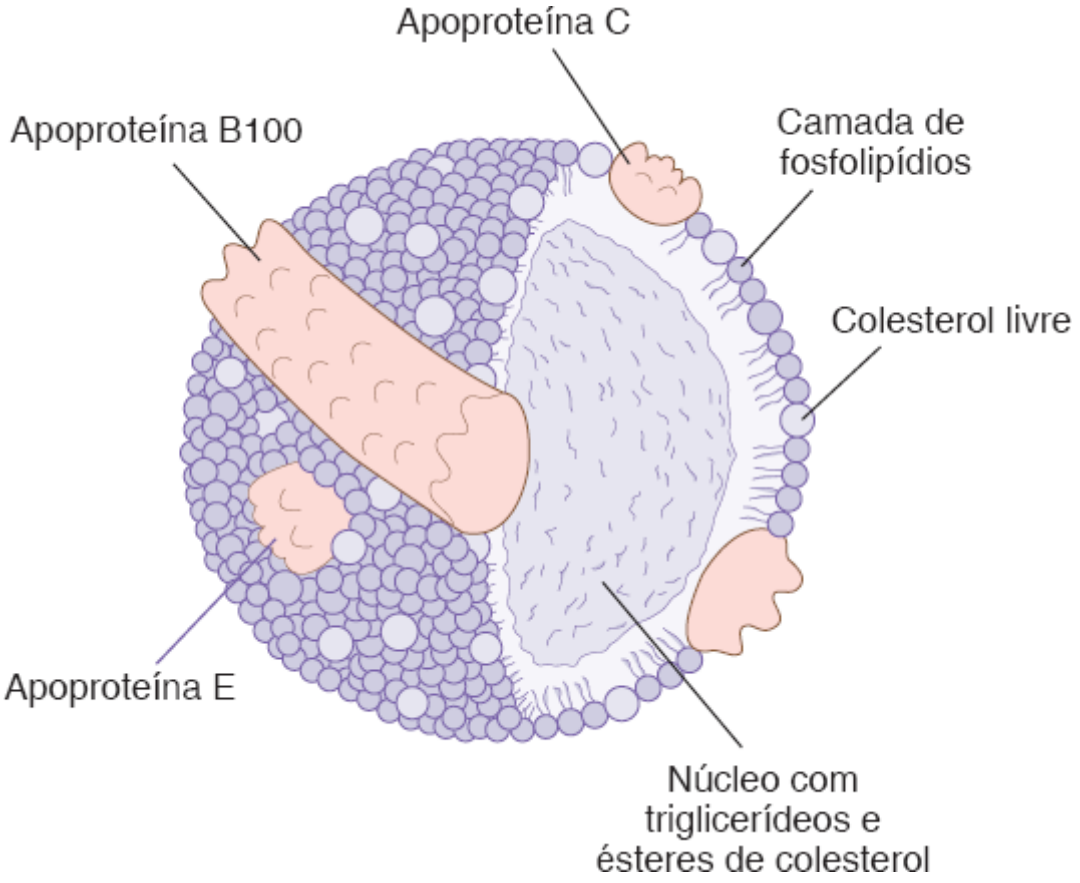


Figura 71.1 Estrutura das lipoproteínas.

Quadro 71.1 Características das principais lipoproteínas.

Lipoproteína	QM	Remanescentes de QM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Principais	85% TG	60% TG 20% Col	55% TG 20% Col	35% TG 25% Col	5% TG 60% Col	5% TG 20% Col
Origem	Intestino	Derivados dos QM	Fígado	Derivados do VLDL	Derivados do IDL	Fígado Intestino Plasma
Apoproteínas	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	B48, E	B100, E, CI, CII, CIII	B100, E	B100	AI, AII, CI, CII, CIII, E
Densidade (g/mℓ)	< 0,95	< 1.006	< 1.006	1.006 a 1.019	1.019 a 1.063	1.063 a 1.210
Diâmetro (nm)	100 a 500	80 a 125	30 a 80	25 a 35	18 a 25	5 a 12

QM: quilomícrons; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; Col: colesterol. Adaptado de Melmed et al., 2016.[1]

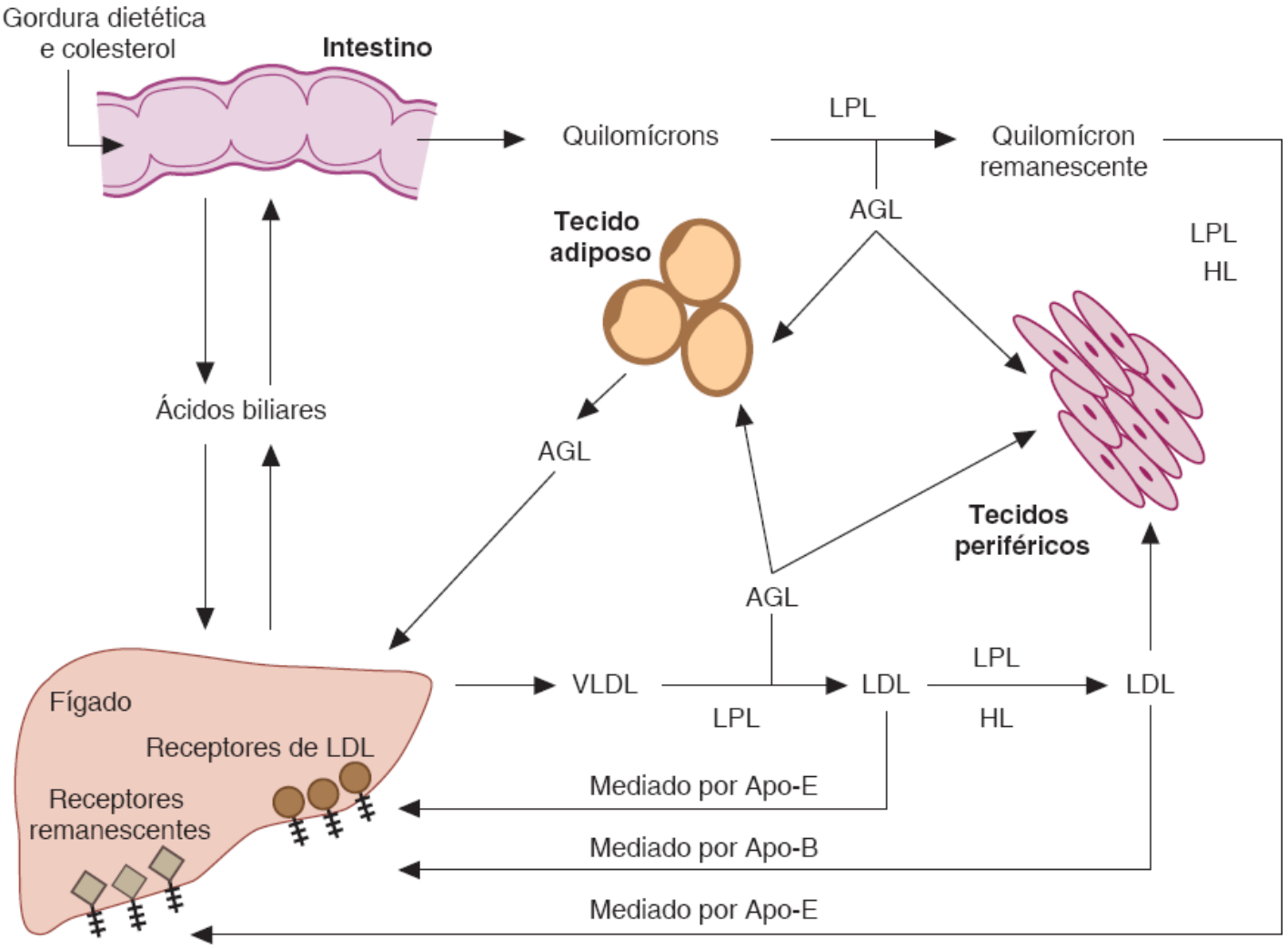


Figura 71.2 Metabolismo endógeno e exógeno dos lipídios e lipoproteínas. AGL: ácidos graxos livres; LPL: lipase lipoproteica; HL: lipase hepática.

Quando incorporam as Apo-CII, os QM sofrem a ação da lipase lipoproteica ou lipoproteína lipase (LPL) – enzima presente no endotélio capilar dos tecidos periféricos, principalmente nos tecidos adiposo e muscular – formando os remanescentes de QM (ver Figura 71.2). Finalmente, os remanescentes são removidos pelo fígado através da interação com receptores específicos. Em condições normais, portanto, os QM só devem ser encontrados no plasma no período pós-prandial, visto que, no ciclo exógeno, as moléculas são completamente hidrolisadas.[1-5]

Ciclo endógeno

O ciclo endógeno envolve o transporte dos lipídios para a periferia e, daí, de volta para o fígado. O tecido hepático sintetiza e secreta a lipoproteína de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein* [VLDL]), que transporta TG para os tecidos periféricos. Sob a ação da LPL endotelial, os TG do núcleo das VLDL são hidrolisados e liberados para as células. Além disso, ocorre a transferência de apoproteínas da superfície para a HDL, o que, juntamente com a depleção de TG, torna essas partículas menos densas, formando os remanescentes da VLDL ou lipoproteína de densidade intermediária (*intermediate density lipoprotein* [IDL]). As IDL, por sua vez, seguem dois caminhos: são removidas pelo fígado (via receptor específico que interage com a Apo-E) ou originam a LDL, principal carreador do colesterol plasmático em jejum, mediante a ação da lipase hepática localizada na superfície sinusoidal dos hepatócitos.

A molécula de LDL-colesterol (LDL-c) entrega o colesterol, sobretudo o éster de colesterol, no fígado e nas células periféricas. Esse mecanismo é facilitado por receptores celulares de alta afinidade que reconhecem tanto a Apo-B100 como a Apo-E (70 a 80% do catabolismo da LDL se dá por receptores da LDL). Tais receptores estão presentes no fígado e nos tecidos periféricos. Após a ligação com seu receptor, a LDL é absorvida pelo hepatócito e forma uma vesícula que se funde com os lisossomos celulares. Os componentes proteicos da LDL são transformados em aminoácidos, e os ésteres de colesterol são hidrolisados pelas enzimas lipases ácidas lisossomais. O colesterol não esterificado resultante desse processo atravessa a membrana lisossomal e se acumula no citoplasma celular, em que suprime a atividade da enzima 3-hidroxi, 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima-chave na síntese intracelular de colesterol no fígado.

Como consequência do acúmulo, ocorre a diminuição da síntese celular de colesterol e a expressão do receptor da LDL (LDLR). A HMG-CoA redutase é, portanto, um importante alvo terapêutico das estatinas, que tem como principal mecanismo de ação a inibição dessa enzima, o que diminui as concentrações intracelulares de colesterol, levando a aumento da expressão dos LDLR e maior absorção do LDL-c.[1,2,4,5]

A molécula de HDL-colesterol (HDL-c) é secretada pelo fígado e pelo intestino na forma de partícula discoide (HDL nascente) e também provém do catabolismo da VLDL e dos QM. As partículas de HDL maiores e mais ricas em lipídios são denominadas HDL_2, e as menores e mais densas, HDL_3. As primeiras são responsáveis pelo transporte reverso do colesterol, processo no qual o colesterol excedente é removido dos tecidos periféricos e retorna ao fígado, o que pode ocorrer diretamente ou por meio da transferência de colesterol esterificado para a VLDL ou IDL, sob a ação da enzima proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Uma vez na HDL, o colesterol sofre a ação da enzima lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), que o esterifica pela transferência de um ácido graxo da molécula de fosfatidilcolina. A segunda via de efluxo do colesterol celular é determinada pela interação entre a Apo-A1 livre ou associada às partículas de HDL e o transportador ABCA-1.[4,5] As funções das principais apoproteínas e receptores de membrana envolvidos no metabolismo das lipoproteínas estão mostradas, respectivamente, nos Quadros 71.2 e 71.3.

Entre as lipoproteínas, destaca-se também a lipoproteína(a) – Lp(a) –, com estrutura básica semelhante à da LDL, da qual difere pela presença da apoproteína(a) ligada à Apo-B100. É sintetizada no fígado e apresenta um alto grau de semelhança com o plasminogênio, o que lhe confere propriedades trombogênicas. A Lp(a) é considerada, por muitos autores, um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC), e seus níveis são determinados primariamente por fatores genéticos, sofrendo pouca influência ambiental.[1,4,5]

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico das dislipidemias baseia-se na anamnese, no exame físico e na dosagem dos lipídios séricos.

Anamnese

Diante de um paciente com dislipidemia, deve-se procurar estabelecer a época de seu diagnóstico, assim como pesquisar, nos familiares em primeiro grau, a também ocorrência dessa enfermidade, de diabetes melito (DM) e de DAC prematura. Além disso, deve-se investigar no paciente: hábitos de vida, uso de medicamentos ou patologias que possam levar à dislipidemia secundária (Quadros 71.4 e 71.5).

Quadro 71.2 Características e funções das principais apoproteínas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas.

Apoproteína	Local de síntese	Lipoproteína associada	Função
Apo-AI	Fígado e intestino	HDL, QM	Estrutural para HDL, interação com a ABCA-1, ativação da LCAT
Apo-AII	Fígado	HDL, QM	Estrutural para HDL, ativação da LH
Apo-AV	Fígado	VLDL, QM, HDL	Promoção da hidrólise do TG mediada pela LPL
Apo-B48	Intestino	QM	Estrutural para QM
Apo-B100	Fígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Estrutural e ligação ao LDLR
Apo-CII	Fígado	QM, VLDL e HDL	Ativação da LPL
Apo-CIII	Fígado	QM, VLDL e HDL	Inibição da LPL

Apo-E	Fígado	Remanescentes de QM, IDL, HDL	Ligação ao LDLR e LRP
Apo(a)	Fígado	Lp(a)	Competição com o plasminogênio

QM: quilomícrons; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; Lp(a): lipoproteína(a); ABCA-1: *ATP-binding cassette transporter A1*; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferase; LH: lipase hepática; LPL: lipase lipoproteica; LDLR: receptor do LDL; LRP: proteína relacionada ao receptor do LDL.

Quadro 71.3 Funções dos principais receptores e transportadores de membrana envolvidos no metabolismo das lipoproteínas.

Proteína de membrana	Apolipoproteína com a qual interage	Função
Receptor do LDL	Apo B-100, Apo-E	*Clearance* plasmático do LDL, remanescente de QM e IDL
Proteína relacionada ao receptor do LDL	Apo-E	*Clearance* plasmático do remanescente de QM e IDL
Receptor *scavenger* B1	Apo-AI	Captação do colesterol do HDL para o fígado e efluxo do colesterol dos macrófagos para o HDL
Transportador ABCA-1	Apo-AI	Transporte do colesterol da célula para o HDL nascente
Niemann-Pick C1-like 1	N/A	Captação do colesterol pelos enterócitos

QM: quilomícrons; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; ABCA-1: *ATP-binding cassette transporter A1*; N/A: não se aplica.

Exame físico

Alterações no exame físico decorrentes de distúrbios lipídicos são incomuns, mas, quando presentes, podem ser úteis na identificação do tipo de dislipidemia (Quadro 71.6).

Quadro 71.4 Medicamentos que causam dislipidemia.

Medicamentos	Efeitos habituais
Diuréticos tiazídicos	↑ TG; ↓ HDL-c
Betabloqueadores não seletivos	↑ TG; ↓ HDL-c
Estrogênios orais	↑ TG; ↓ LDL-c
Progestógenos	↑ LDL-c; ↓ HDL-c
Esteroides anabólicos androgênicos	↓ HDL-c; ↑ CT
Retinoides	↑ TG

Glicocorticoides	↑ CT; ↑ TG; ↑ HDL-c
Ciclosporina	↑ LDL-c; ↑ TG; ↓ HDL-c
Interferona-a	↑ TG
Tamoxifeno	↑ TG
Ciclofosfamida	↑ TG
Sequestrantes de ácidos biliares	↑ TG
Inibidores de protease	↑ TG; ↑ LDL-c; ↓ HDL-c
Antipsicóticos de 2a geração (p. ex., olanzapina, clozapina etc.)	TG

TG: triglicerídeos; LDL-c: LDL-colesterol; HDL-c: HDL-colesterol; CT: colesterol total; ↑: aumento; ↓: diminuição.

Quadro 71.5 Causas de dislipidemias secundárias.

Predominantemente hipercolesterolemia
• Hipotireoidismo • Hepatopatia crônica • Colestase • Síndrome nefrótica • Disglobulinemias • Porfiria intermitente aguda • Anorexia nervosa
Predominantemente hipertrigliceridemia
• Obesidade/resistência insulínica • Dieta rica em carboidratos • Diabetes melito • Etilismo • Lipodistrofias • Hipotireoidismo • Doença renal crônica (uremia) • Doença de estocagem do glicogênio • Disglobulinemias • Terapia estrogênica • Acromegalia • Síndrome de Cushing • Infecção pelo HIV

- Gestação (sobretudo, no 3º trimestre)

Predominantemente ↓ HDL-c

- Tabagismo
- Hepatite C
- Infecção pelo HIV
- Esteroides anabolizantes
- Diabetes melito
- Obesidade
- Sedentarismo

Quadro 71.6 Dislipidemias: lesões cutâneas características.

Lesão cutânea	Tipo de dislipidemia
Xantoma eruptivo	Hipertrigliceridemia grave (TG > 2.000 mg/dℓ)
Lipemia *retinalis*	Hipertrigliceridemia grave (TG > 2.000 mg/dℓ)
Arco corneano, xantelasmas*	Hipercolesterolemia
Xantoma tendinoso	Hipercolesterolemia familiar (quase patognomônico)**
Xantoma palmar	Disbetalipoproteinemia (quase patognomônico)***
Xantoma tuberoso ou tuberoeruptivo	Disbetalipoproteinemia

*Podem ocorrer em indivíduos normocolesterolêmicos, sobretudo nos mais idosos. Xantelasmas também podem ser encontrados em pacientes com Apo-E estruturalmente anormal ou com níveis elevados de Apo-B. **Também visto na disbetalipoproteinemia e nos raros casos de sitosterolemia e xantomatose cerebrotendinosa. ***Também ocorre na dislipidemia da colestase. TG: triglicerídeos.

Dosagem dos lipídios plasmáticos

O perfil lipídico é definido pelas determinações bioquímicas do colesterol total (CT), do HDL-c, do LDL-c e dos TG. Para a coleta de sangue, recomenda-se que o paciente mantenha sua dieta habitual e estado metabólico saudável, não sendo mais necessário o jejum. A justificativa para tal mudança é simples: os TG levam de 8 a 12 horas para voltar aos níveis de jejum, e o homem passa a maior parte do dia em estado pós-prandial. Além disso, estudos têm mostrado que elevações dos TG pós-prandiais se associam com maior risco de eventos cardiovasculares.[2,6,7]

Atualmente, as novas diretrizes recomendam o jejum apenas em algumas situações específicas:[2,6]

- Quando os níveis de TG sem jejum são maiores que 440 mg/dℓ (neste caso, um novo exame deve ser realizado)
- No acompanhamento de hipertrigliceridemias
- Indivíduos em uso de medicações que aumentem TG ou
- Após um episódio de pancreatite por hipertrigliceridemia.[2,7,8]

A avaliação do LDL-c pode ser feita a partir da dosagem direta da fração por meio de ensaios colorimétricos, porém existe uma grande variação entre os ensaios disponíveis, podendo haver discrepância de até 30% nos resultados. Outra maneira é a avaliação pela fórmula de Friedewald (LDL-c = CT – HDL-c – TG/5), mais comumente utilizada. Suas limitações estão relacionadas com concentrações elevadas de TG, que podem subestimar os valores de LDL comparados aos obtidos com ensaio direto, na hepatopatia colestática crônica e na síndrome nefrótica.[1,2,7]

■ *Perfil lipídico | Em quem fazer?*

Todo indivíduo com DAC ou outras manifestações de doença aterosclerótica (cerebrovascular, carotídea e da aorta abdominal e/ou dos seus ramos terminais) deve ter perfil lipídico determinado obrigatoriamente, independentemente de idade ou sexo.[9]

Adultos

O desenvolvimento da aterosclerose é multifatorial e a sua velocidade do desenvolvimento, bem como sua gravidade, está relacionada com os diversos fatores de risco. A hipercolesterolemia é um dos principais fatores de risco modificáveis e pode ser secundária (a outras doenças, uso de medicações, estilo de vida inadequado) ou primária, como no caso da hipercolesterolemia familiar.

Recomenda-se, portanto, a avaliação de risco cardiovascular e a determinação do perfil lipídico em todos os indivíduos com mais de 20 anos de idade. Tanto os exames laboratoriais quanto a avaliação de risco para doença cardiovascular aterosclerótica devem ser repetidos a cada 5 anos, desde que não apareçam novos fatores de riscos.[2,6]

Crianças e adolescentes (2 a 19 anos de idade)

Tradicionalmente, recomenda-se a avaliação do perfil lipídico em crianças e adolescentes cujos parentes em primeiro grau apresentem história de dislipidemias (CT > 240 mg/dℓ e/ou TG > 400 mg/dℓ) ou doenças ateroscleróticas (DAC, acidente vascular cerebral [AVC] e/ou doença arterial periférica) antes dos 55 anos de idade para homens e 65 anos de idade para mulheres.

Com o aumento na incidência de obesidade, diabetes melito tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica em crianças e adolescentes, a triagem foi ampliada para outros fatores de risco, tais como hiperglicemia, resistência insulínica e hipertensão arterial sistêmica (HAS); e quando a criança/adolescente é portadora de algum tipo de doença ou faz uso de medicações que cursam com dislipidemias. O Quadro 71.7 mostra as indicações de triagem lipídica em crianças e adolescentes.[2,6]

■ *Valores de referência*

De acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017, os valores de referência (desejáveis) dos lipídios para adultos com mais de 20 anos de idade são um CT < 190 mg/dℓ, HDL-c > 40 mg/dℓ, TG < 175 mg/dℓ sem jejum e TG < 150 mg/dℓ com jejum. Já a diretriz publicada em 2018 por American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) sugere, com base em estudos populacionais, que indivíduos adultos com CT em torno de 150 mg/dℓ com um LDL-c correspondente de 100 mg/dℓ apresentam menor taxa de eventos cardiovasculares.[2,6]

Existem inúmeras evidências de que a hipercolesterolemia contribui para a gênese da aterosclerose principalmente por concentrações elevadas de LDL-c. Entretanto, fatores ambientais importantes também contribuem para o desenvolvimento e/ouagravamento da doença. Dentre esses, podemos destacar: tabagismo, HAS, DM e distúrbios envolvendo as lipoproteínas. Além disso, o fato de a aterosclerose ter início precoce (adulto jovem) e progredir com o tempo transforma a idade, por si só, em um importante fator de risco. Com base nessas evidências e na identificação desses fatores, tanto a diretriz americana como a brasileira orientam alvos para LDL-c de acordo com as classificações de risco dos pacientes.[2,6]

Quadro 71.7 Indicação de triagem lipídica em crianças e adolescentes.

Faixa etária	Triagem
< 2 anos	Não há indicação de triagem
2 a 8 anos	Triagem seletiva, indicada em crianças com fatores de risco como: • História familiar de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica em homens abaixo de 55 anos de idade e mulheres abaixo de 65 anos de idade • História familiar de hipercolesterolemia (colesterol total > 240 mg/dl) ou história familiar desconhecida

	• Outros fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão, diabetes melito, tabagismo ou obesidade p95
9 a 11 anos	Triagem universal
12 a 16 anos	Triagem seletiva: caso ocorra história familiar positiva, ou um novo fator de risco, recomenda-se a dosagem de dois perfis lipídicos em jejum (com pelo menos 2 semanas de intervalo entre as dosagens, mas em menos de 12 semanas entre uma dosagem e outra) e realizar uma média com os valores
17 a 20 anos	Triagem universal

IMC: índice de massa corporal.

■ *Estratificação de risco cardiovascular*

Em sua maioria, os indivíduos que apresentam aterosclerose são assintomáticos e descobrem a doença após um primeiro evento coronariano agudo. A identificação dos indivíduos de maior risco na população geral é de extrema importância por sua predisposição a um evento cardiovascular (infarto agudo do miocárdio [IAM], AVC; fatal e não fatal) com altas morbidade e mortalidade no futuro.[2,7]

As principais diretrizes de dislipidemias buscam estratificar o risco cardiovascular classificando os pacientes em categorias de risco e/ou subgrupos e individualizar as metas de LDL-c e de colesterol não HDL-c. Diversos algoritmos foram criados com base em análises de estudos populacionais combinados aos principais fatores de risco, equacionando fórmulas que estimam a probabilidade de um indivíduo ter um evento cardiovascular. A diretriz brasileira (2017) recomenda o Escore de Risco Global, enquanto a diretriz de AHA/ACC 2018 recomenda o uso das equações de coortes agrupadas (*pooled cohort equations* [PCE]); ambas facilmente acessíveis na internet ou por aplicativos.[6,10,11]

É importante ressaltar que, independentemente da metodologia, os algoritmos podem ser usados tanto na avaliação inicial quanto naqueles pacientes que já se encontram em tratamento, porém ainda sem uma classificação de risco.

Na prática, frente a um paciente com dislipidemia, é importante identificar aqueles que já tiveram algum evento cardiovascular ou doença aterosclerótica clinicamente manifesta. Estes já se enquadram em uma categoria de muito alto risco, sendo necessária uma abordagem mais agressiva na tentativa de prevenir um novo evento (prevenção secundária) (Figura 71.3).[6]

Os demais pacientes devem ter seu risco cardiovascular estratificado. Aqueles com hipercolesterolemia grave (LDL-c ≥ 190 mg/dℓ), independentemente da idade, e adultos entre 40 e 75 anos portadores de DM são considerados categorias de alto risco, e provavelmente deverão iniciar tratamento com estatinas. Já os adultos (40 a 75 anos de idade) que se encontram fora das categorias anteriores devem ter o seu risco estimado pela calculadora de risco cardiovascular em 10 anos (10-year ASCVD Risk). Recentemente, AHA/ACC sugeriu a classificação de risco de um evento cardiovascular em 10 anos através do cálculo com uma ferramenta como: < 5% (baixo risco), entre 5 e < 7,5% (limítrofe ou *borderline*), entre 7,5% e < 20% (intermediário) e ≥ 20% (alto risco).[6] No caso de crianças e adolescentes (até 19 anos de idade), não há necessidade de estratificar o risco cardiovascular, exceto nas situações especiais mencionadas anteriormente neste capítulo. Para os adultos jovens entre 20 e 39 anos de idade, é feita a estimativa de risco ao longo da vida (Lifetime ASCVD Risk) (Figura 71.4).[6]

Os estudos sobre os benefícios da prevenção primária em pacientes com mais de 75 anos de idade ainda são conflitantes; sendo assim, não se faz necessária a estratificação de risco. A avaliação do risco cardiovascular e a decisão por iniciar ou modificar a terapia medicamentosa nessa população devem ser feitas em conjunto – médico e paciente – após a consideração individual de riscos e benefícios do tratamento, efeitos colaterais e comorbidades concomitantes.[6]

As diretrizes em geral recomendam o uso das PCE como uma avaliação inicial, porém a decisão de começar uma terapia ou intensificar algum tratamento é individualizada. A estratificação de risco é uma orientação, mas fatores individuais e condições clínicas específicas apresentadas pelos pacientes podem aumentar o risco e devem ser levadas em consideração na decisão terapêutica (Quadro 71.8).[2,6]

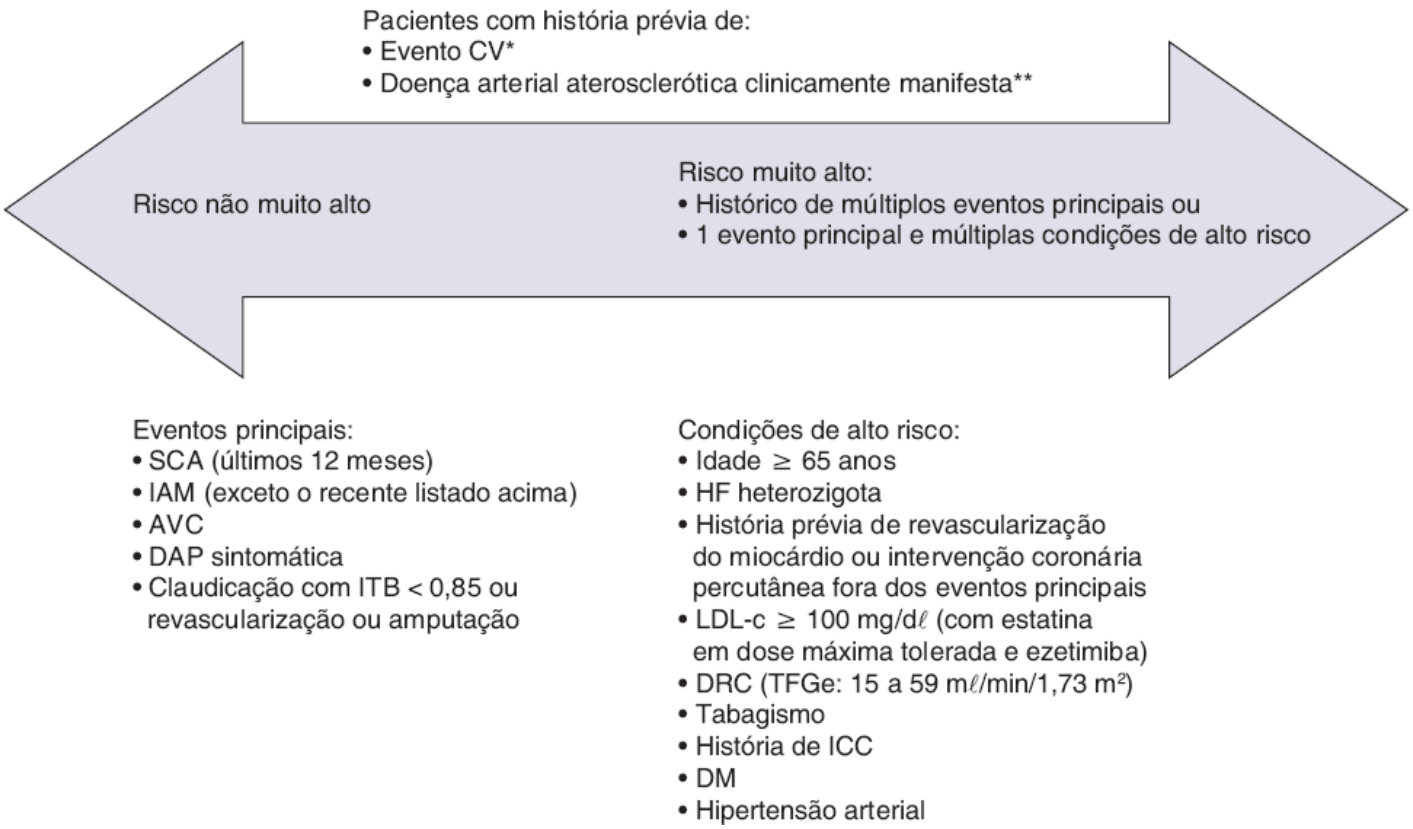


Figura 71.3 Algoritmo para estratificação de risco na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. *Evento cardiovascular: infarto do miocárdio, AVC; fatal e não fatal. **Doença arterial clinicamente manifesta: SCA (IAM; angina estável ou angina instável; revascularização de coronária); AVC; ataque isquêmico transitório, DAP e aneurisma de aorta (todos secundários a aterosclerose). CV: cardiovascular; SCA: síndrome coronariana aguda; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; DAP: doença arterial periférica; HF: hipercolesterolemia familiar; DM: diabetes melito; DRC: doença renal crônica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ITB: índice tornozelo-braquial. (Adaptada de American College of Cardiology, 2018.)[6]

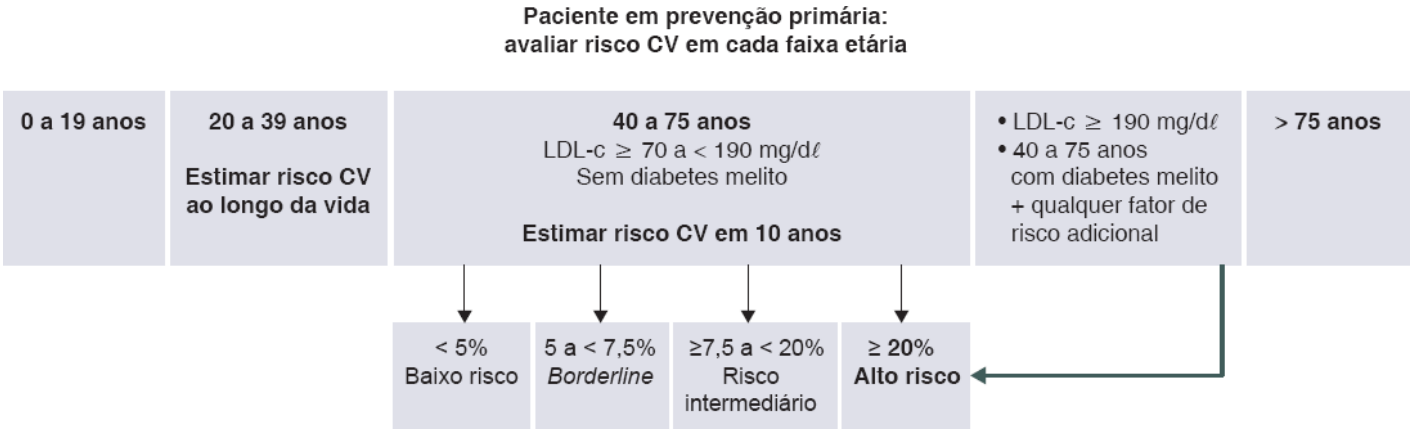


Figura 71.4 Algoritmo para estratificação de risco na prevenção primária de eventos cardiovasculares (CV). (Adaptada de American College of Cardiology, 2018.)[6]

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO LIPÍDICO

As dislipidemias são classificadas em *primárias*, quando decorrentes de distúrbios genéticos, e *secundárias*, quando ocorrem em consequência de outras patologias ou uso de determinados tipos de medicamentos (ver Quadro 71.5). Vale ressaltar que, muitas vezes, causas secundárias podem ser o fator precipitante para a expressão de distúrbios primários, ou seja, os dois tipos de dislipidemia podem se revelar em um mesmo paciente. Da mesma maneira, elevação dos lipídios pode configurar manifestação inicial das diversas doenças associadas à dislipidemia.[1-5,12]

Do ponto de vista genotípico, as dislipidemias se dividem em *monogênicas*, causadas por mutações em um só gene, e *poligênicas*, causadas por associações de múltiplas mutações que, isoladamente, não seriam de grande repercussão.[2]

A classificação de Fredrickson para as dislipidemias, muito usada no passado, é baseada no padrão das lipoproteínas e de sua migração eletroforética (Quadro 71.9).[13]

A classificação fenotípica ou bioquímica considera os valores de CT, LDL-c, TG e HDL-c. Compreende quatro tipos principais bem-definidos, descritos a seguir.

Hipercolesterolemia isolada. Elevação isolada do LDL-c (> 130 mg/dℓ).

Hipertrigliceridemia isolada. Elevação isolada dos TG (> 150 mg/dℓ, em jejum, ou > 175 mg/dℓ, sem jejum), que reflete o aumento do volume de partículas ricas em TG, como VLDL, IDL e QM. A estimativa do volume das lipoproteínas aterogênicas pelo LDL-c torna-se menos precisa à medida que aumentam os níveis plasmáticos de lipoproteínas ricas em TG. Portanto, o valor do não HDL-c pode ser usado como indicador de diagnóstico e meta terapêutica nessas situações.[4]

Quadro 71.8 Fatores ou condições clínicas que aumentam o risco cardiovascular (CV).

- História familiar de evento CV prematuro (homens, idade < 55 anos; mulheres, idade < 65 anos)
- Hipercolesterolemia primária (LDL-c entre 160 e 189 mg/dℓ; não HDL-c entre 190 e 219 mg/dℓ)
- Síndrome metabólica
- Doença renal crônica (TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2, com ou sem albuminúria; não tratada com diálise ou transplante renal)
- Condições inflamatórias crônicas, como psoríase, artrite reumatoide ou infecção pelo HIV
- História de menopausa prematura (< 40 anos) e história de condições associadas à gravidez que aumentam posteriormente o risco CV, como pré-eclâmpsia
- Raça/etnia de alto risco (p. ex., ascendência do sul da Ásia)
- Lipídios/biomarcadores: associados a aumento do risco CV

Hipertrigliceridemia primária (TG ≥ 175 mg/dℓ – 3 avaliações)

Se medido:

- Proteína C reativa de alta sensibilidade elevada (≥ 2 mg/ℓ)
- Lp(a) elevada (≥ 50 mg/dℓ)
- Apo-B elevada (≥ 130 mg/dℓ)
- ITB < 0,9

LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; TFGe: taxa estimada de filtração glomerular; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TG: triglicerídeos; Lp(a): lipoproteína (a); Apo-B: apolipoproteína B; ITB: índice tornozelo-braquial. Adaptado de American College of Cardiology, 2018.[6]

Hiperlipidemia mista. Valores aumentados tanto de LDL-c (> 130 mg/dℓ) como de TG (> 150 mg/dℓ, em jejum, ou > 175 mg/dℓ sem jejum). Nesses indivíduos, pode-se utilizar também o não HDL-c como indicador e meta terapêutica. Nos casos de TG > 400 mg/dℓ, quando o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, deve-se considerar hiperlipidemia mista se o CT for ≥ 200 mg/dℓ.[1,2,4]

HDL-c baixo. Redução do HDL-c (homens < 40 mg/dℓ; mulheres < 50 mg/dℓ) isolada ou associada ao aumento de LDL-c ou de TG.[2,7]

Dislipidemias primárias

Didaticamente, podemos classificar as dislipidemias primárias em função de sua relação com o metabolismo dos TG, do LDL-c ou do HDL-c (Quadro 71.10).[14]

■ *Dislipidemias relacionadas com triglicerídeos*

Síndrome de quilomicronemia familiar

A síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) é um distúrbio monogênico, autossômico recessivo, cujo diagnóstico baseia-se na detecção de mutações raras, bialélicas (homozigoto ou heterozigoto composto) dos genes envolvidos no metabolismo e depuração dos QM, entre os quais destacam-se:[15]

- *LPL* (responsável por mais 80% dos casos): localizada na superfície endotelial; quando defeituosa, implica acúmulo de QM não hidrolisados
- *Apo-C2*: cofator e ativador obrigatório da LPL
- *Apo-A5*: importante para a estabilização do complexo formado entre a LPL e o QM
- Fator 1 da maturação da lipase (*LMF1*): proteína intracelular essencial para a ativação pós-translacional da LPL
- Proteína 1 de ligação de HDL ancorada por glicosilfosfatidilinositol (*GPIHBP1*): direciona o transporte transendotelial da LPL e ajuda a ancorar as moléculas de QM na superfície endotelial próximo à LPL.

Diagnóstico

Do ponto de vista clínico, o defeito tem apresentação muito similar, independentemente do gene acometido, com crises recorrentes de dor abdominal e/ou pancreatite, xantomas eruptivos e início geralmente na infância.[14-16] Os xantomas são lesões cutâneas eruptivas, de coloração amarelada, geralmente com halo eritematoso e cerca de 2 a 5 mm de diâmetro (Figura 71.5). São encontradas nas superfícies extensoras (cotovelos e joelhos) e, sobretudo, nas nádegas.

Hepatomegalia e esplenomegalia (às vezes, com hiperesplenismo) são também achados frequentes. A hepatosplenomegalia é um dos achados reversíveis com o tratamento e resulta do acúmulo do excesso de QM nos macrófagos do sistema reticuloendotelial na SQF.[15,16]

Em geral, os pacientes não são obesos e podem, em poucos casos, só ser diagnosticados na idade adulta, com uma pancreatite aguda ou em virtude da detecção de *lipemia retinalis,* que é a aparência leitosa do sangue nos vasos retinianos ao fundo de olho; ou o achado de soro lipêmico em avaliação bioquímica de rotina.[15,16]

Na avaliação laboratorial, os pacientes afetados têm hiperquilomicronemia, com grande aumento dos TG, em geral na faixa de 1.500 a 5.000 mg/dℓ, à custa dos VLDL e QM circulantes. Como uma pequena quantidade de colesterol também é transportada pelos QM, o CT pode estar elevado, mas sempre em uma proporção triglicerídeos:colesterol < 5:1. Muitos pacientes têm aumento moderado de VLDL, mas com LDL e HDL diminuídas.[15-17]

Quadro 71.9 Classificação fenotípica das dislipidemias primárias (Fredrickson), de acordo com a expressão clinicolaboratorial.

Fenótipo	Alteração lipoproteica	Alteração lipídica	Valores no perfil lipídico (mg/dℓ)	Aparência do plasma após refrigeração
I	↑↑↓ QM	Hipertrigliceridemia	CT = 160 a 400 TG = 1.500 a 5.000	Sobrenadante cremoso
IIa	↑ LDL	Hipercolesterolemia	CT > 240 TG < 200	Transparente
IIb	↑ LDL + VLDL	Hipertrigliceridemia + hipercolesterolemia	CT = 240 a 500 TG = 200 a 500	Turvo
III	↑ IDL	Hipercolesterolemia + hipertrigliceridemia	CT = 300 a 600 TG = 300 a 600	Turvo
IV	↑ VLDL	Hipertrigliceridemia	TG = 300 a 1.000	Turvo

			CT ≤ 240	
V	↑ QM; ↑ VLDL	Hipertrigliceridemia	CT = 160 a 400 TG = 1.500 a 5.000	Sobrenadante cremoso, camada inferior turva

↓: diminuição; ↑: aumento; QM: quilomícrons; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos.

Quadro 71.10 Dislipidemias primárias.

Relacionadas com o LDL-c

- Hipercolesterolemia familiar
  - Mutação do *LDLR*
  - Apo-B100 defeituosa
  - Hipercolesterolemia autossômica recessiva
  - Mutações *PCSK9* com ganho de função
- Hipercolesterolemia poligênica
- Hiperlipidemia familiar combinada

Relacionadas com o HDL-c

- Hiperalfalipoproteinemia (déficit de *CETP*)
- Hipoalfalipoproteinemia familiar
- Doença de Tangier
- Deficiência e variantes de Apo-A1
- Deficiência de *LCAT*

Relacionadas com os triglicerídeos

- Graves (TG > 1.000 mg/dℓ)
  - Síndrome da hiperquilomicronemia familiar
  - Síndrome da hiperquilomicronemia multifatorial
- Moderadas a graves (TG de 500 a 1.000 mg/dℓ)
  - Hipertrigliceridemia familiar
  - Disbetalipoproteinemia

CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferase; TG: triglicerídeos.

O chamado "teste da geladeira" é um método clássico e simples de demonstrar o aumento dos QM. Como estes têm densidade muito baixa, após 18 horas em geladeira ficarão na superfície, com aspecto de uma camada superior "cremosa" e um infranadante límpido (Figura 71.6). Os TG caem vertiginosamente, e costumam alcançar valores de 200 a 600 mg/dℓ em 3 a 4 dias. A confirmação da deficiência de LPL é obtida pela medida da atividade lipolítica do plasma após a injeção intravenosa de heparina (0,2 mg/kg).[1,14,16-19]

Fadiga, confusão mental e déficit cognitivo estão entre outros sintomas observados nos pacientes acometidos pela SQF.[15] Pancreatite recorrente acomete 50% dos pacientes com SQF; a taxa geral de mortalidade associada é de 5 a 6%,

mas aumenta para 30% em subgrupos de pacientes que evoluem com necrose pancreática ou falência persistente de múltiplos órgãos.[18,19] Dor abdominal pode ocorrer na ausência de pancreatite. Os múltiplos episódios de pancreatite aguda e a intensidade das restrições alimentares para o tratamento impactam negativamente a qualidade da vida do paciente e aumentam consideravelmente sua morbimortalidade.[18,19]

Síndrome de quilomicronemia multifatorial

Anteriormente denominada hiperlipoproteinemia tipo V de Fredrickson ou hipertrigliceridemia grave poligênica, a síndrome de quilomicronemia multifatorial (SQM) é um distúrbio lipídico poligênico agravado pela presença de comorbidades conhecidas por aumentar os TG (DM não controlado, hipotireoidismo, gravidez, obesidade), fatores ambientais (p. ex., uso abusivo de álcool, dieta rica em gorduras e açúcares simples) e certos medicamentos (p. ex., glicocorticoides, etinilestradiol, neurolépticos).[17]

Sua prevalência tende a ser maior de forma linear com o aumento da prevalência de obesidade, síndrome metabólica e DM2 na população mundial. Nos portadores de SQM, a quilomicronemia é flutuante e se manifesta mais tardiamente do que na SQF. Respondem bem a modificações no estilo de vida e no tratamento de fatores secundários, com boa resposta às farmacoterapias redutoras de triglicerídeos. Caracteriza-se por um risco aumentado de pancreatite, porém menor do que aquele relatado em pacientes com SQF.[15-17]

Figura 71.5 Xantomas eruptivos na região glútea de paciente diabético com níveis de triglicerídeos de 2.400 mg/dℓ.

Figura 71.6 Aspecto leitoso do soro em uma paciente diabética com hiperglicemia e hipertrigliceridemia intensas, com normalização após a introdução da insulinoterapia.

É possível diferenciar essas duas formas de quilomicronemia com base na eletroforese de lipoproteínas ou na ultracentrifugação (presença de VLDL e QM na SQM *versus* apenas QM na SQF). O procedimento padrão-ouro atual para identificar pacientes com SQF e diferenciá-los da SQM continua sendo o teste genético.[15,17]

Hipertrigliceridemia familiar

A hipertrigliceridemia familiar, hiperlipoproteinemia tipo IV ou poligênica é decorrente de uma produção exagerada de VLDL e transmitida como um defeito autossômico dominante.[20]Os níveis séricos de TG são, em geral, moderados, com níveis de TG de 500 a 1.000 mg/ℓ, enquanto o CT está normal ou discretamente elevado. É uma dislipidemia frequente, em geral diagnosticada devido à associação a outras patologias (p. ex., obesidade, DM, hipotireoidismo), ingestão excessiva de bebidas alcoólicas ou uso de alguns fármacos (p. ex., diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, estrogênios, tamoxifeno etc.). Nessas situações, os TG costumam ficar mais elevados, podendo exceder 1.000 mg/dℓ, e o HDL-c encontra-se baixo.[7,16]

Na hipertrigliceridemia familiar, geralmente não há manifestações clínicas, tais como xantomas, arco corneano ou xantelasmas. Episódios de pancreatite podem ocorrer em virtude dos níveis dos TG. Cerca de 70% dos pacientes com hipertrigliceridemia familiar preenchem os critérios diagnósticos de síndrome metabólica.[7]

Disbetalipoproteinemia

Anteriormente conhecida como hiperlipoproteinemia tipo III, a disbetalipoproteinemia é predominante em homens. Entre mulheres, geralmente só se manifesta após a menopausa. Decorre de mutação no gene que codifica a estrutura da Apo-E, levando ao surgimento de isoformas da Apo-E que não interagem normalmente com os seus receptores.[20] Nessa condição, existe um acúmulo de remanescentes de QM, VLDL e IDL. As partículas remanescentes predominantes são denominadas beta-VLDL. Caracteristicamente, os níveis da LDL estão diminuídos, refletindo o bloqueio da transformação normal dos remanescentes da VLDL em LDL. Todas essas partículas remanescentes são ricas em ésteres do colesterol, de maneira que, quase sempre, os níveis de CT estão tão elevados quanto os dos TG.

A doença só acontece no indivíduo homozigoto para o alelo Apo-E2, situação observada em cerca de 1% da população. No entanto, a prevalência da disbetalipoproteinemia é muito menor (1:10.000), indicando a necessidade de outros fatores para a sua expressão, sejam outras dislipidemias primárias (p. ex., hiperlipidemia familiar combinada), sejam fatores ambientais, como obesidade, ingestão excessiva de álcool, DM ou hipotireoidismo. As manifestações clínicas da disbetalipoproteinemia não costumam aparecer antes dos 20 anos de idade, exceto nos raros casos de mutações Apo-E autossômicas dominantes.[16,21-23]

A maioria dos pacientes (cerca de 80%) apresenta xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos. Localizados nas superfícies extensoras, os tuberosos são geralmente móveis e de cor alaranjada ou vermelha. Já os tuberoeruptivos são nódulos amarelados ou róseos, com 3 a 8 mm, frequentemente confluentes, e costumam surgir também nas superfícies extensoras. A presença de xantomas palmares, que são nódulos de descoloração amarelo-alaranjada nos sulcos da palma da mão (Figura 71.7), é praticamente patognomônica da disbetalipoproteinemia familiar, mas pode acontecer igualmente na doença colestática. Ocasionalmente xantomas tendinosos podem também estar presentes.[21,23]

Diversos pacientes apresentam tolerância à glicose diminuída, e a obesidade é muito frequente. A doença aterosclerótica das coronárias e demais artérias é um achado bastante comum, em especial envolvendo membros inferiores (claudicação intermitente e gangrena). Na realidade, a disbetalipoproteinemia responde por 0,2 a 1% de todos os distúrbios lipídicos associados a IAM em pessoas com menos de 60 anos de idade. Episódios de pancreatite aguda secundários à hipertrigliceridemia ocasionalmente acontecem.[21,23]

Em geral, os valores do colesterol e dos TG revelam-se moderadamente elevados e semelhantes (CT e TG na faixa de 300 a 400 mg/dℓ), o HDL-c se apresenta normal, enquanto o LDL-c quase sempre está diminuído. Na eletroforese das lipoproteínas, encontra-se o padrão banda beta larga.[7,21,23]

■ *Dislipidemias relacionadas com o LDL-colesterol*

Hipercolesterolemia familiar

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença monogênica, em sua maioria, apresenta um padrão de herança autossômica dominante, acomete 1 em cada 250 pessoas no mundo, podendo levar ao desenvolvimento prematuro de doença cardiovascular aterosclerótica. Antigamente denominada hiperliproteinemia do tipo IIa na classificação de Fredrickson (ver Quadro 71.10), a hipercolesterolemia familiar caracteriza-se por elevações de CT e LDL-c e níveis de TG normais.[2,24,25]

Figura 71.7 A presença de xantomas palmares é muito sugestiva de disbetalipoproteinemia.

As manifestações clínicas associam-se aos níveis elevados de LDL-c e são resultado de mutações dos genes que codificam o receptor de LDL (LDLR), o que leva a menor catabolismo da LDL e, consequentemente, a aumento dos níveis do LDL-c. Mecanismos adicionais para a patogênese da HF incluem defeitos na apolipoproteína B que prejudicam sua ligação com o LDLR e mutações de ganho de função na pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), as quais aumentam a degra-dação do LDLR.[25]

A maioria dos pacientes com HF heterozigota têm um CT > 300 mg/dℓ e o LDL-c está acima de 250 mg/dℓ. Entretanto, adultos com LDL-c ≥ 190 mg/dℓ e crianças/adolescentes (< 20 anos de idade) com LDL-c ≥ 160 mg/dℓ já devem ser considerados para rastreio na suspeita do diagnóstico. Em sua maioria, os pacientes são assintomáticos, apesar de a doença aterosclerótica subclínica (p. ex., aumento do espessamento médio intimal das carótidas e calcificação coronária) estar presente já na infância e adolescência. Indivíduos com história de DAC precoce na família (homens < 55 anos de idade/mulheres < 65 anos de idade), parentes de primeiro grau com histórico de colesterol elevado e/ou diagnóstico de HF merecem uma investigação com análise do perfil lipídico a partir dos 2 anos de idade.[2,26]

A HF homozigótica tem um quadro clínico mais dramático, pois os pacientes podem apresentar doença cardiovascular aterosclerótica precoce com níveis de LDL-c que ultrapassam 500 mg/dℓ. Manifestações clínicas como angina, IAM e morte súbita podem ocorrer antes dos 30 anos de idade. Há casos de IAM causado por estreitamento grave de valvas cardíacas em crianças com menos de 10 anos de idade. A suspeita de uma paciente com HF homozigótica também se baseia na história familiar (igual da HF heterozigótica), níveis elevados de LDL-c (> 500 mg/dℓ) e alterações no exame físico. Os achados incluem xantomas tendinosos que, quando presentes, são muito característicos da HF, principalmente na região do calcâneo (Figura 71.8), mas também podem acometer outros tendões do corpo; xantelasmas (Figura 71.9); e arco corneano (Figura 71.10). Xantomas tuberosos também podem ser encontrados na HF (Figura 71.11). Essas alterações são incomuns nos pacientes heterozigotos.[2,7,26-28]

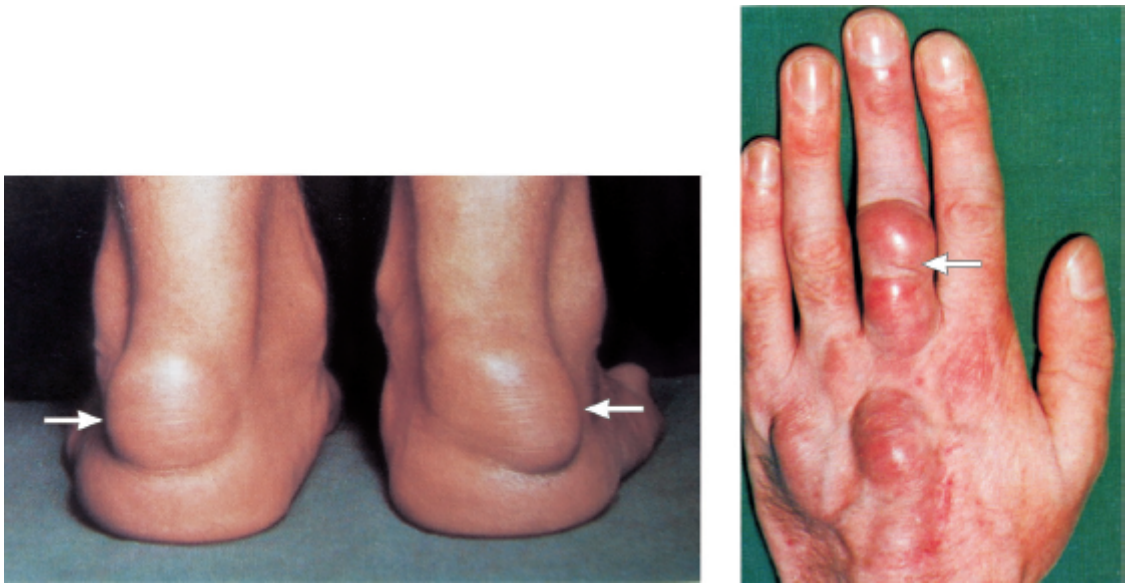


Figura 71.8 Aspecto característico dos xantomas tendinosos (*setas*), quase patognomônicos da hipercolesterolemia familiar.

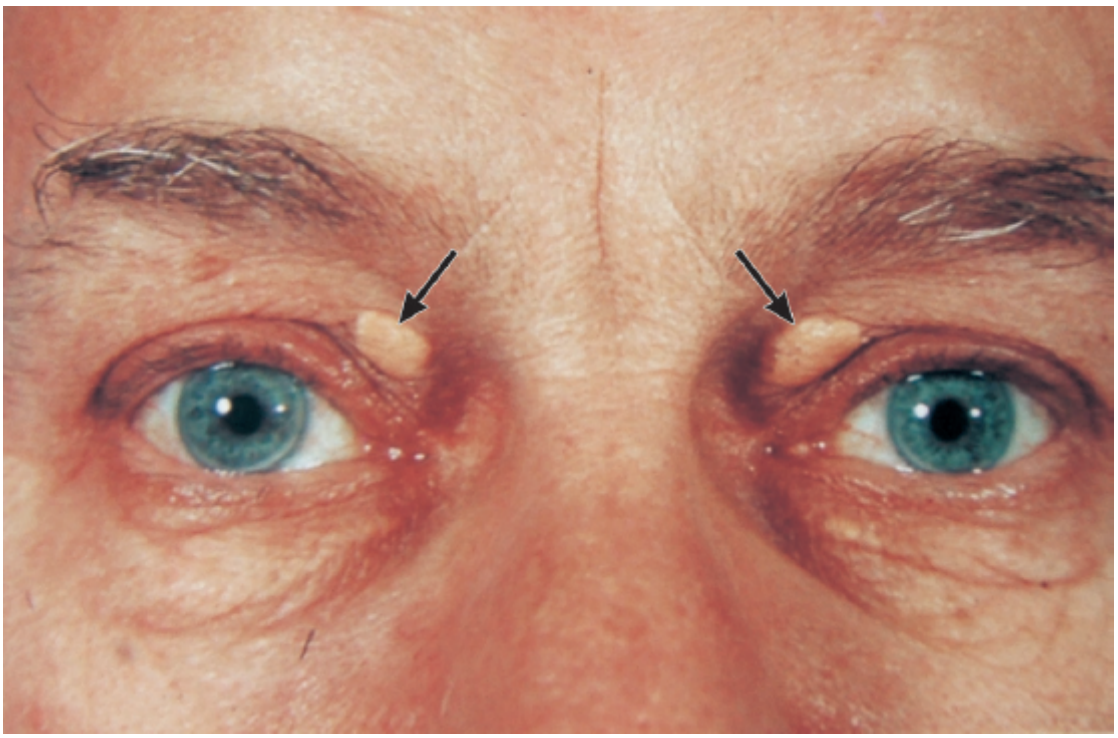


Figura 71.9 Xantelasma bilateral (*setas*) em um paciente com LDL-colesterol de 190 mg/dℓ. Notar o arco corneano incompleto.

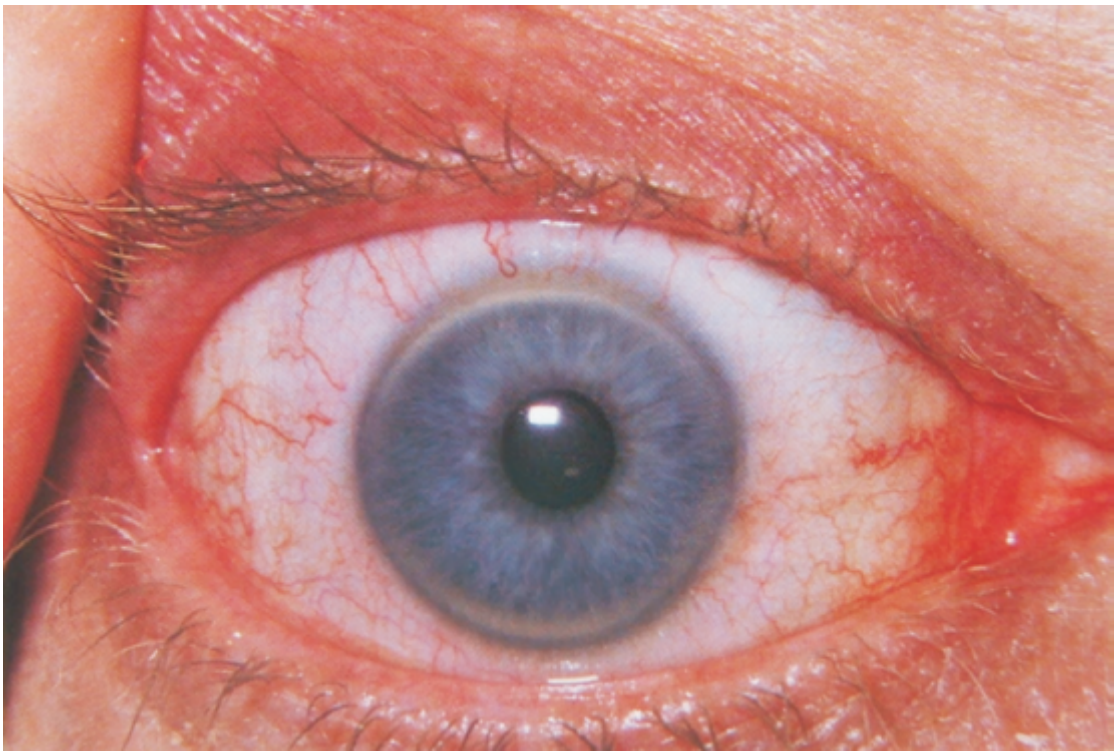


Figura 71.10 Arco corneano bilateral em mulher de 28 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigota (colesterol total = 340 mg/dℓ).

O diagnóstico de HF pode ser feito com base apenas em achados da história clínica e alterações do perfil lipídico. A última atualização da diretriz brasileira de dislipidemias recomenda os critérios diagnósticos da Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED),[29] descritos no Quadro 71.11. Uma vez diagnosticado, o médico deve orientar a determinação do perfil lipídico em todos os familiares de primeiro grau dos pacientes portadores de HF – esse rastreio é conhecido como rastreamento em cascata.[2]

Cada vez mais os testes genéticos ganham espaço como ferramenta valiosa no diagnóstico da doença, pois permitem estabelecer diagnóstico definitivo de HF, identificar as variantes patogênicas que cursam com pior prognóstico, melhorar as triagens familiares e, finalmente, influenciar de forma positiva a adesão ao tratamento. Algumas limitações ainda existem, mas tendem a diminuir no futuro, tais como acesso limitado na prática clínica, custo e acurácia (sensibilidade e especificidade para diagnóstico).[2,25,26]

Figura 71.11 Xantomas tuberosos são manifestações cutâneas da hipercolesterolemia. Frequentemente, são encontrados no joelho (**A**) e no cotovelo (**B**).

Quadro 71.11 Critérios diagnósticos da hipercolesterolemia familiar (HF), com base nos critérios da Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED).

	Parâmetros	Pontos
História familiar	Parente de 1º grau portador de doença vascular/coronária prematura (homens < 55 anos de idade, mulheres < 60 anos de idade) *ou*	1
	Parente adulto com colesterol total > 290 mg/dℓ*	1
	Parente de 1º grau portador de xantoma tendíneo e/ou arco corneano *ou*	2
	Parente de 1º grau < 16 anos de idade com colesterol total > 260 mg/dℓ*	2
História clínica	Paciente portador de doença coronária prematura (homens < 55 anos de idade, mulheres < 60 anos de idade)	2
	Paciente portador de doença cerebral ou periférica prematura (homens < 55 anos de idade, mulheres < 60 anos de idade)	1
Exame físico	Xantoma tendíneo	6
	Arco corneano < 45 anos de idade	4
Níveis de LDL-c (mg/dℓ)	≥ 330	8
	250 a 329	5
	190 a 249	3
	155 a 189	1
Análise do DNA	Presença de mutação funcional dos genes do LDLR, da Apo-B100 ou da PCSK9*	8
Diagnóstico de HF		Certeza se > 8 Provável se 6 a 8 Possível se 3 a 5

*Modificado de Dutch Lipid Clinic Network, adotando um critério do Simon Broome Register.[29]

A seguir, são descritas algumas características das principais etiologias de HF.

Mutação no gene do receptor da lipoproteína de baixa densidade

Atualmente, mais de 1.800 mutações no *LDLR* já foram identificadas, tornando-a causa clássica de HF. Em geral, são encontradas mutações ao longo de toda a sequência do gene. No Brasil, os éxons 4, 7 e 14 são os locais mais comuns. A hiperlipidemia acontece pela incapacidade de o receptor remover o LDL-c, podendo ser essa disfunção parcial ou

completa. As mutações podem afetar a síntese de LDLR (ausência ou síntese defeituosa); a atividade (capacidade de o LDLR ligar-se ao LDL-c); a expressão na superfície do hepatócito; a internalização e a reciclagem do receptor.[2,7,16]

Apolipoproteína B100 defeituosa familiar

Clínica e laboratorialmente, a Apo-B100 defeituosa familiar (ADF) assemelha-se à HF heterozigótica de outras etiologias, sendo difícil diferenciá-las na ausência de testes genéticos. Provavelmente, representa a segunda causa mais frequente do fenótipo da HF.[2,7,16]

A ADF resulta de mutação no gene da Apo-B100 que prejudica a ligação da LDL a seu receptor (LDLR), impedindo a formação do complexo LDL/Apo-B/LDLR. Aproximadamente 157 mutações no gene da Apo-B100 já foram relatadas, sendo a substituição de glutamina por arginina no aminoácido 3.500 a mutação mais frequente.[2,7,16]

Mutação de ganho de função no gene da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 | Mutação de ganho de função

Após a internalização do complexo LDL/Apo-B100/LDLR e posterior dissociação no citoplasma, o LDLR retorna à membrana do hepatócito. Essa "reciclagem" do receptor ocorre de forma contínua, exceto pela regulação de PCSK9, que degrada o LDLR. As alterações que levam a aumento das atividades de PCSK9 foram descritas em 2003 em duas famílias com fenótipo de HF heterozigota, após a exclusão das mutações no gene do LDLR e da Apo-B100. As mutações no gene *PCSK9* são causas menos comuns de HF, porém estão associadas a fenótipos mais graves de hipercolesterolemia e aumento do risco de DAC.[2,7,16]

Hipercolesterolemia autossômica recessiva

O fenótipo clínico da ARH (do inglês, *autosomal recessive hypercholesterolemia*) é similar ao da clássica hipercolesterolemia familiar homozigota, mas é mais variável e, em geral, menos grave. Em um estudo italiano,[30] os valores médios do LDL-c na ARH foram comparáveis aos dos casos de HF heterozigota, porém mais baixos que os encontrados na HF homozigótica (15,54 ± 2,33 *versus* 21,4 ± 3,56 mmol/ℓ).

A ARH resulta de mutações no gene *LDLRAP1* que codifica a proteína adaptadora do LDLR, necessária para internalização do LDLR após este estar ligado ao LDL-c. Por ser uma doença de herança autossômica recessiva, apenas mutações homozigóticas apresentam o fenótipo de HF, enquanto indivíduos heterozigotos são apenas portadores.[2,7,16]

Hipercolesterolemia poligênica

Causa mais comum de hipercolesterolemia isolada, a hipercolesterolemia poligênica responde por aproximadamente 85% dos casos de hiperlipoproteinemia padrão IIa de Fredrickson. Os pacientes apresentam um catabolismo defeituoso da LDL, associado ao aumento da sua produção, possivelmente por vários polimorfismos em um único nucleotídio, levando a concentrações de LDL-c superiores ao limiar diagnóstico de HF. Não existe uma mutação específica responsável pela hipercolesterolemia, sendo proposta uma causa poligênica. A frequência de parentes em primeiro grau com aumento de colesterol é muito baixa. A hipercolesterolemia poligênica ocorre em indivíduos suscetíveis em associação a fatores ambientais; o CT situa-se em torno de 300 a 350 mg/dℓ, e não há elevação do TG. O risco de DAC e aterosclerose para portadores dessa condição é alto e, quando associado às causas secundárias de dislipidemias, o quadro pode ser ainda mais grave. O diagnóstico é feito após exclusão de outras causas genéticas de dislipidemias, história familiar ausente (< 10% dos parentes de primeiro grau) e ausência de xantomas tendinosos.[2,7,16]

Hiperlipidemia familiar combinada

Transmitida de modo autossômico dominante, a hiperlipidemia familiar combinada (HFC) é a dislipidemia primária mais frequente. Sua prevalência foi originalmente estimada em 0,5 a 2%; todavia, em estudos populacionais mais recentes, ela se mostrou bem maior (5 a 7%).[7,31]

Em contraste com a hipercolesterolemia familiar, que é causada por mutações em um número limitado de genes afetados, a genética da HFC permanece indeterminada.[7,32] Um papel importante para o agrupamento de genes de Apo-A1/C3/A4/A5 no cromossomo 11 foi encontrado inicialmente.[32] Mais recentemente, outros genes passaram a ser descritos, incluindo alelos específicos do fator de transcrição a montante 1 (*upstream transcription factor-1* [USF-1]) no cromossomo 1q21, o CD-36 (cromossomo 4) e o fator hepatocítico nuclear 4a (cromossomo 20).[32]

A expressão fenotípica com aumento de TG, de LDL-c, ou ambos, dependerá da interação da suscetibilidade do risco cumulativo do fator poligênico com a intensidade do fator secundário subjacente. Na HFC, existe uma produção aumentada de VLDL pelo fígado, com redução da capacidade de remoção de lipoproteínas ricas em TG (VLDL e QM). Os pacientes podem ter níveis de LDL e VLDL aumentados, bem como elevação apenas de uma dessas lipoproteínas. Assim, existem três fenótipos para a HFC: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia ou ambas. Um fato importante é que o padrão de alteração lipídica pode se modificar ao longo do tempo em um mesmo paciente. A doença costuma se manifestar plenamente na idade adulta, sendo excepcional a detecção de hiperlipidemia em crianças. Com relação à apresentação clínica, os pacientes podem apresentar-se com xantelasmas, enquanto obesidade e diminuição da tolerância à glicose são também frequentes.[7,14,33,34]

O risco de DAC nos indivíduos com HFC é significativamente elevado: trata-se da dislipidemia mais frequente em pacientes afetados por DAC (10%) e entre os sobreviventes de IAM com idade acima de 60 anos (11,3%).[34]

■ *Dislipidemias relacionadas com o HDL-colesterol*

Inicialmente, o médico deve estar atento para distinguir os distúrbios primários de condições mais comuns que cursam com baixos níveis de HDL-c. Por exemplo, em função do consumo baixo de gordura na dieta (p. ex., dieta vegetariana), existe produção diminuída de HDL a partir de QM (que também estão diminuídos); nessa situação, os indivíduos apresentarão baixo risco de DAC. Outra causa de redução do HDL-c é a hipertrigliceridemia, pois, nessa situação, os TG são fisiologicamente retirados e substituídos por colesterol esterificado no núcleo da HDL; portanto, à medida que se elevam os níveis dos TG no plasma, o HDL-c diminuirá.[1,7] Redução no HDL-c também é comumente vista em pacientes com dislipidemia diabética, síndrome metabólica ou submetidos à terapia antirretroviral.[1,7]

Os distúrbios primários relacionados com HDL-c podem se apresentar com níveis de HDL-c muito baixos (hipoalfalipoprotei-nemia) ou, mais raramente, muito elevados (hiperalfalipopro-teinemia) (Quadro 71.12).

Quadro 71.12 Distúrbios genéticos do metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL).

Distúrbio	Gene mutante	Modo de herança	Frequência	Valor típico do HDL-c (mg/dℓ)	Opacificações da córnea	DCVP
Hipoalfalipoproteinemia familiar	*Apo-AI/apo CIII/Apo-AIV*	AD	Cerca de 1/400	20 a 30	–	+
Deficiência familiar de Apo-AI	*Apo-AI ou Apo-AI/Apo-CII*	AR	Rara	5	+	+
Apo-AI_{Milano}	*Apo-AI*	AD	Rara	10	–	–
Deficiência de LCAT	*LCAT*	AR	Rara	10	+	?
Doença do olho de peixe	*LCAT*	AR	Rara	10	+	–
Doença de Tangier	*ABCA1*	AR	Rara	5	+	+
Deficiência de CETP	*CETP*	AR	Rara	100	–	–

DCVP: doença cardiovascular prematura; AD: autossômico dominante; AR: autossômico recessivo; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferase; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol. Adaptado de Melmed et al., 2016;[1] Weissglas-Volkov e Pajukanta, 2010.[35]

Deficiência da proteína transferidora de ésteres de colesterol

Tendo em vista que CETP regulam os níveis plasmáticos do HDL-c e o tamanho das partículas de HDL, elas são consideradas proteínas-chave no transporte reverso do colesterol, um sistema protetor contra aterosclerose. Deficiência de CETP é uma condição rara, exceto entre japoneses, nos quais metade dos casos resulta de mutações no gene da CETP. Caracteriza-se por níveis de HDL-c muito aumentados (geralmente > 100 mg/dℓ) por atividade diminuída da CETP. Nos heterozigotos, a elevação do HDL-c é moderada.[36,37] Apesar dos valores elevados de HDL-c, o efeito sobre o risco para DAC de mutações que diminuem a atividade das CETP ainda é incerto.[7]

Doença de Tangier

A doença de Tangier resulta de mutações no gene *ABCA1*, que codifica o *ATP-binding cassette transporter* A1, proteína transmembrana que tem o importante papel no transporte reverso do colesterol executado pela partícula HDL ao longo dos vasos sanguíneos. Laboratorialmente, caracteriza-se por níveis baixos de HDL-c – pacientes com a forma homozigótica apresentam HDL-c < 10 mg/dℓ, LDL-c baixo e hipertrigliceridemia moderada. Entre as principais manifestações clínicas, estão amígdalas de cor alaranjada, em decorrência de depósito de colesterol (Figura 71.12), opacidades da córnea, hepatoesplenomegalia, neuropatia periférica e doença aterosclerótica precoce (DAC, AVC e insuficiência vascular periférica). Não existe um tratamento específico.[35,38]

Figura 71.12 Amígdalas com cor alaranjada, em decorrência de depósito de colesterol, estão entre as principais manifestações da doença de Tangier.

Hipoalfalipoproteinemia familiar

Na maioria das vezes, a hipoalfalipoproteinemia familiar tem transmissão autossômica dominante e se caracteriza por deficiência parcial de HDL. É comum (prevalência em torno de 1/400) e se manifesta por baixos níveis de HDL-c e risco aumentado para DAC prematura. O diagnóstico fica sugerido pela detecção de valores do HDL-c < 30 mg/dℓ em homens e < 40 mg/dℓ em mulheres antes da menopausa. Não há achados físicos característicos, mas frequentemente existe uma história familiar de HDL-c baixo e DAC prematura. Os defeitos metabólicos e genéticos que levam à redução do HDL-c são desconhecidos, mas supõe-se que até 50% dos níveis baixos do HDL-c estejam ligados à lipase hepática ou ao *locus* do gene da Apo-AI-CIII-AIV.[1,7]

Deficiência de Apo-A1 e variantes Apo-A1

Mutações no gene da Apo-AI ou determinadas variantes também podem causar redução da síntese de HDL, resultando em baixos níveis de HDL-c (tipicamente < 10 mg/dℓ), DAC prematura, xantomas e opacidades corneanas. Os níveis de LDL-c são normais e a atividade LCAT está preservada. Existem outras raras variantes de Apo-AI, incluindo a Apo-AI_{Milano}, que é transmitida por um traço autossômico dominante e não se associa à DAC precoce.[7,14]

Deficiência da lecitina-colesterol aciltransferase

A deficiência da LCAT é um raro distúrbio autossômico recessivo, causado por mutações em seu gene, e pode manifestar-se por opacidades na córnea, anemia normocítica, insuficiência renal em adultos jovens e, talvez, DAC precoce. Resulta em diminuição da esterificação do colesterol para ésteres de colesterol nas partículas de HDL, fazendo com que o colesterol livre se acumule nas partículas de lipoproteínas e tecidos periféricos, como córnea, membranas das hemácias e nos glomérulos renais. Na deficiência de LCAT, os níveis de colesterol são variáveis, e os do HDL-c, baixos. Em geral, a quantidade de colesterol livre corresponde a cerca de um terço do CT. Na deficiência de LCAT, o colesterol livre representa a maior parte do colesterol plasmático. O acúmulo de colesterol livre, nesses casos, poderia levar à DAC prematura, mas os dados da literatura nesse tópico são conflitantes.[39] Até que se disponha de uma medicação que efetivamente aumente a atividade da LCAT, o tratamento da deficiência dessa enzima continuará sendo preventivo (pela restrição de gorduras dietéticas) e sintomático (p. ex., transplante renal).[7,14,39]

Uma variante da deficiência da LCAT é a chamada doença do olho de peixe. Embora também decorra de mutações no gene da LCAT, tem um fenótipo menos acentuado. São encontrados opacidade na córnea e HDL-c baixo, mas não há anemia nem doença renal. Aterosclerose prematura raramente ocorre.[7,40]

Dislipidemias secundárias

Determinadas patologias (particularmente DM, obesidade, hipotireoidismo e alcoolismo) e medicações podem predispor a dislipidemia, por interferirem no metabolismo de uma ou mais lipoproteínas, levando ao aumento do colesterol e/ou de TG plasmáticos (ver Quadros 71.4 e 71.5). Podem também exacerbar significativamente as alterações lipídicas das hiperlipoproteinemias primárias.[1,7,16]

Os pacientes com dislipidemias secundárias estão sujeitos às mesmas consequências induzidas pelas hiperlipidemias primárias ou de causas genéticas: aterosclerose prematura, pancreatites e outros aspectos da síndrome de quilomicronemia, e xantomatose.

▸ Resumo

Dislipidemia é definida como qualquer alteração nos níveis séricos dos lipídios. Os distúrbios do metabolismo lipídico, particularmente a hipercolesterolemia, têm forte relação com a doença vascular aterosclerótica (sobretudo, a doença arterial coronariana), enquanto nos casos de hipertrigliceridemia grave há aumento substancial no risco de pancreatite aguda. As dislipidemias secundárias podem sobrepor-se a causas primárias, especialmente nas condições que cursam com elevação dos triglicerídeos; os exemplos mais comuns são: obesidade, diabetes melito tipo 2 descompensado, ingestão excessiva de álcool e certos medicamentos (p. ex., estrogenoterapia, tamoxifeno e ácido retinoico). Tanto em causas secundárias como primárias, a estratificação do paciente quanto aos fatores de risco cardiovasculares é de importância primordial para individualização do tratamento e instituição da terapia medicamentosa adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. William's Textbook of Endocrinology. 13. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109 (2 Supl 1):1-76.
3. Novazzi JP, Fonseca FAH, Monteiro CMC. Diagnóstico e classificação das dislipidemias. In: Martinez TLR (Ed.). Manual de condutas clínicas em dislipidemias. São Paulo: Medline; 2003. pp. 133-40.
4. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. ClinChemLab Med. 2014; 52:1695-727.
5. Scartezini M, Picheth G, Salgado W et al. Metabolismo dos lipídios e lipoproteínas. In: Martinez TLR (Ed.). Manual de condutas clínicas em dislipidemias. São Paulo: Medline, 2003. pp. 21-33.

6. American College of Cardiology. 2018 Guideline on the management of blood cholesterol. Disponíve em: www.acc.org/~/media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/Guidelines/2018/Guidelines-Made-Simple-Tool-2018-Cholesterol.pdf.
7. Ramasamy I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. Clin Chim Acta. 2018; 479:103-25.
8. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA. 2007; 298: 299-308.
9. Galema-Boers JM, van Lennep JE. Dyslipidemia testing: why, for whom and when. Maturitas. 2015; 81:442-5.
10. http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/
11. http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAER2017/index.html.
12. Cox RA. The hyperlipidemias. Bol Assoc Med PR. 2003; 95:36-44.
13. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Ann Intern Med. 1971; 75:471-2.
14. Defeshe JC, Ferreira Jr JR, Martinez TLR. Dislipidemias primárias. In: Martinez TLR (Ed.). Manual de condutas clínicas em dislipidemias. São Paulo: Medline, 2003. pp. 121-32.
15. Moulin P, Dufour R, Averna M et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". Atherosclerosis. 2018; 275:265e272
16. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. Clin Chim Acta. 2016; 454:143-85.
17. Paquette. M, Bernard S, Hegele RA et al. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. Atherosclerosis. 2019; 283:137-42.
18. Rashid N, Sharma PP, Scott RD et al. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. J Clin Lipidol. 2016; 10:880-90.
19. Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: a clinical guide for endocrinologists. Endocr Pract. 2018; 24:756-63.
20. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN et al. Clinical review on triglycerides. European Heart Journal. 2020; 41:99-109.
21. Marais AD, Solomon GA, Blom DJ. Dysbetalipoproteinaemia: a mixed hyperlipidaemia of remnant lipoproteins due to mutations in apolipoprotein E. Crit Rev Clin Lab Sci. 2014; 51:46-62.
22. Marais D. Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism. Curr Opin Lipidol. 2015; 26292-7.
23. Smelt AH, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. SeminVasc Med. 2004; 4:249-57.
24. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia. A global call action. JAMA Cardiol. 2020 [Epub ahead of print]
25. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. J Am Coll Cardiol. 2018; 72:662-80.
26. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015; 132:2167-92.
27. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M et al. Familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17093.
28. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population:guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013; 34:3478-90.
29. Neil HAW, Betteridge DJ, Broome K et al. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: Implications for clinical management. Atherosclerosis. 1999; 142:105-12.
30. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. Atherosclerosis. 2006; 188:398-405.
31. de Graaf J, van der Vleuten G, Stalenhoef AF. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia. Semin Vasc Med. 2004; 4:229-40.
32. Wierzbicki AS, Graham CA, Young IS et al. Familial combined hyperlipidaemia: under – defined and under – diagnosed? Curr Vasc Pharmacol. 2008; 6:13-22.
33. van der Kallen CJ, Voors-Pette C, de Bruin TW. Abdominal obesity and expression of familial combined hyperlipidemia. Obes Res. 2004; 12:2054-61.
34. Gaddi A, Cicero AF, Odoo FO et al. Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. Vasc Health Risk Manag. 2007; 3:877-86.
35. Weissglas-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. J Lipid Res. 2010; 51:2032-57.
36. Nagano M, Yamashita S, Hirano K et al. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. J Atheroscler Thromb. 2004; 11:110-21.
37. de Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES et al. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. J Lipid Res. 2004; 45:1967-74.
38. Kyriakou T, Hodgkinson C, Pontefract DE. Genotypic effect of the –565C. T polymorphism in the ABCA1 gene promoter on ABCA1 expression and severity of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25:418-2.
39. Ossoli A, Simonelli S, Vitali C et al. Role of LCAT in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2016; 23:119-27.
40. Miida T, Zhang B, Obayashi K et al. T13 M mutation of lecithin-cholesterol acyltransferase gene causes fish-eye disease. Clin Chim Acta. 2004; 343:201-8.

72

Hipertrigliceridemia | Por Que e Como Tratar?

Josivan G. Lima • Lucia Helena Coelho Nóbrega • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

A hipertrigliceridemia atinge elevadas proporções nos dias de hoje, em decorrência da maior prevalência de diabetes melito (DM), obesidade e outros componentes da síndrome metabólica, e aumenta o risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. O papel dos triglicerídeos (TG) no risco cardiovascular, no entanto, ainda não está totalmente estabelecido, mas há crescentes evidências apontando nessa direção.[1-3] Em indivíduos com alto risco cardiovascular, a normalização dos níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) com estatinas atenua esse risco, mas não o elimina. Acredita-se que a hipertrigliceridemia seja um dos fatores que contribuiria para a manutenção desse risco residual e seu tratamento promove impacto cardiometabólico,[1] como será apresentado neste capítulo.

CONCEITO DE HIPERTRIGLICERIDEMIA E METABOLISMO LIPÍDICO

A hipertrigliceridemia pode ser definida como elevação dos TG acima do percentil 95, para sexo e idade. Pode ser isolada ou combinada com outras alterações lipídicas; por exemplo, hipercolesterolemia (altos níveis de LDL-c, em particular de maior risco aterogênico, se contido em partículas pequenas e densas) ou níveis baixos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c).[4-7] O Quadro 72.1 resume os valores considerados normais ou alterados pela Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose,[7] publicada em 2017. Níveis de TG < 150 mg/dℓ são considerados desejáveis e ≥ 500 mg/dℓ, muito elevados.[7] Já a European Atherosclerosis Society (EAS) define hipertrigliceridemia leve a moderada como valores de TG entre 150 mg/dℓ (1,7 mmol/ℓ) e 880 mg/dℓ (10 mmol/ℓ), enquanto níveis de TG > 880 mg/dℓ (10 mmol/ℓ) caracterizam a hipertrigliceridemia grave.[5]

As fontes dos TG são: exógenas (provenientes da gordura da dieta), sendo os TG transportados por quilomícrons (QM); e endógenas (oriundas da síntese hepática), TG transportados pelas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Nos capilares do tecido adiposo e do músculo esquelético, VLDL e QM são hidrolisados pela lipase lipoproteica (LPL), em ácidos graxos livres. Após uma refeição, 90% dos TG são de origem intestinal (QM), ao passo que, em jejum, predominam os TG de origem endógena (VLDL). O aumento de lipoproteínas ricas em TG na circulação decorre de síntese aumentada no fígado, elevação da absorção intestinal ou diminuição do catabolismo periférico. Os remanescentes de QM e VLDL são removidos pelo fígado por meio de receptores específicos que também modulam a velocidade de depuração dessas partículas.[7] A Figura 72.1 mostra, de forma simplificada, o metabolismo dos TG.

Quadro 72.1 Classificação dos triglicerídeos (TG) segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2017).

Níveis de TG (mg/dℓ)	Categoria
< 150	Desejáveis
150 a 199	Limítrofes
200 a 499	Elevados
≥ 500	Muito elevados

Adaptado de Faludi et al., 2017.[7]

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, o maior estudo de coorte populacional disponível atualmente, o Estudo Longitudinal de Saúde no Adulto (ELSA), com inclusão de 15.105 servidores universitários das 5 regiões do país, evidenciou 31,2% de prevalência de hipertrigliceridemia (definida como níveis de TG > 150 mg/dℓ).[8] Esses dados são semelhantes aos obtidos no estudo NHANES, que registrou prevalência de 30% de hipertrigliceridemia na população norte-americana.[9] Com as mudanças no estilo de vida da população, propiciando sedentarismo e obesidade, a expectativa é de aumento nessas prevalências.[1,7]

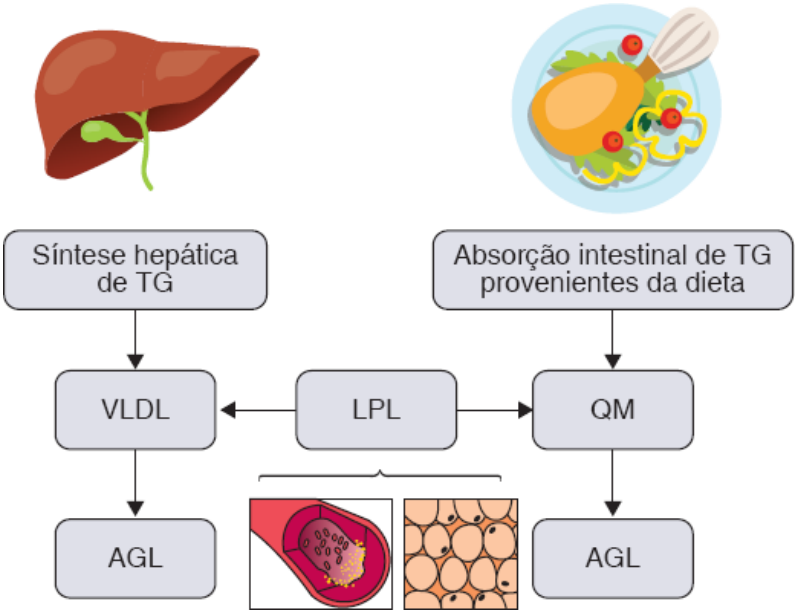


Figura 72.1 Metabolismo dos triglicerídeos (TG). VLDL: lipoproteínas de densidade muito baixa; AGL: ácidos graxos livres; LPL: lipase lipoproteica; QM: quilomícron.

CLASSIFICAÇÃO

A hipertrigliceridemia tem várias etiologias e pode ser classificada em primária ou secundária.[10] A base genética da hipertrigliceridemia primária foi identificada em apenas 5% dos casos.[11] Obesidade, sedentarismo, etilismo, diabetes melito e pré-diabetes são condições frequentemente associadas à hipertrigliceridemia.[12] Causas primárias (genéticas) e secundárias de hipertrigliceridemia estão listadas nos Quadros 72.2 e 72.3, respectivamente.[13]

SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com hipertrigliceridemia são assintomáticos e não apresentam alterações no exame físico. No entanto, nas formas graves dessa dislipidemia (geralmente com TG > 2.000 mg/dℓ), alguns sinais clínicos característicos podem estar presentes, como xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* e, nos casos de disbetalipoproteinemia, xantomas tuberosos e xantomas palmares (Figura 72.2). Os xantomas tendíneos, o arco corneano e os xantelasmas não ocorrem na hipertrigliceridemia, e apenas são vistos na hipercolesterolemia grave.[13]

O diagnóstico de hipertrigliceridemia deve ser confirmado por meio de dosagens laboratoriais dos níveis de TG em jejum. A aplicabilidade prática da dosagem da lipemia pós-prandial ainda é questionável, apesar de associação significativa com risco cardiovascular. Alguns autores propõem valores pós-prandiais de normalidade < 175 mg/dℓ.[13,14]

Quadro 72.2 Causas primárias de hipertrigliceridemia.

Fenótipo lipídico	Distúrbio genético	Mutação	Herança	Frequência	Manifestação na infância	Sinais clínicos	Aterosclerose prematura
VLDL-c e TG ↑ ou ↑↑	Hipertrigliceridemia familiar	Várias	Dominante/recessivo/não mendeliana	1:300	+	–	–
VLDL-c e/ou TG ↑↑↑ (TG e/ou CT ↑↑↑)	Hiperlipidemia familiar combinada	Apo-AI/CIII/AIV? LPL?	Dominante	0,5 a 1:100	+	–	++
IDL-c ↑↑↑ (CT e TG ↑↑)	Disbetalipoproteinemia	Apo-E (E2/E2) LPL? Apo-CIII?	Codominante/não mendeliana	1:10.000	+ (*raramente*)	Xantoma palmar (quase patognomônico; xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos	++
QM ↑↑↑ (TG ↑↑↑)	Hiperquilomicronemia	Apo-CII ↓↓ ou LPL ↓↓	Recessivo/codominante	1:1.000.000	+	Pancreatite; xantomas eruptivos; *lipemia retinalis*	+

VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; IDL-c: colesterol da lipoproteína de densidade intermediária; QM: quilomícrons; Apo: apolipoproteína; LPL: lipase lipoproteica. Adaptado de Hegele, 2001;[11] Berglund et al., 2014;[12] Izar et al., 2009.[13]

Quadro 72.3 Causas secundárias de hipertrigliceridemia.

- Dieta rica em carboidratos
- Obesidade
- Diabetes melito tipo 2
- Síndrome metabólica
- Hipotireoidismo
- Síndrome nefrótica
- Insuficiência renal crônica
- Etilismo

- Hepatopatias colestáticas crônicas
- Doenças autoimunes
- Gestação
- Dieta rica em carboidratos
- Medicamentos (glicocorticoides, estrogênios orais, tamoxifeno, betabloqueadores, tiazídicos, sequestrantes de ácidos biliares, imunossupressores, isotretinoína, inibidores de protease, antipsicóticos atípicos)

Adaptado de Izar et al., 2009.[13]

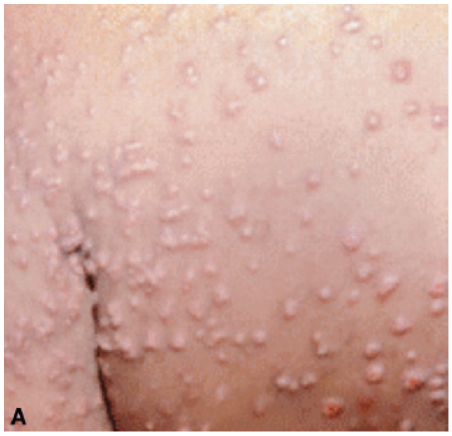
HIPERTRIGLICERIDEMIA E COMORBIDADES

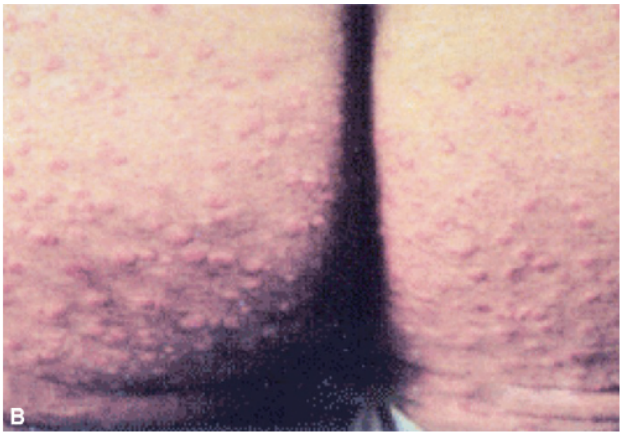
Diabetes melito

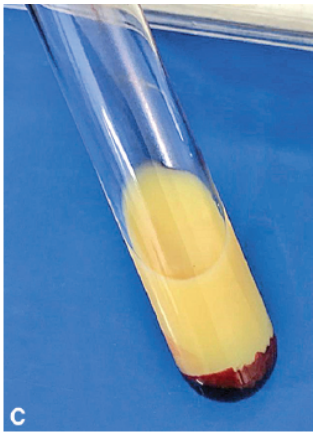
Pacientes com DM têm alto risco cardiovascular. Especificamente, os indivíduos com DM tipo 2 (DM2) têm a resistência insulínica como base fisiopatológica da doença. Uma vez que os TG são metabolizados pela lipase lipoproteica estimulada pela insulina, quanto pior a resistência insulínica, menor a ação da lipase lipoproteica e, consequentemente, maior a trigliceridemia.[15] O HDL-c sérico, por sua vez, varia inversamente com a trigliceridemia, de modo que a dislipidemia típica de diabéticos caracteriza-se por hipertrigliceridemia, baixo HDL-c e níveis de LDL-c comparáveis à população não diabética.[15] Entretanto, as partículas de LDL são frequentemente do fenótipo B, mais aterogênicas por serem pequenas e densas. Entende-se que o DM descompensado é causa de elevação secundária de TG e, com o controle da doença, geralmente se consegue alcançar adequado controle da hipertrigliceridemia.[16] O desequilíbrio de incretinas intestinais, com predomínio do peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 2 (GLP-2), também se associa a aumento de formação de QM, contribuindo para hiperlipemia pós-prandial do paciente diabético.[17]

Hipertrigliceridemia e pancreatite

Pancreatite aguda é sabidamente uma complicação da hipertrigliceridemia grave, sendo rara com valores de TG < 1.000 mg/dℓ.[18,19] Em uma série de 95 casos de pancreatite associada à hipertrigliceridemia (PAT), o valor mais baixo de TG foi 1.771 mg/dℓ.[18] Dados de estudos europeus revelam prevalência de 10 a 20% para PAT em indivíduos com TG > 1.000 mg/dℓ.[18] O quadro clínico e o tratamento da PAT são semelhantes aos de pancreatites de outras etiologias, mas sua patogênese não está definida.[19] Parece resultar da liberação local de ácidos graxos livres e lisolecitina, a partir de substratos das lipoproteínas no leito capilar do pâncreas. Quando a concentração desses lipídios excede a capacidade de ligação com a albumina, eles podem determinar a lise das membranas das células parenquimatosas, iniciando a pancreatite química. Em diversos estudos, a frequência de hipertrigliceridemia grave em pacientes com pancreatite aguda variou de 4 a 53%.[20,21]







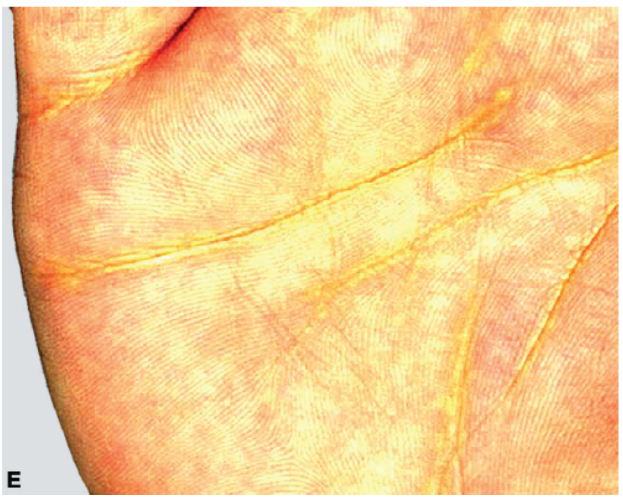


Figura 72.2 Manifestações das hipertrigliceridemias primárias. **A** e **B.** Xantomas eruptivos que são caracterizados por acúmulo de células espumosas com aspecto de erupções amarelas morbiliformes de 2 a 5 mm de diâmetro, em geral com uma aréola avermelhada. Associam-se a hipertrigliceridemias acentuadas e são reversíveis com o tratamento. Frequentes na quilomicronemia familiar ou na dislipidemia mista primária. Podem ocorrer no tronco, nas nádegas ou nas extremidades. **C.** Plasma lipêmico, quando o soro é deixado a 4°C *overnight* em paciente com triglicerídeos > 1.000 mg/dℓ. **D.** *Lipemia retinalis*: uma aparência leitosa dos vasos retinianos pode ser observada, quando as concentrações de triglicerídeos plasmáticas excedem 1.000 mg/dℓ. **E.** Xantoma palmar é um acúmulo de células espumosas de cor amarelo-alaranjada nas linhas das palmas das mãos, quase patognomônico da disbetalipoproteinemia. **F.** Xantoma tuberoso consiste em um acúmulo de células espumosas de cor alaranjada com cerca de 3 cm de diâmetro. Ocorre também na disbetalipoproteinemia, nas superfícies extensoras e nos cotovelos.

Curiosamente, por um mecanismo ainda não definido, dor abdominal recorrente pode ser observada em pacientes com hipertrigliceridemia grave (> 1.000 mg/dℓ), na ausência de evidência laboratorial (elevação amilase ou lipase) ou de imagem sugestiva de pancreatite.[20,21]

Hipertrigliceridemia e doença cardiovascular

A hipertrigliceridemia é fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV), sobretudo a doença arterial coronariana.[7,22] Em metanálise incluindo mais de 260 mil participantes, a *odds ratio* para DCV na comparação entre os indivíduos no terceiro tercil de TG e os no primeiro foi de 1,7 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,6 a 1,9).[23] Em estudo prospectivo incluindo 14 mil homens jovens cujos TG foram avaliados em intervalo de 5 anos, observou-se que os TG foram forte e independentemente associados a risco de DCV (*odds ratio* para DCV de 4,1), quando comparados indivíduos no quinto e no primeiro quintis de TG.[24] A importância da hipertrigliceridemia também é ratificada pelo fato de um terço dos indivíduos com DCV terem TG > 150 mg/dℓ.[5]

Acredita-se também que a hipertrigliceridemia muito contribua para o risco cardiovascular (CV) residual em pacientes tratados com estatinas.[1,22] Tal possibilidade foi comprovada em três estudos recentes que avaliaram pacientes com alto risco CV e níveis de LDL-c bem controlados (40 a 100 mg/dℓ) com o uso de estatinas. De fato, a ocorrência de eventos CV mostrou-se significativamente maior nos pacientes com TG elevados (200 a 499 mg/dℓ) do que naqueles com TG < 150 mg/dℓ.[25-27]

Entretanto, não está claro se a hipertrigliceridemia é causa de aterosclerose, já que os TG pouco se acumulam nas paredes arteriais, ou se são as alterações a ela associadas, como HDL-c baixo, aumento de partículas LDL pequenas e densas, resistência insulínica e aumento da coagulabilidade, que predispõem a aterosclerose.[7,22,28] Além disso, existem dúvidas, também, se a diminuição dos TG reduz o risco CV.[7,28] Por exemplo, em 7 grandes estudos, redução significativa de eventos CV apenas ocorreu em 3 deles, a despeito da robusta diminuição dos TG em todos os estudos.[28] Além disso, no estudo VA-HIT, o benefício foi o mesmo nos pacientes com TG abaixo ou acima de 150 mg/dℓ, ao passo que ele foi maior naqueles com HDL-c < 31,5 mg/dℓ *versus* aqueles com HDL-c ≥ 31,5 mg/dℓ.[29]

Assim, sugere-se, de forma esquemática, que TG moderadamente elevados (entre 200 e 499 mg/dℓ) poderiam aumentar o risco CV, ao passo que elevações mais significativas (em geral > 1.000 mg/dℓ) aumentariam o risco de pancreatite aguda.[1]

Hipertrigliceridemia em pacientes com infecção pelo HIV

Indivíduos acometidos da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em tratamento antirretroviral apresentam alto risco CV e elevada prevalência de alterações metabólicas.[27,30] A infecção pelo HIV por si só está associada à dislipidemia e seu tratamento com inibidores de protease frequentemente acarreta elevação dos TG, associada a baixos níveis de HDL-c e aumento do LDL-c, sugerindo um mecanismo relacionado à resistência insulínica e à síndrome metabólica.[7,13]

Embora modificações da estratégia terapêutica antirretroviral e a mudança de estilo de vida possam reduzir de maneira significativa a hipertrigliceridemia, frequentemente a instituição de tratamento medicamentoso é necessária. Fibratos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com estatinas nesses indivíduos, mas vale lembrar que a sinvastatina é contraindicada em função de sua metabolização pelo CYP 4503A4, mesmo sítio de biotransformação de inibidores de protease/transcriptase reversa (além de alguns antibióticos e antifúngicos), o que determina maiores riscos de toxicidade hepática e muscular induzidos pela estatina. Pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina ou fluvastatina podem ser utilizadas com maior segurança, visto que não são metabolizadas pelo CYP 4503A4. O ácido nicotínico seria uma alternativa menos eficaz em casos de intolerância às estatinas.[13,30]

HIPERTRIGLICERIDEMIA NA INFÂNCIA

Os níveis esperados de TG máximos para idade e sexo na infância diferem dos valores considerados normais para o adulto. Diante de uma criança com níveis elevados de TG, deve-se tentar corrigir ou eliminar o fator desencadeante, como obesidade, sedentarismo ou diabetes descompensado, e orientar mudança de estilo de vida, reservando-se os medicamentos hipolipemiantes para os casos mais graves, a partir dos 10 anos de idade. Havendo indicação de tratamento medicamentoso, pode-se utilizar fenofibrato ou ciprofibrato, em baixas doses e com cautela. A associação de medicamentos pode ser necessária.[7,13] Deve-se atentar, entretanto, que quanto mais elevada a trigliceridemia (em alguns casos, os TG podem exceder 10.000 mg/dℓ), e principalmente se for diagnosticada devido a uma pancreatite aguda, maior será a chance de se tratar de uma hiperquilomicronemia.[13] Esta última, mais frequentemente, resulta de mutações nos genes de proteínas envolvidas na hidrólise dos QM (lipase lipoproteica, Apo-CII e glicosilfosfatidilinositol ancorada à proteína de ligação da lipoproteína de alta densidade 1 [GPIHBP1]).[13]

Os QM são hidrolisados pela LPL ao longo da superfície luminal de capilares, principalmente no coração, no músculo esquelético e no tecido adiposo. A Apo-CII ativa a LPL. A GPIHBP1, por sua vez, é uma proteína do endotélio dos capilares que proporciona uma plataforma para o processamento dos QM mediado pela LPL.[13]

Em casos de hiperquilomicronemia, a resposta terapêutica aos fibratos é pobre, sendo a dieta a medida terapêutica principal.[13]

HIPERTRIGLICERIDEMIA NA GESTAÇÃO

Hipertrigliceridemia grave pode ocorrer na gestação, inclusive associada à pancreatite aguda. As opções terapêuticas são limitadas pela menor experiência ou contraindicação ao uso de hipolipemiantes durante a gravidez. Fibratos são apenas indicados nos casos mais graves de hipertrigliceridemia não responsivos à dietoterapia e com risco de evolução para pancreatite aguda. Na literatura, existem alguns relatos do uso de genfibrozila,[31] bezafibrato[32] ou fenofibrato[33] em gestantes com hipertrigliceridemia grave, associada ou não à pancreatite aguda, sem aparentes efeitos deletérios no feto. Também de forma *off label*, nos casos de hipertrigliceridemia grave e risco iminente de pancreatite aguda, o uso de orlistate no terceiro trimestre de gestação seria uma opção, uma vez que ele inibe a lipase intestinal e poderia reduzir em até 30% a absorção intestinal de gordura.[34]

POR QUE TRATAR?

O tratamento da hipertrigliceridemia visa à prevenção de pancreatite aguda e à redução de risco CV.[7,13] Contudo, os dados sobre os benefícios na redução de eventos cardiovasculares por meio da diminuição dos níveis séricos dos TG não são tão robustos quanto os observados com o tratamento da

hipercolesterolemia.[5,7,29,36-39]

O tratamento da hipertrigliceridemia inclui mudanças no estilo, farmacoterapia e o tratamento das causas secundárias de elevação dos TG.[5,7,13]

Em contrapartida, a revisão de Chapman et al.[40] indica ser útil, para indivíduos de alto risco cardiovascular, a adição de um fibrato (preferencialmente o fenofibrato) à estatina, em dose adequada, diante de níveis de TG > 150 mg/dℓ e/ou HDL-c < 40 mg/dℓ. Aparentemente, a associação de fibratos, na tentativa de se reduzir a hipertrigliceridemia em pacientes com alto risco CV, diminui eventos coronarianos, mas não a mortalidade global.[40]

É importante lembrar que as causas secundárias devem ser sempre tratadas antes de se pensar especificamente em iniciar um fibrato.[13]

COMO TRATAR?

Mudanças no estilo de vida

Obesidade e consumo excessivo de álcool e/ou ácidos graxos saturados são as principais causas de hipertrigliceridemia secundária.[7,10,13] As mudanças no estilo de vida devem, pois, ser sempre incentivadas nos indivíduos com hipertrigliceridemia e devem incluir dieta apropriada, associada a atividade física regular, redução de consumo de álcool e abandono do tabagismo (Quadro 72.4).[41] A meta deve ser uma diminuição de, pelo menos, 5 a 10% do peso corporal nos indivíduos obesos, em especial naqueles com síndrome metabólica.[7,13] No tratamento da hipertrigliceridemia, o alcance das metas nutricionais é variável e depende da adesão à dieta e às mudanças no estilo de vida, o que resultará em perda de peso e redução de 20 a 30% nos níveis séricos de TG.[7] Este efeito geralmente é preservado, desde que o peso não seja recuperado.

Em muitos estudos, a redução dos níveis de TG devido à perda de peso é de 20 a 30%. O exercício físico regular é mais eficiente em reduzir os TG séricos do que em promover perda ponderal.[5]

Quadro 72.4 Impacto da modificação de hábitos alimentares e estilo de vida nos níveis séricos dos triglicerídeos.

Intervenção não medicamentosa	Magnitude
Redução de peso	+++
Redução da ingestão de bebidas alcoólicas	+++
Redução da ingestão de açúcares simples	+++
Redução da ingestão de carboidratos	+++
Substituição (parcial) de ácidos graxos saturados por mono e poli-insaturados	++
Aumento da atividade física	++

Adaptado de Faludi et al., 2017.[7]

■ *Dieta*

A dieta é uma maneira eficaz de diminuir os níveis elevados de TG. Todas as mudanças na dieta que levam à perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade reduzem a hipertrigliceridemia; embora nem todos usem os mesmos mecanismos.[40] A diminuição da ingestão de gorduras alimentares leva a menores quantidades de lipoproteínas derivadas do intestino e, portanto, diminui a hiperlipidemia pós-prandial.[5,7] O consumo reduzido de açúcares simples (mono e diglicerídeos) ajuda a melhorar a resistência à insulina e afeta positivamente a produção hepática de lipoproteínas ricas em TG. Existem também evidências associando o consumo de frutose com aumento nos níveis de TG (sobretudo nos pacientes com hipertrigliceridemia). Por exemplo, um consumo de frutose que atinja 15 a 20% da energia total ingerida pode elevar os TG em até 30 a 40%. A sacarose, um dissacarídeo contendo glicose e frutose, representa uma importante fonte de frutose na dieta.[5-7,40]

O paciente com hipertrigliceridemia deve, pois, ser orientado a realizar dieta com baixo a moderado teor de carboidratos (dando preferência àqueles com baixo índice glicêmico), baixo teor de frutose (< 10% do valor calórico total [VCT]), alto teor de fibras e consumo de gorduras monoinsaturadas. Nas hipertrigliceridemias mais graves, deve orientar-se redução de gorduras totais na dieta para um máximo de 10% das calorias diárias, com preferência sempre para as gorduras monoinsaturadas. Ademais, o controle da hiperglicemia é fundamental, pois ela agrava a hipertrigliceridemia.[5-7]

A lipemia induzida pelo etanol parece resultar da inibição da lipase lipoproteica (LPL) e a consequente redução na hidrólise de quilomícrons. Além disso, o produto da metabolização do álcool é a acetilcoenzima A (acetil-CoA), principal precursora da síntese de ácidos graxos. Assim, a restrição ao consumo de álcool deve ser enfatizada, com abstinência total nas hipertrigliceridemias mais graves.[7]

■ *Atividade física*

Deve ser encorajada atividade física aeróbica por, pelo menos, 30 minutos em 5 dias da semana. Recomenda-se atividade física que produza aumento em 60 a 75% da frequência cardíaca máxima. Quando o paciente é submetido à dieta e à perda de peso, os níveis de TG reduzem, em média, 25% (até cerca de 50%), mas há grande variação individual.[7]

Tratamento medicamentoso

No tratamento da hipertrigliceridemia isolada, a opção de escolha são os fibratos. Os ácidos graxos ômega-3 e o ácido nicotínico podem ser empregados como terapia adjunta ou alternativa, sobretudo quando os fibratos não propiciarem a resposta terapêutica desejada ou não forem bem tolerados.[41-45]

Na hiperlipidemia mista, os níveis de TG deverão orientar o modo como o tratamento farmacológico será instituído.[7,35,41] Com níveis > 500 mg/dℓ, o objetivo terapêutico é a redução do risco de pancreatite.[7] Deve-se, pois, iniciar o tratamento com um fibrato, adicionando-se, se necessário, os ácidos graxos ômega-3 e/ou o ácido nicotínico. Após a redução de TG, deve-se avaliar a necessidade de diminuição dos níveis do LDL-c.[7,13] Quando os níveis iniciais de TG forem < 500 mg/dℓ, deve-se iniciar o tratamento com uma estatina, de modo isolado ou em combinação com a ezetimiba.[7,13,41] O recomendável é priorizar a meta do LDL-c, para depois avaliar a necessidade de associação de medicamentos para a correção da hipertrigliceridemia.[7] As estatinas reduzem os TG em 10 a 20%, com maior eficácia observada nos compostos de longa meia-vida, como atorvastatina, pitavastatina e rosuvastatina.[41]

■ *Fibratos*

Os principais representantes deste grupo são fenofibrato, ciprofibrato e bezafibrato. Genfibrozila atualmente tem importância apenas histórica.[7,13,35]

Mecanismos de ação. Derivados do ácido fíbrico, os fibratos são agonistas de receptores nucleares denominados "receptores alfa ativados de proliferação dos peroxissomos" (PPAR-a) (Figura 72.3),[46] os quais são responsáveis pela expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico. Esse estímulo leva a aumento da produção e ação da LPL, redução da apolipoproteína CIII (Apo-CIII), a qual inibe a LPL, e maior síntese da Apo-AI, resultando em diminuição dos níveis de TG e aumento do HDL-c. O aumento da atividade da LPL incrementa a hidrólise dos TG na VLDL e nos QM. A redução dos TG pelos fibratos altera as subfrações de LDL, com aumento do tamanho e diminuição de sua suscetibilidade à oxidação (Figura 72.4). Ademais, fibratos são capazes de aumentar a excreção biliar do colesterol e a afinidade das LDL pelos receptores específicos, contribuindo para redução do LDL-c.[7,13,41]

Aos fibratos foram também atribuídos efeitos pleiotrópicos, que incluem redução de níveis da proteína C reativa de alta sensibilidade, melhora da sensibilidade insulínica e da hiperuricemia, e aumento da expressão de óxido nítrico sintetase no endotélio vascular. Tais efeitos promoveriam uma ação anti-inflamatória, antiaterogênica, antitrombogênica e vasodilatadora.[47-49]

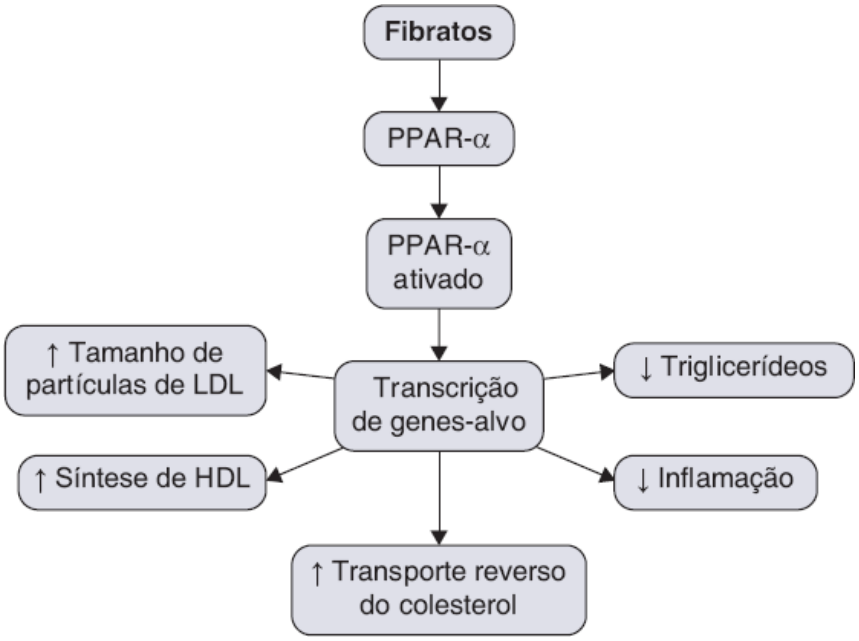


Figura 72.3 Mecanismo de ação dos fibratos. HDL: lipoproteína de alta densidade.

Um dos fibratos em particular, o fenofibrato, após uso prolongado em pacientes com DM2, reduziu a microalbuminúria e a progressão de retinopatia diabética.[50]

Eficácia e posologia. As doses habituais dos fibratos atualmente disponíveis e seus efeitos nos lipídios estão resumidos no Quadro 72.6. Os fibratos são os fármacos mais eficazes em diminuir os níveis séricos e TG (redução de 30 a 50%). Eles também elevam o HDL-c e causam discreta redução do LDL-c.[5,7,13]

Redução no risco cardiovascular. Os resultados dos principais estudos com fibratos, como FIELD[38] e VA-HIT,[29] sugeriram que os benefícios em termos de redução de eventos cardiovasculares com esses fármacos somente ocorreriam ou seriam mais evidentes em subgrupos de pacientes com níveis de TG > 204 mg/dℓ e níveis de HDL-c < 34 mg/dℓ. Uma revisão sistemática e metanálise de 18 estudos revelou que, em indivíduos de alto risco cardiovascular, a terapia com fibratos propiciou redução de 10% no risco relativo (RR) para eventos cardiovasculares maiores (p = 0,048) e de 13% no RR para eventos coronarianos(p < 0,0001).[39] Não houve, contudo, redução no RR para acidente vascular cerebral (AVC), mortalidade por todas as causas ou mortalidade cardiovascular.[39]

Os dados sobre os benefícios cardiovasculares da adição de fibratos a indivíduos com dislipidemia mista em uso de estatinas são controversos.[7,13] Por isso, as diretrizes da maioria das sociedades médicas não recomenda essa terapia combinada, exceto em casos particulares (Quadro 72.5).[5,7,15,2,22,32] A revisão de Chapman et al.40 indica ser ela útil para pacientes de alto risco cardiovascular que, a despeito do uso de dose adequada de estatina, permaneçam com valores de TG > 150 mg/dℓ e/ou de HDL-c < 40 mg/dℓ. No ACCORD Lipid Study (ALS), a adição de fenofibrato à estaatina não se mostrou superior ao placebo, com exceção de um subgrupo de homens com diabetes melito tipo 2 com TG > 204 mg/dℓ e níveis de HDL-c < 34 mg/dℓ.[37] No entanto, o estudo de seguimento estendido do ALS (ACCORDION) revelou um "efeito de legado" ou "memória metabólica" nos pacientes que tomaram fenofibrato em comparação ao placebo, resultando em menores taxas de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e insuficiência cardíaca.[46]

As diretrizes brasileiras para prevenção de doença cardiovascular em pacientes com DM recomendam a terapia combinada no subgrupo com TG >204 mg/dℓ e HDL-c < 34 mg/dℓ, apesar de uso de estatina e das MEV.[15] Segundo as diretrizes europeias para o tratamento da dislipidemia,5 o fenofibrato pode ser indicado diante de níveis de TG > 200 mg/dℓ ou colesterol não-HDL elevado (30 mg/dl acima da meta definida de LDL-c), a despeito dos valores de LDL-c na meta e do uso de estatina, em casos de DM2, DM1 com complicação microvascular, prevenção secundária, bem como outros indivíduos com alto risco CV.[5]

Tolerabilidade. De modo geral, os fibratos são seguros e bem tolerados. Seus principais efeitos colaterais são: náuseas, diarreia, redução da libido, dores musculares, astenia, erupção cutânea, prurido, cefaleia e insônia. Geralmente são transitórios ou de leve intensidade.[51]Colestase e elevação discreta das enzimas hepáticas podem ocorrer, mas são raros os casos de hepatite tóxica ou rabdomiólise.[52] Esta última é mais frequente quando os fibratos (sobretudo a genfibrozila) são associados às estatinas. Portanto em caso de terapia combinada, deve-se evitar o uso de genfibrozila e dar preferência ao fenofibrato micronizado, pela menor interferência com o metabolismo hepático das estatinas.[5-7,13]

Quadro 72.5 Indicações de tratamento farmacológico para a hipertrigliceridemia.

Diretrizes brasileiras/AHA/ADA[7,15,22,32]

- TG > 500 mg/dℓ: indicado o uso de fibrato, independentemente do risco CV, juntamente com as MEV (visando à prevenção de pancreatite aguda); adicionar ácido nicotínico e/ou ômega-3, se necessário
- TG < 500 mg/dℓ: priorizar a redução de risco CV com o uso de estatinas (se necessário)

- Em casos de dislipidemia mista e TG < 500 mg/dl, a adição de um fibrato (de preferência, o fenofibrato) à estatina pode trazer benefícios cardiovasculares em diabéticos com TG > 204 mg/dℓ e HDL-c < 34 mg/dℓ.

Diretrizes da ESC/EAS[5]

- DM2; DM1 + complicação microvascular; prevenção secundária; outros indivíduos com alto risco CV: fenofibrato pode ser indicado diante de TG > 200 mg/dℓ, a despeito do LDL-c na meta e do uso de estatina em dose adequada

Endocrine Society[6]

- TG > 1.000 mg/dℓ: indicado o uso de fibratos, na prevenção de pancreatite aguda

AHA: American Heart Association; ADA: American Diabetes Association; ESC: European Society of Cardiology; EAS: European Atherosclerosis Society; TG: triglicerídeos; CV: cardiovascular; MEV: mudanças no estilo de vida; DM1: diabetes melito tipo 1; DM2: diabetes melito tipo 2; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade. Adaptado de Catapano et al., 2016;[5] Berglund et al., 2012;[6] Faludi et al., 2017;[7] Bertoluci et al., 2017;[15] American Diabetes Association, 2016.[35]

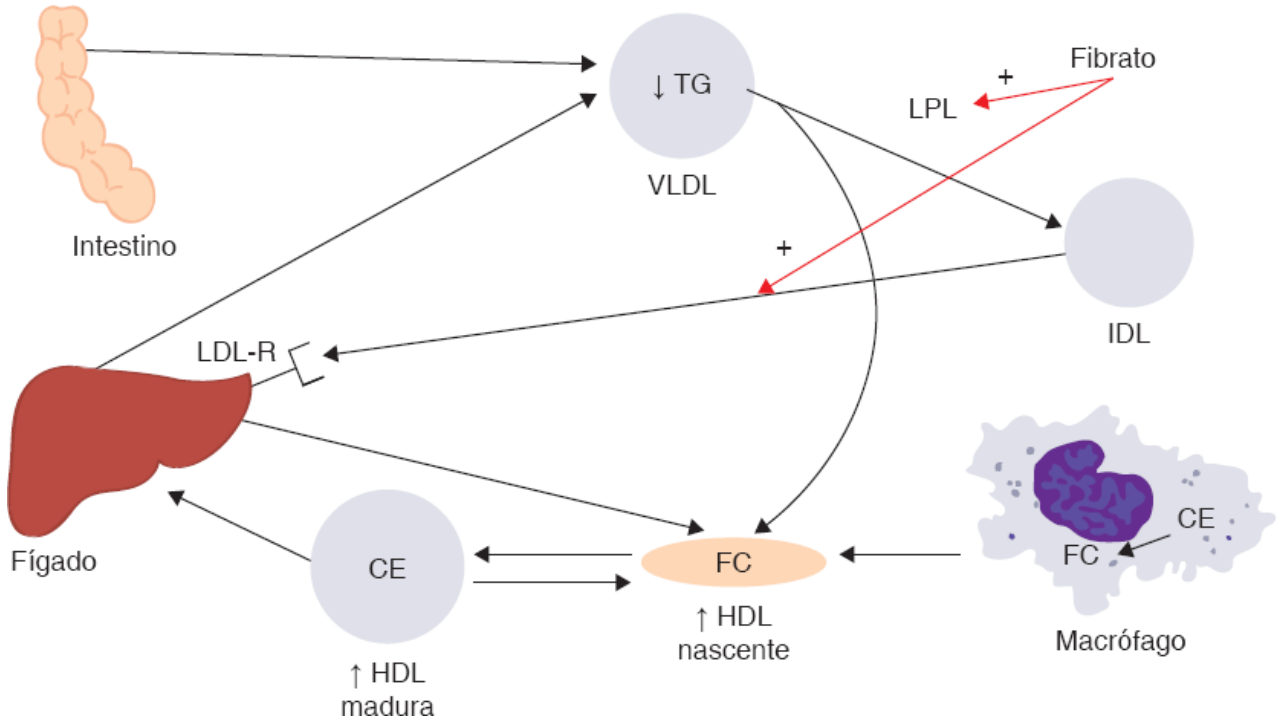


Figura 72.4 Esquematização do mecanismo de ação dos fibratos. CE: éster de colesterol; FC: colesterol livre; HDL: lipoproteína de alta densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; LDL-R: receptor da lipoproteína de baixa densidade; LPL: lipase lipoproteica; TG: triglicerídeos.

Quadro 72.6 Doses dos fibratos e efeitos no perfil lipídico (percentuais médios).

Medicamento	Nome comercial	Dose (µg/dia)	↑ HDL-c (%)	↓ TG (%)*	↓ LDL-c (%)
Bezafibrato	Bezafibrato®; Cedur® etc.	200 a 600	7 a 11	30 a 60	Variável
Bezafibrato de liberação prolongada	Cedur retard®	400	7 a 11	30 a 60	Variável
Ciprofibrato	Lipless®, Oroxadin®etc.	100	7 a 11	30 a 60	Variável
Fenofibrato	Fenofibrato®, Lipidil®, Lipanon®etc.	160 a 250	7 a 11	30 a 60	Variável
Genfibrozila	Genfobrozila®, Lopid®	600 a 1.200 900	7 a 11	30 a 60	Variável

*Efeito dependente da dose utilizada e do valor basal dos triglicerídeos (TG). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade. Adaptado de Faludi et al., 2017.[7]

Uso de fibratos na doença renal crônica

Os fibratos são eliminados primariamente por via renal, devendo ser usados com cautela e em doses menores, se houver disfunção renal. Também relatou-se que eles causam elevação dos níveis séricos de creatinina (com a possível exceção da genfibrozila), por um mecanismo não plenamente elucidado, particularmente nos casos com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 mℓ/min/1,73 m^2.[53] No estudo FIELD, o uso do fenofibrato em pacientes com TFGe ≥ 30 mℓ/min/1,73 m^2 não teve efeito adverso na função renal.[54]

As recomendações atuais para o uso de fibratos na doença renal crônica são os casos de hipertrigliceridemia grave (TG > 1.000 mg/dℓ), de forma cuidadosa e com ajuste da dose de acordo com a função renal (Quadro 72.7).[55,56] Fibratos não devem ser prescritos a pacientes submetidos à diálise.[56]

Quadro 72.7 Doses máximas de fibratos recomendadas pela National Kidney Foundation (NKF) em pacientes com redução da função renal, de acordo com o valor da taxa de filtração glomerular (mℓ/min/1,73 m^2).

Medicamento	> 90	60 a 90	15 a 59	< 15
Bezafibrato	200 mg, 3 vezes/dia	200 mg, 2 vezes/dia	200 mg, 1 vez/dia	Evitar
Ciprofibrato	200 mg, 1 vez/dia	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Fenofibrato	200 mg, 1 vez/dia	134 mg, 1 vez/dia	67 mg, 1 vez/dia	Evitar
Genfibrozila	600 mg, 2 vezes/dia	600 mg, 2 vezes/dia	600 mg, 2 vezes/dia	Evitar

Adaptado de Kasiske et al., 2004.[56]

■ *Ácido nicotínico*

O ácido nicotínico promove redução da síntese de TG, VLDL e Apo-B, além de diminuição do LDL-c e aumento de tamanho e densidade dessas partículas. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado. Postula-se que reduza a mobilização intracelular de ácidos graxos livres nos hepatócitos e promova inibição direta e seletiva da diacilglicerol aciltransferase-2 (DGAT-2), diminuindo a síntese de TG em 20 a 50%. O ácido nicotínico aumenta a produção de Apo-AI e diminui seu catabolismo, o que favorece o aumento do transporte reverso de colesterol e dos níveis de HDL-c em até 35% (Figura 72.5).[7,13,57]

Posologia. Recomenda-se iniciar o ácido nicotínico de liberação prolongada (Metri®) na dose de 500 mg à noite, seguida de aumentos gradativos a cada 4 semanas, sempre de 250 mg, até alcançar a dosagem máxima de 2.000 µg/dia, se necessário, com o intuito de diminuir a ocorrência de reações adversas.[7,13]

Eficácia. O ácido nicotínico tem uma ação moduladora nos lipídios bastante abrangente, aumentando o HDL-c de maneira dose-dependente em até 25%, e reduzindo ambos LDL-c em 15 a 18% e TG de 20 a 40% na dose de 2 g/dia. Além disso, é o único fármaco que eleva os níveis de lipoproteína (a), chegando a até 30% nessa dose. A despeito desses efeitos benéficos no perfil lipídico, grandes estudos de segurança CV[58-60] não demonstraram redução de eventos cardiovasculares com o ácido nicotínico, apesar de estudos de imagem evidenciarem diminuição da progressão de aterosclerose, com reduções da placa de ateroma e da espessura íntima-média, possivelmente por efeitos anti-inflamatórios ou vasoprotetores.[7]

Tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais habituais são rubor facial, prurido e toxicidade hepática. O rubor pode ser minimizado pela tomada do medicamento à noite ou pelo uso do ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros anti-inflamatórios não esteroides, 30 a 60 minutos antes da administração do ácido nicotínico. Hiperglicemia e hiperuricemia podem também ocorrer.[7,13,57]

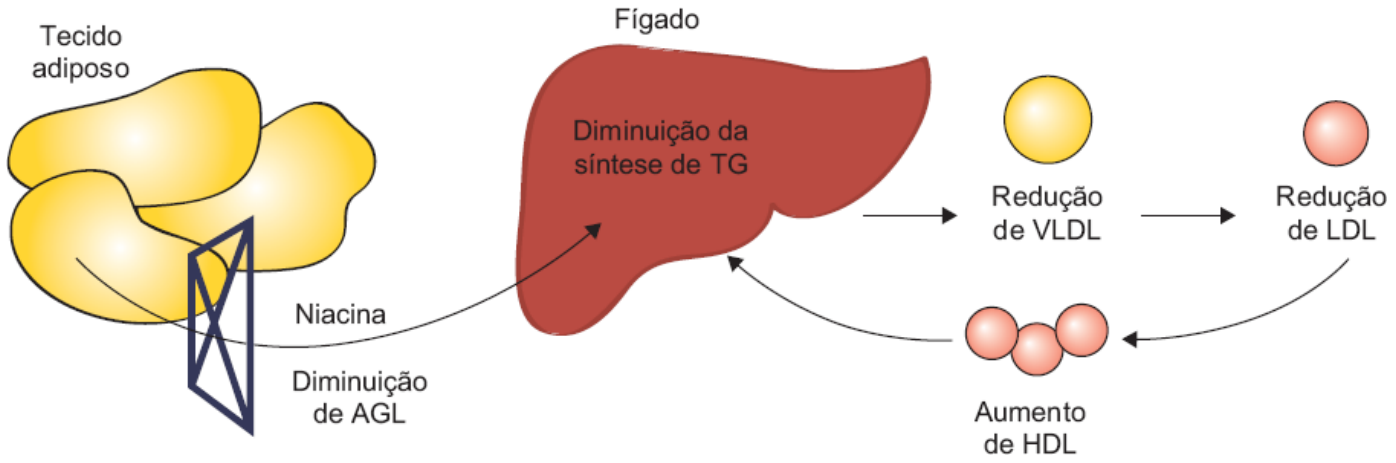


Figura 72.5 Mecanismo de ação do ácido nicotínico (niacina). TG: triglicerídeos; AGL: ácidos graxos livres; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LDL: lipoproteína de alta densidade.

Os frequentes efeitos colaterais e a falta de eficácia em reduzir eventos cardiovasculares, a despeito dos benefícios bioquímicos, tornam o ácido nicotínico pouco utilizado na maioria dos países, sendo atualmente proscrito na Europa.[7,13]

■ *Ômega-3*

Os ácidos graxos ômega-3 (n-3 FA) são derivados do óleo de peixes, capazes de reduzir a síntese hepática de VLDL e, por consequência, de TG. Não são sintetizados em nosso organismo e devem ser ingeridos por meio de dieta e suplementação alimentar. Os principais são o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA).[7,13]

Os n-3 FA podem ser indicados como terapia adjuvante na hipertrigliceridemia grave, bem como em intolerância ou contraindicações aos fibratos.

Potenciais efeitos pleiotrópicos dos n-3 FA incluem ações anti-inflamatória, antitrombótica, antiagregante plaquetária e antiarrítmica, bem como melhora na disfunção endotelial.[7,13]

Posologia e eficácia. Na dose de 4 g/dia (dose máxima autorizada pela Food and Drug Administration [FDA]), os n-3 FA possibilitam redução de 20 a 30% nos TG. Redução > 30% ocorre com níveis de TG > 500 mg/dℓ.[61] Recomenda-se dose inicial de 1 g/dia para reduzir o surgimento de reações adversas à medicação.[7]

Redução de eventos cardiovasculares (ECV) com o uso de n-3 FA foi testada em alguns estudos, sem sucesso.[62-64] Somente no estudo REDUCE IT, publicado em 2019, evidenciou benefício significativo, com redução de 25% nos ECV.[65] Neste estudo, avaliou-se o efeito de um EPA purificado, o ácido etil-eicosapentaenoico ou *etil icosapent* (IPE), na redução de ECV em pacientes com TG entre 135 e 499 mg/dℓ e alto risco cardiovascular, tais como indivíduos com idade ≥ 45 anos e DCV aterosclerótica preexistente (71%) ou sujeitos com idade ≥ 45 anos e DM associado a dois ou mais fatores de risco adicionais para DCV (29%), todos sob terapia com estatina de alta intensidade ou na máxima dose tolerada.[65] No início do estudo, a trigliceridemia basal variava de 135 a 499 mg/dℓ (mediana de 216), e os valores de LDL-c situavam-se entre 41 e 100 mg/dℓ. Um total de 8.179 pacientes foram acompanhados por 4,9 anos. Ao final, no grupo randomizado para o IPE, observou-se uma redução de 25% (IC 95%, 17 a 32%, $p < 0,001$) no *end point* primário, representado pela combinação de 5 de

eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização coronariana e hospitalização por angina instável). Essa redução foi de 38% nos pacientes com TG > 200 mg/dℓ e HDL-c ≤ 35 mg/dℓ.[65]

Em dezembro de 2019, o IPE (Vascepa®) foi aprovado pela FDA como terapia adjunta para reduzir o risco cardiovascular (CV) em pacientes com TG ≥ 150 mg/dℓ em uso de estatina (na dose máxima tolerada) que tenham DCV estabelecida ou DM associado a dois ou mais fatores de risco adicionais para DCV.[66] A decisão da FDA foi referendada nos EUA pela National Lipid Association[67] e pela American Heart Association.[61]

Tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, eructação, distensão abdominal, flatulência, diarreia e hálito com odor de peixe. Contudo, nos estudos clínicos, menos de 5% dos pacientes abandonaram o tratamento devido a esses sintomas. Hiperglicemia já foi relatada no passado,[7] mas não foi observada nos estudos mais recentes, em que a dose máxima utilizada foi de 4 g/dia.[61,65]

■ *Estatinas*

Embora sejam os fármacos de escolha para tratamento da hipercolesterolemia, as estatinas também são capazes de reduzir os TG em até 26% (maior eficácia com rosuvastatina, atorvastatina e pitavastatina) e aumentar HDL-c em até 10%. Os melhores resultados são relatados em indivíduos com elevação moderada de ambos – TG e LDL-c.[7]

Para pacientes que usem a combinação de estatinas e fibratos, recomenda-se que esses fármacos sejam ingeridos em horários distintos do dia para reduzir eventuais interações e toxicidade. Além disso, deve-se evitar a genfibrozila, em função do maior risco de miotoxicidade e rabdomiólise. Mais informações sobre as estatinas podem ser consultadas no Capítulo 73, *Tratamento da Hipercolesterolemia*.

Plasmaférese

A plasmaférese pode ser indicada em casos de hipertrigliceridemia grave, em geral de base genética, com muito alto risco de pancreatite e DCV, em casos de incapacidade de controle dos níveis de TG, apesar de tratamento adequado com dieta, atividade física e medicamentos, inclusive com associação dos fármacos disponíveis. Tem alto custo e deve ser reservada apenas para esses casos, em centros especializados.[68,69]

Novos fármacos

Novas terapias para hipertrigliceridemia estão em desenvolvimento.[70] *Lomitapide* é um medicamento inibidor da proteína de transferência de TG microssomal, que reduz a transferência de TG para as lipoproteínas aterogênicas e ricas em Apo-B, diminuindo, assim, a síntese hepática de TG. O incremento no depósito de gordura no fígado pode, no entanto, ser um limitante.[70] Inibidores da DGAT-1, dentre outros fármacos em estudo, também são potenciais terapias futuras para a hipertrigliceridemia.[70,71]

Manejo da síndrome da quilomicronemia familiar

A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF) é um distúrbio autossômico recessivo raro causado por mutações no gene da lipase lipoproteica (LPL), resultando no acúmulo de quilomícrons no plasma e hipertrigliceridemia grave.[72] A resposta aos fibratos é geralmente insatisfatória, de modo que a dieta é a melhor forma de tratamento.[72] Faz-se necessária, contudo, uma redução drástica de ingestão de gordura (8 a 10% do total de calorias diárias), o que dificulta a adesão ao tratamento a longo prazo.[72]

Em alguns países, já está comercialmente disponível o *volanesorsen*, um oligonucleotídio antissenso inibidor do mRNA da anti-Apo-CIII.[73,74] Esse fármaco, ainda não aprovado pela FDA, tem se mostrado bastante eficaz no manejo da SQF, reduzindo os níveis de TG em 70 a 80%.[73,74] Como a Apo-CIII inibe a LPL, a redução nos seus níveis leva ao aumento da atividade da enzima, com consequente maior hidrólise das moléculas de QM.[73] Em estudo recente, ele reduziu os TG para menos de 750 mg/dℓ em 77% dos pacientes com SQF tratados.[73] Um dos potenciais efeitos adversos é a plaquetopenia, que precisa ser monitorada.[73,74]

Metas de tratamento

O ideal é que indivíduos com alto risco CV mantenham os níveis de TG em jejum < 150 mg/dℓ.[5-8] Entretanto, alguns autores consideram a meta de colesterol não HDL (adequada ao risco CV) mais realista para indicação de tratamento e acompanhamento.[75] Nos casos de hipertrigliceridemia grave, manter a trigliceridemia < 1.000 mg/dℓ geralmente é suficiente para evitar a pancreatite aguda.[7]

▸ Resumo

A hipertrigliceridemia é uma condição frequente na prática clínica que requer diagnóstico e tratamento precoces. Ela pode ser primária, mas, na maioria dos casos, resulta de ingestão excessiva de gorduras e carboidratos, consumo de bebidas alcoólicas, diabetes melito descompensado e obesidade. No manejo da hipertrigliceridemia, devem ser recomendadas atividade física regular e dietas com teor moderado de carboidratos, preferencialmente de baixo índice glicêmico, evitando-se a ingestão de bebida alcoólica. Investigação e tratamento das causas secundárias de hipertrigliceridemia são prioritários e devem visar à redução dos níveis de triglicerídeos (TG). Diante de valores de TG muito elevados (> 1.000 mg/dℓ), deve-se procurar reduzi-los rapidamente, devido ao risco aumentado de pancreatite aguda. Havendo indicação de tratamento farmacológico, os fibratos, preferencialmente o fenofibrato, devem ser a primeira escolha. Ácido nicotínico e ácidos graxos ômega-3 também reduzem TG e podem ser usados em caso de intolerância aos fibratos ou como terapia adicional em caso de hipertrigliceridemia grave. Na dislipidemia mista, os fibratos (com exceção da genfibrozila) podem ser adicionados às estatinas nas seguintes situações; (1) pacientes de alto risco cardiovascular com LDL-colesterol na meta em uso de estatina, mas níveis de TG > 200 mg/dℓ ou colesterol não HDL elevado (30 mg/dℓ acima da meta definida de LDL-c); (2) portadores de diabetes melito com TG > 204 mg/dL e HDL-colesterol < 34 mg/dℓ, a despeito das mudanças do estilo de vida e do uso de estatina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. Lancet. 2014; 384:626-35.
2. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation. 2007; 115:450-8.
3. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol. 1998; 81:7B-12B.
4. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract. 2012; 18(Suppl 1):1-78.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 37:2999-3058.
6. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2969-89.
7. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK et al. VI Brazilian guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2 Suppl 1):1-76.
8. Schimidt MI, Duncan BB, Mill JG et al. Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). Int J Epidemiol. 2015; 44:68-75.

9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287:356-9.
10. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. CMAJ. 2007; 176:1113-20.
11. Hegele RA. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. Am J Hum Genet. 2001; 69:1161-77.
12. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC et al. Treatment options for hypertriglyceridemia: from risk reduction to pancreatitis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014; 28:423-37.
13. Izar MCO, Kasinski N, Fonseca FAH. Dislipidemias: diagnóstico e tratamento. In: Serrano Jr. CV et al. (Ed.). Tratado de cardiologia da Socesp. São Paulo: Manole; 2009. pp. 562-83.
14. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridemia: implications for definition, diagnosis and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:655-66.
15. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). Diabetol Metab Syndr. 2017; 9:53.
16. Pang J, Chand DC, Watts GF. Origin and therapy for hypertriglyceridemia in type 2 diabetes. World J Diabetes. 2014; 5:165-75.
17. Xiao C, Dash S, Morgantini C et al. New and emerging regulators of intestinal lipoprotein secretion. Atherosclerosis. 2014; 233:608-15.
18. Garg R, Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. Biomed Res Int. 2018; 2018:4721357.
19. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. Eur J Inter Med. 2014; 25:689-94.
20. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2007; 357:1009-17.
21. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 2003; 36:54-62.
22. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123:2292-333.
23. Hodis HN, Mack WJ, Dunn M et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. Circulation. 1997; 95:2022-6.
24. Jukema JW, van Boven AJ, Groenemeijer B et al. The Asp9 Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. REGRESS Study Group, Interuniversity Cardiology Institute, Utrecht, The Netherlands. Regression Growth Evaluation Statin Study. Circulation. 1996; 94:1913-8.
25. Nichols GA, Philip S, Reynolds K et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. Diabetes Obes Metab. 2019; 21:366-71.
26. Nichols GA, Philip S, Reynolds K et al. Increased cardiovascular risk in hypertriglyceridemic patients with statin-controlled LDL cholesterol. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:3019-27.
27. Toth PP, Philip S, Hull M et al. Association of elevated triglycerides with increased cardiovascular risk and direct costs in statin-treated patients. Mayo Clin Proc. 2019; 94:1670-80.
28. Sniderman AD, Couture P, Martin SS et al. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding. J Lipid Res. 2018; 59:1266-75.
29. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. N Engl J Med. 1999; 341:410-8.
30. Husain NE, Ahmed MH. Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions. HIV AIDS (Auckl). 2014; 7:1-10.
31. Saadi HF, Kurlander DJ, Erkins JM et al. Severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis during pregnancy: treatment with gemfibrozil. Endocr Pract. 1999; 5:33-6.
32. Bar-David J, Mazor M, Leiberman JR et al. Gestational diabetes complicated by severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. Arch Gynecol Obstet. 1996; 258:101-4.
33. Whitten AE, Lorenz RP, Smith JM. Hyperlipidemia-associated pancreatitis in pregnancy managed with fenofibrate. Obstet Gynecol. 2011; 117:517-9.
34. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA. Usefulness of orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia. Am J Cardiol. 2002; 89:229-31.
35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2016; 39:S1-112.
36. Keech A, Simes RJ, Barter P et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366:1849-61.
37. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362:1563-74.
38. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki heart study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987; 317:1237-45.
39. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2010; 375:1875-84.
40. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011; 32:1345-61.
41. Vrablík M, Češka R. Treatment of hypertriglyceridemia: a review of current options. Physiol Res. 2015; 64:S331-40.
42. Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipemia/dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2445-61.
43. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G et al. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. Curr Pharm Des. 2013; 19:3124-31.
44. Seth Loomba R, Arora R. Fibrates: where are we now? Ther Adv Cardiovasc Dis. 2009; 3:91-6.
45. Wierzbicki AS, Viljoen A. Fibrates and niacin: is there a place for them in clinical practice? Expert Opin Phamacother. 2014; 18:2673-80.
46. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:28.
47. Tsimihodimos V, Miltiadous G, Daskalopoulou SS et al. Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. Curr Vasc Pharmacol. 2005; 3:87-98.
48. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G et al. The effect of fenofibrate on the levels of high sensitivity C-reactive protein in dyslipidaemic hypertensive patients. Int J ClinPract. 2005; 59:415-8.
49. Goya K, Sumitani S, Xu X et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24:658-63.
50. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Am J Kidney Dis. 2005; 45:485-93.
51. Davidson MH, Armani A, McKenney JM et al. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol. 2007; 99:3C-18C.
52. Barker BJ, Goodenough RR, Falko JM. Fenofibrate monotherapy induced rhabdomyolysis. Diabetes Care. 2003; 26:2482-3.
53. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2018; 14:727-49.
54. Ting RD, Keech AC, Drury PL et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD study. Diabetes Care. 2012; 35:218-25.
55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Working Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3:263-305.
56. Kasiske B, Cosio FG, Beto J et al.; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the managing dyslipidemias in chronic kidney disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Am J Transplant. 2004; 4(Suppl 7):13-53.
57. Bodor ET, Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. Br J Pharmacol. 2008; 153(Suppl 1):S68-75.
58. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol Rationale and study design. The atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on global health outcomes (AIM-HIGH). Am Heart J. 2011; 161:471-7.
59. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011; 365:2255-67.
60. The HPS2-THRIEVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014; 371:203-12.
61. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2019; 140:e673-91.
62. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med. 2010; 363:2015-26.
63. Rauch B, Schiele R, Schneider S et al. OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. Circulation. 2010; 122:2152-9.
64. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S et al.; OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010; 341:c6273.
65. Bhatt DL, Gabriel Steg P, Miller M et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019; 380:11-22.
66. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves use of drug to reduce risk of cardiovascular events in certain adult patient groups. Disponível em: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-use-drug-reduce-risk-cardiovascular-events-certain-adult-patient-groups.
67. Orringer CE, Jacobson TA, Maki KC. National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. Clin Lipidol. 2019; 13:860-72.

68. Viljoen A, Wierzbicki AS. Diagnosis and treatment of severe hypertriglyceridemia. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012; 10:505-14.
69. Izquierdo-Ortiz MJ, Abaigar-Luquin P. Severe hypertriglyceridaemia. Treatment with plasmapheresis. Nefrologia. 2012; 32:417-8.
70. Florentin M, Kostapanos MS, Anagnostis P et al. Recent developments in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia: what's the current state of the art? Expert Opin Pharmacother. 2020; 21:107-20.
71. Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. Recent advances in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia. Prog Lipid Res. 2014; 56:47-66.
72. Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: a clinical guide for endocrinologists. Endocr Pract. 2018; 24:756-63.
73. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. Drugs Today (Barc). 2018; 54:721-35.
74. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. N Engl J Med. 2019; 381:531-42.
75. Bays HE, Jones PH, Brown WV et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. J Clin Lipidol. 2014; 8:S1-36.

73

Tratamento da Hipercolesterolemia

Francisco Antonio H. Fonseca • Marília Izar H. Fonseca • Maria Cristina de O. Izar

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia é doença de alta prevalência e está entre os principais fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica, principal causa de morte global. Seu tratamento é de fundamental importância para reduzir o risco de eventos cardiovasculares (CV). Define-se hipercolesterolemia quando níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) encontram-se acima de 160 mg/dℓ, mas seus níveis ideais dependem do risco CV individual.[1]

METABOLISMO LIPÍDICO

O ciclo exógeno do colesterol inicia-se no lúmen intestinal, onde este esterol é absorvido por meio da proteína transportadora do colesterol *Niemann-Pick C1 like 1* (NPC1-L1), sendo a seguir esterificado e incorporado com ácidos graxos para formação de quilomícrons, contendo apoproteína B48 (Apo-B48), que são lançados na circulação linfática. Após hidrólise dos triglicerídeos (TG) pela lipase lipoproteica, partículas remanescentes de quilomícrons são enriquecidas com Apo-E e metabolizadas após captação hepática.[1,2]

O ciclo endógeno de colesterol está ativo em muitos tipos celulares, mas a síntese hepática é o maior determinante de seus níveis séricos. A partir da enzima 3-hidroxi, 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), uma sequência de etapas leva à síntese do colesterol. O colesterol livre é esterificado e incorporado na formação da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) que também recebe TG por meio da proteína de transferência de triglicerídeo microssomal (MTP) além da apoproteína B100 (Apo-B100). As VLDL são liberadas na corrente sanguínea, onde, de maneira análoga aos quilomícrons, sofrem hidrólise pela lipase lipoproteica, fornecendo ácidos graxos livres (AGL), que são captados pelo tecido adiposo ou utilizados como fonte de energia para a musculatura esquelética. Os remanescentes da VLDL podem fornecer colesterol para formação de placas ou são hidrolisados pela lipase hepática, originando lipoproteínas de baixa densidade (LDL).[1,2]

Enquanto isso, a lipoproteína de alta densidade (HDL) transporta o colesterol esterificado pela lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) dos tecidos periféricos para o fígado (transporte reverso de colesterol). A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) permite a troca de conteúdo de TG e colesterol entre lipoproteínas.[1,2] As Figuras 73.1 e 73.2 ilustram, respectivamente, os metabolismos exógeno e endógeno do colesterol.

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, segundo dados do Estudo Longitudinal de Saúde no Adulto (ELSA), a prevalência estimada de hipercolesterolemia é epidêmica, atingindo 61,5% dos adultos.[3]

CLASSIFICAÇÃO

A hipercolesterolemia geralmente resulta da combinação de fatores genéticos e ambientais e pode ser primária ou secundária (Quadro 73.1).[4,5] Descartar causas secundárias da hipercolesterolemia é fundamental, e o tratamento da doença de base ou retirada do agente causal pode atenuar ou reverter a situação.[5]

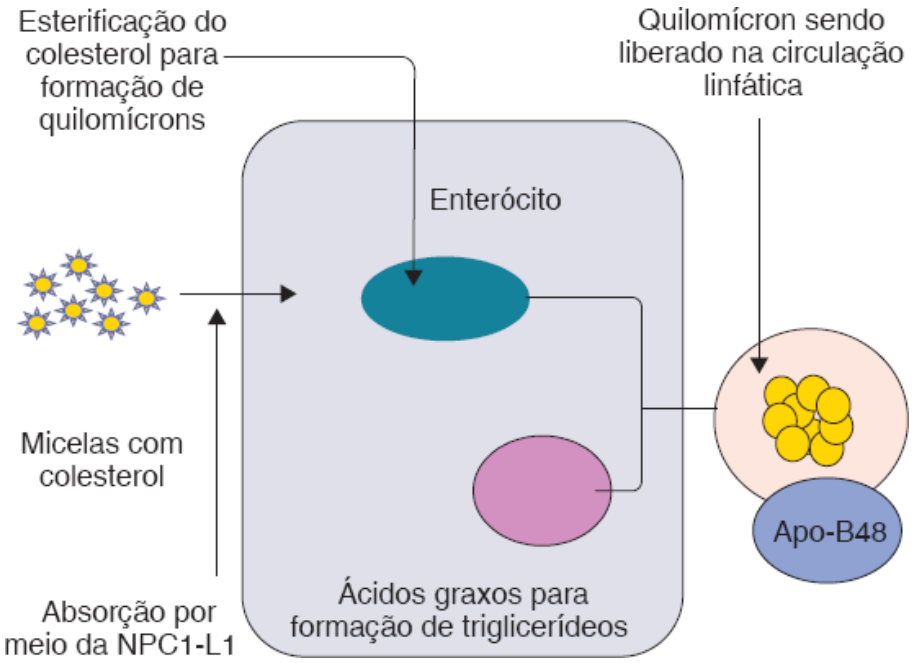


Figura 73.1 Metabolismo exógeno do colesterol.

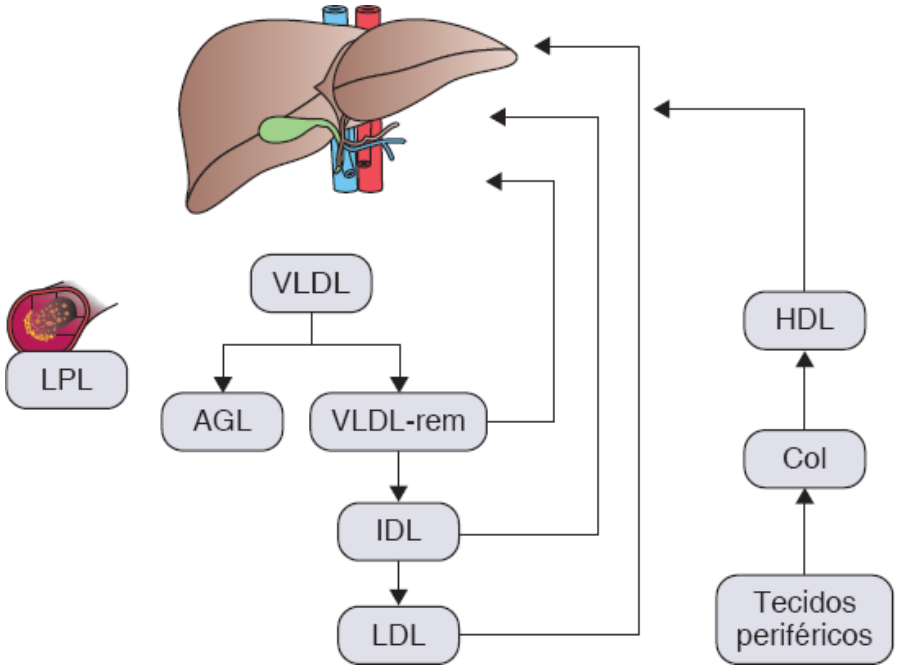


Figura 73.2 Metabolismo endógeno do colesterol. LPL: lipase lipoproteica; VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; IDL: lipoproteínas de densidade intermediária; HDL: lipoproteínas de alta densidade; AGL: ácidos graxos livres; VLDL-rem: remanescentes da VLDL; Col: colesterol.

Quadro 73.1 Causas de hipercolesterolemia.

Primárias
• Hipercolesterolemia familiar
• Hipercolesterolemia poligênica
• Hiperlipidemia familiar combinada
Secundárias
• Hipotireoidismo
• Colestase
• Síndrome nefrótica
• Disglobulinemias
• Porfiria intermitente aguda

- Anorexia nervosa
- Fármacos (anabolizantes, diuréticos, progestógenos, ciclosporina etc.)

Adaptado de Izar et al., 2009;[5] Bays et al., 2014.[6]

Dentre as hipercolesterolemias primárias, vale ressaltar que a hipercolesterolemia familiar é uma doença genética, subdiagnosticada, grave, que cursa com níveis de LDL-c marcantemente elevados (acima de 190 mg/dℓ e, habitualmente, muito superior a esse valor) e associa-se a risco muito aumentado de doença arterial coronariana (DAC) prematura e morte precoce.[6-13] Decorre principalmente de defeitos do receptor da LDL (LDLR), mas também pode ocorrer devido a variantes genéticas da Apo-B100, da proteína adaptadora do LDLR ou da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Essa convertase, com a função de catabolismo do LDLR, levou ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais e RNA de interferência destinados à sua inibição, que têm demonstrado extraordinária efetividade na redução do LDL-c.

SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

O achado de xantomas tendíneos, xantelasmas ou arco corneano (Figura 73.3) está presente apenas em formas graves de hipercolesterolemia. Xantomas tuberosos sugerem dislipidemia mista de base genética, e os xantomas eruptivos caracterizam hipertrigliceridemias graves, por vezes associadas a crises recorrentes de pancreatites. O diagnóstico das dislipidemias é feito por meio da dosagem laboratorial de colesterol total e de suas frações, e pode ou não ser realizado com jejum de 12 horas.[14,15] O fim do jejum obrigatório para a coleta do perfil lipídico foi estabelecido a partir do reconhecimento de que o jejum não altera o nível de colesterol das lipoproteínas e apenas influencia discretamente níveis de TG. Entretanto, com valores de TG sem jejum estabelecidos como normais até 175 mg/dℓ, pode-se avaliar melhor a trigliceridemia, como fator de risco causal e associado com desfechos CV. O Quadro 73.2 traz novos valores referenciais e alvos terapêuticos de parâmetros lipídicos conforme o risco CV do indivíduo acima de 20 anos de idade. No caso da hipercolesterolemia familiar, o diagnóstico clínico pode ser feito com base em escores (Quadro 73.3), mas o teste genético deve ser realizado, sempre que possível. Em casos confirmados de hipercolesterolemia familiar, rastreamento familiar em cascata está recomendado.[14,15]

Figura 73.3 Sinais característicos da hipercolesterolemia grave incluem arco corneano (**A**), xantelasmas (**B**), xantomas tuberosos (**C**) e xantomas tendíneos (**D**), todos indicados por *setas*. Os xantomas tendíneos são quase patognomônicos da hipercolesterolemia familiar (presentes em 75% dos casos).

Quadro 73.2 Valores de referência e alvo terapêutico de parâmetros lipídicos conforme risco cardiovascular estimado em adultos com mais de 20 anos de idade.

Lipídios	Com jejum (mg/dℓ)	Sem jejum (mg/dℓ)	Categoria
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicerídeos	< 150	< 175	Desejável
Por categoria de risco cardiovascular			
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Adaptado de Faludi et al., 2017.[14]

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E METAS DE TRATAMENTO

O Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-DA), a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicaram em 2017 suas recomendações para estratificação de risco CV em pacientes com ou sem diabetes. Os pacientes foram classificados em baixo, intermediário, alto e muito alto risco, e as metas lipídicas diferem de acordo com o risco individual do paciente (Quadros 73.4 e 73.5).[14]

TRATAMENTO

Todos os indivíduos com hipercolesterolemia devem receber orientação quanto à mudança de estilo de vida, que inclui dieta com baixo teor de colesterol e gorduras saturadas, atividade física regular, redução do peso corporal, cessação do tabagismo, controle dos outros fatores de risco, como pressão arterial, glicemia e TG, bem como o uso de hipolipemiantes, quando necessário.[14]

Mudanças no estilo de vida

A dieta recomendada aos portadores de hipercolesterolemia encontra-se no Quadro 73.6.[14] Os exercícios aeróbicos promovem redução dos níveis plasmáticos de TG e aumento de HDL-c, sem interferir no LDL-c. O programa de treinamento físico deve incluir exercícios aeróbicos, como caminhadas, corridas leves, ciclismo e/ou natação, realizados de 3 a 6 vezes/semana, em sessões de duração de 30 a 60 minutos. Nas atividades aeróbicas, recomenda-se como intensidade a zona-alvo situada entre 60 e 80% da frequência cardíaca (FC) máxima, estimada em teste ergométrico. Na vigência de medicamentos que modifiquem a FC máxima, como os betabloqueadores, a zona-alvo permanecerá 60 a 80% da FC máxima obtida no teste em vigência do tratamento.[14]

Quadro 73.3 Critérios diagnósticos da hipercolesterolemia familiar (HF), de acordo com os níveis de colesterol total (CT) e LDL-colesterol (entre parênteses), em mg/dℓ, e parâmetros clínicos.

Critério US-MEDPED					
Idade	*1º grau*	*2º grau*	*3º grau*	*População geral*	*100% de certeza*
< 20	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	(240)
20 a 29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	(260)
30 a 39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	(280)
40 +	+ 290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	(300)
Critério Simon Broome (UK)*					
Critério A	Adultos CT > 290 ou crianças > 260 mg/dℓ (≤ 16 anos) ou adultos com LDL-c > 190 mg/dℓ ou crianças > 155 mg/dℓ (≤ 16 anos)				
Critério B	Xantomas tendíneos no paciente ou em parentes de 1º ou 2º graus				
Critério C	Mutação no receptor do LDL ou da Apo-B ou da PCSK9				

Critério D	História familiar de IAM em parente de 2º grau < 50 anos ou em parente de 1º grau < 60 anos	
Critério E	História familiar de parente de 1º ou 2º graus com CT > 290 ou > 260 em criança, irmão ou irmã (≤ 16 anos)	
Critério holandês (*Dutch*)		
História familiar	Parente de 1º grau com DAC prematura** ou de 1º ou 2º graus com CT > 290 mg/dℓ	1 ponto
	Parente de 1º grau com xantoma tendinoso ou arco corneano ou CT > 260 mg/dℓ (< 16 anos)	2 pontos
História clínica	Paciente com DAC prematura	2 pontos
	Paciente com DAOP ou cerebrovascular	1 ponto
Exame físico	Xantoma tendinoso	6 pontos
	Arco corneano < 45 anos	4 pontos
Nível de LDL-c (mg/dℓ)	≥ 330	8 pontos
	250 a 329	6 pontos
	190 a 249	3 pontos
	155 a 180	1 ponto
Análise do DNA	Presença de mutação funcional do gene do receptor da LDL, Apo-B100 ou PCSK9	8 pontos
Diagnóstico de HF	Certeza	> 8 pontos
	Provável	6 a 8 pontos
	Possível	3 a 5 pontos

*Critérios de certeza: A e B ou A e C; critérios possíveis: A e D ou A e E. **DAC prematura: homens < 55 anos, mulheres < 65 anos. PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica. Adaptado de Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012,[11] com um critério de Simon Broome adaptado para o Dutch MEDPED.

Fitosteróis

Fitosteróis são esteroides encontrados exclusivamente em vegetais com estrutura bastante semelhante à do colesterol e que reduzem a absorção de colesterol intestinal através da formação de micelas. Aprovados para uso pediátrico a partir de 5 anos de idade, não estão indicados em caso da rara doença genética fitosterolemia. Em adição às estatinas, reduzem o LDL-c em torno de 10%. Recomenda-se aproximadamente 2 g ao dia de fitosteróis junto às refeições. Estudos de segurança CV não foram realizados.[18]

Quadro 73.4 Estratificação de risco cardiovascular proposta pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

Risco cardiovascular muito alto

- Doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica) com ou sem eventos clínicos prévios
- Obstrução ≥ 50% de qualquer território vascular

Risco cardiovascular alto

- Aterosclerose subclínica documentada:
  - Presença de placas em US de carótidas
  - ITB < 0,9
  - CAC > 100
  - Presença de placas coronárias na angio-TC
- Aneurisma de aorta abdominal
- Doença renal crônica (TFG < 60 mℓ/min/m^2) não dialítica
- LDL-c ≥ 190 mg/dℓ
- Diabetes melito tipo 1 ou 2 + LDL-c entre 70 e 189 mg/dl + fatores de risco adicionais OU critérios de aterosclerose subclínica:
  - Idade ≥ 48 anos para homens e ≥ 54 anos para mulheres

- Tempo de diagnóstico de diabetes > 10 anos
- História familiar de parente de 1º grau com DAC prematura (< 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres)
- Tabagismo
- Hipertensão arterial sistêmica
- Síndrome metabólica
- Albuminúria ou retinopatia
- Doença renal crônica (TFG < 60 mℓ/min/m^2)
- Placas em US de carótidas > 1,5 mm
- ITB < 0,9
- CAC > 10
- Placas coronárias na angio-TC

- Escore de risco global > 20% para homens em 10 anos + LDL-c entre 70 e 189 mg/dl
- Escore de risco global > 10% para mulheres em 10 anos + LDL-c entre 70 e 189 mg/dℓ

Risco cardiovascular intermediário

- Escore de risco global entre 5 e 20% para homens em 10 anos
- Escore de risco global entre 5 e 10% para mulheres em 10 anos
- Diabetes melito tipo 1 ou 2 sem fatores de risco adicionais ou critérios de aterosclerose subclínica

Risco cardiovascular baixo

- Escore de risco global < 5% em 10 anos

US: ultrassonografia; ITB: índice tornozelo-braquial; CAC: cálcio nas artérias coronárias; TC: tomografia computadorizada; TFG: taxa de filtração glomerular. Adaptado de Faludi et al., 2017.[14]

Consenso recente sugere que o consumo de alimentos enriquecidos com fitosteróis pode ser considerado nas seguintes situações:

- Em indivíduos com hipercolesterolemia apresentando risco CV intermediário ou baixo que não possuem indicação de farmacoterapia
- Como adjuvante da terapia farmacológica em pacientes com risco CV elevado e muito elevado que não conseguem alcançar os objetivos de LDL-c com estatinas ou são intolerantes às estatinas
- Em adultos e crianças com hipercolesterolemia familiar como adjuvante às modificações no estilo de vida e terapia medicamentosa.[19]

Tratamento medicamentoso

As estatinas constituem primeira opção e a principal classe terapêutica para tratamento da hipercolesterolemia e redução de risco CV. A ezetimiba encontra-se como segunda opção na intolerância às estatinas ou terapia adjuvante. Outras classes disponíveis com efeito redutor de colesterol são as resinas sequestrantes de ácidos biliares, o ácido nicotínico e os inibidores da PCSK9 (Quadro 73.7).[20-23] Terapias complementares para a redução do risco residual, como aquelas voltadas para elevação do HDL-c e redução de TG, podem ser utilizadas em casos específicos. Recomendações recentes de sociedades europeias e norte-americanas recomendam o uso inicial de estatina em doses adequadas para alcance de metas de LDL-c. Em caso de intolerância ou falha no alcance de metas, a ezetimiba foi valorizada como segunda opção e, em caso de insucesso, o uso de inibidores da PCSK9 (evolocumabe ou alirocumabe). Tais orientações também fazem parte das recomendações das sociedades brasileiras.[14]

Quadro 73.5 Risco cardiovascular e metas de LDL-colesterol.

Nível de risco	Características	Metas lipídicas (mg/dℓ)
Muito alto risco	Prevenção secundária* ou doença arterial obstrutiva ≥ 50%	LDL-c < 50 Colesterol não HDL < 80
Alto risco	Diabetes com agravantes de risco** Risco global em 10 anos > 20% (homens) Risco global em 10 anos > 10% (mulheres) Insuficiência renal crônica (TFG < 60 ml/min) Hipercolesterolemia familiar ou LDL-c ≥ 190 mg/dℓ	LDL-c < 70 Colesterol não HDL < 100

	Aterosclerose subclínica***	
Risco intermediário	Diabetes sem agravantes de risco Risco global em 10 anos entre 5 e 10% (mulheres) Risco global em 10 anos entre 5 e 20% (homens)	LDL-c < 100 Colesterol não HDL < 130
Risco baixo	Risco global < 5% para homens ou mulheres	LDL-c < 130 Colesterol não HDL < 160

*Prevenção secundária inclui doença significativa cerebrovascular, coronária ou vascular periférica. **Fatores agravantes em pacientes com diabetes incluem: idade > 49 anos (homens) ou > 56 anos (mulheres), duração do diabetes melito > 10 anos, história familiar de doença coronária prematura, síndrome metabólica, hipertensão arterial, tabagismo ou doença microvascular. ***Ultrassonografia de carótidas com placa; índice tornozelo-braquial < 0,9; escore de cálcio coronário > 100 U Agatston; angiotomografia coronária com placa; aneurisma de aorta abdominal. Para pacientes com diabetes, escore de cálcio coronário > 10 unidades Agatston. Risco global com base no risco de Framingham para incidência de doença cardiovascular.[16,17]

■ *Estatinas*

A farmacocinética das diferentes estatinas está evidenciada no Quadro 73.8. Atualmente, estão comercializadas sete estatinas que diferem na sua potência para a diminuição do LDL-c: rosuvastatina > atorvastatina > pitavastatina > sinvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina.[21] Elas podem ser classificadas com tendo alta, moderada ou baixa efetividade redutora de colesterol. As estatinas de alta efetividade, em doses apropriadas, são capazes de reduzir mais de 50% do LDL-c em relação ao basal. As estatinas de moderada efetividade reduzem o LDL-c entre 30 e 50%, e as de baixa intensidade, < 30% (Quadro 73.9).[22] A escolha do fármaco e da dose deve considerar o risco calculado do paciente, o LDL-c basal e a meta de LDL-c. A atorvastatina está recomendada em bula a partir de 10 anos de idade e a rosuvastatina, a partir dos 6 anos, enquanto a sinvastatina e a pitavastatina não estão aprovadas para uso pediátrico.[14]

Mecanismo de ação

Por meio da inibição da HMG-CoA redutase, as estatinas reduzem uma etapa importante na síntese endógena de colesterol, o que leva à maior expressão dos receptores para captação de LDL na membrana celular e, por consequência, redução nos níveis séricos de LDL-c.[5,11,14]

Quadro 73.6 Recomendações dietéticas para tratamento de dislipidemias.

Recomendações	LDL-c		Triglicerídeos (mg/dℓ)		
	LDL-c dentro da meta e sem comorbidades (%)	LDL-c acima da meta ou com comorbidades (%)	150 a 199	200 a 499	> 500
Perda de peso	Manter peso saudável	5 a 10	Até 5	5 a 10	5 a 10
Carboidrato (% VCT)	50 a 60	45 a 60	50 a 60	50 a 55	45 a 50
Açúcares de adição (% VCT)	< 10	< 10	< 10	5 a 10	< 5
Proteína (% VCT)	15	15	15	15 a 20	20
Gordura (% VCT)	25 a 35	25 a 35	25 a 35	30 a 35	30 a 35
Ácidos graxos *trans* (% VCT)	Excluir da dieta	Excluir da dieta	Excluir da dieta	Excluir da dieta	Excluir da dieta
Ácidos graxos saturados (% VCT)	< 10	< 7	< 7	< 5	< 5
Ácidos graxos monoinsaturados (% VCT)	15	15	10 a 20	10 a 20	10 a 20
Ácidos graxos poli-insaturados (% VCT)	5 a 10	5 a 10	10 a 20	10 a 20	10 a 20
Ácido linolênico, g/dia	1,1 a 1,6	1,1 a 1,6	1,1 a 1,6	1,1 a 1,6	1,1 a 1,6

EPA e DHA	–	–	0,5 a 1,0	1,0 a 2,0	> 2,0
Fibras	25 g (6 g solúvel)	25 g (6 g solúvel)	25 g (6 g solúvel)	25 g (6 g solúvel)	25 g (6 g solúvel)

LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VCT: valor calórico total; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosa-hexaenoico. Adaptado de Faludi et al., 2017.[14]

Quadro 73.7 Medicamentos redutores do colesterol.

Classe de fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos sobre lipídios plasmáticos	Redução do LDL-c	Efeitos adversos
Estatinas	Inibem HMG-CoA redutase; ↑ atividade do receptor da LDL	↓ LDL-c e VLDL-c; mínimo efeito no HDL-c	30 a 55%, dependendo da dose	Mialgia; disfunção cognitiva; elevação da glicemia
Sequestrantes de ácidos biliares	↓ Reabsorção de ácidos biliares; ↑ atividade do receptor da LDL	↓ LDL-c; ↑ TG; mínimo efeito no HDL-c	15 a 25%, dependendo da dose	Constipação intestinal; distúrbios GI; aumento de TG
Ezetimiba	↓Absorção de colesterol; ↑ atividade do receptor da LDL	↓ LDL-c e VLDL-c; mínimo efeito no HDL-c	15 a 25%	Raros
Niacina	↓ Secreção hepática de VLDL	↓ LDL-c e TG; ↓ HDL-c	5 a 20%	Rubor; erupção cutânea; elevação da glicemia; disfunção hepática etc.
Fibratos	↓ Secreção hepática de VLDL; ↑ degradação de VLDL	↓ VLDL, TG (25 a 35%) e LDL-c; ↑ HDL-c	5 a 15%	Miopatia (em combinação com estatinas); colelitíase etc.
Inibidores da PCSK9	Bloqueio dos efeitos da PCSK9 na destruição de receptores da LDL	↓ LDL-c	45 a 60%	Reações no local de aplicação e formação de anticorpos neutralizadores do fármaco

↑: aumento; ↓: diminuição; GI: gastrintestinais; TG: triglicerídeos; PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

Quadro 73.8 Comparação da farmacocinética das estatinas.

Parâmetro	Rosuvastatina	Atorvastatina	Sinvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Pitavastatina	Lovastatina
$T_{máx}$ (h)	3	3	1,3 a 2,4	0,9 a 1,6	0,4 a 2,1	0,6 a 0,8	2 a 4
Biodisponibilidade	20	12	5	18	24	80	5
Lipofilicidade	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Ligação proteica	88	80 a 90	94 a 98	43 a 55	> 98	96	95
Metabolismo	Mínimo CYP2C9 CYP2C19 Excreção biliar	CYP3A4	CYP3A4	Sulfação Excreção biliar e urinária	CYP2C9	Mínimo CYP2C8 CYP2C9	CYP3A4
Metabólitos	Ativos (menores)	Ativos	Ativos	Inativos	Inativos	Ativos (menores)	Ativos
Meia-vida (h)	19	15	2 a 3	1,3 a 2,8	1,2	10 a 11	2,9
Excreção urinária (%)	10	2	13	20	6	ND	10

Excreção fecal (%)	90	70	58	71	90	90	83

$T_{máx}$: tempo para ser alcançado o pico da concentração plasmática; ND: não disponível. Adaptado de Izar, 2011;[1] Eriksson et al., 2011.[24]

Quadro 73.9 Potência das estatinas.

Estatinas de alta efetividade
• Rosuvastatina 20 a 40 mg
• Atorvastatina 40 a 80 mg
Estatinas de moderada efetividade
• Rosuvastatina 5 a 10 mg
• Atorvastatina 10 a 20 mg
• Sinvastatina 20 a 40 mg
• Pravastatina 40 a 80 mg
• Fluvastatina 40 a 80 mg
• Pitavastatina 2 a 4 mg
• Lovastatina 40 mg
Estatinas de baixa efetividade
• Sinvastatina 10 mg
• Pravastatina 10 a 20 mg
• Pitavastatina 1 mg
• Lovastatina 20 mg
• Fluvastatina 20 a 40 mg

Adaptado de Stone et al., 2014.[22]

Farmacologia

As estatinas são administradas em dose única diária. Como a síntese de colesterol é maior entre meia-noite e 6 h da manhã, elas devem ser administradas de preferência à noite para os fármacos de meia-vida curta, ou em qualquer horário para estatinas com meia-vida maior, como atorvastatina e rosuvastatina. O efeito das estatinas tem expressão máxima no período de 4 semanas de uso. Portanto, os eventuais ajustes de dose só devem ser feitos a partir de 4 a 6 semanas após o início da terapia.[5,11,14]

Eficácia

A despeito do mesmo mecanismo de ação, as estatinas divergem quanto às características farmacocinéticas e à potência na redução do LDL-c (Quadro 73.10).[14,23,24] Rosuvastatina é a mais potente, seguida, em ordem decrescente, por atorvastatina, pitavastatina, sinvastatina e pravastatina. Apenas a rosuvastatina 20 a 40 mg ou atorvastatina 40 a 80 mg são recomendadas para alto ou muito alto risco CV (redução esperada > 50% no LDL-c). As demais podem ser utilizadas para obtenção de reduções < 50% no LDL-c ou como opção em combinação com ezetimiba para alcance de metas.[5,11,14]

A dependência da medicação e da dose utilizadas, as estatinas reduzem o LDL-c em até 55%, diminuem TG em 8 a 34% e elevam o HDL-c em 2 a 10%. Estatinas de maior potência e meia-vida, como rosuvastatina e atorvastatina, são as mais indicadas na dislipidemia mista, pois apresentam maior efeito de redução de TG e maior chance de alcance das metas lipídicas. A duplicação da dose da estatina resulta, em geral, em decréscimo adicional de apenas 6% nos níveis de LDL-c.[14]

Foi comprovado que as estatinas reduzem a mortalidade CV total, tanto em prevenção primária quanto secundária.[25] Para cada redução de 40 mg/dℓ (1 mmol/ℓ) de LDL-c obtida com estatinas, há redução de 10% de mortalidade por todas as causas e de 20% de mortalidade CV. O risco de eventos coronarianos também foi reduzido em 23%, e o risco de acidente vascular cerebral (AVC), em 17% com o uso de estatinas. Maior redução (de cerca de 40 a 80 mg/dℓ) no LDL-c parece diminuir desfechos CV em 40 a 50%. Esses benefícios podem ser justificados em parte pela melhora do perfil lipídico; no entanto, possivelmente, os efeitos pleiotrópicos das estatinas,[26] como a redução de proteína C reativa[27] e de outros parâmetros inflamatórios, também contribuem na redução de desfechos CV.

Quadro 73.10 Doses habituais das estatinas e percentual de redução do LDL-colesterol.

Medicamento	Doses recomendadas (µg/dia)	Redução do LDL-c com base em estudos randomizados (%)

Rosuvastatina	10 a 40	43 a 55
Atorvastatina	10 a 80	37 a 55
Pitavastatina	2 a 4	Até 44
Sinvastatina	20 a 40	27 a 46
Lovastatina	10 a 80	21 a 41
Pravastatina	20 a 40	20 a 33
Fluvastatina	20 a 80	15 a 37

Adaptado de Faludi et al., 2017.[14]

Efeitos colaterais

As estatinas geralmente são bem toleradas e raramente faz-se necessária a interrupção do tratamento em decorrência de efeitos colaterais (2,5 a 3% dos pacientes tratados). Sintomas musculares associados às estatinas (SAMS), tais como mialgias, fraqueza e cãibras, são os mais comuns. Efeitos colaterais mais graves são raros e incluem miopatia (miosite), hepatite e rabdomiólise.[20,21]

Intolerância às estatinas é condição rara e definida como inabilidade em tolerar pelo menos duas ou mais estatinas, sendo uma delas na menor dose e a outra em dose habitual, com sintomas reversíveis após a descontinuação do tratamento. Em casos selecionados, pode-se tentar utilizar baixas doses diárias de estatinas ou até mesmo em dias alternados.[28]

Miotoxicidade

SAMS foram relatados em 1,5 a 5% dos pacientes.[28,29] A creatinoquinase (CK) é a enzima liberada pelas células musculares lesionadas. Na maioria dos casos, os níveis de CK estão normais ou pouco elevados (< 1.000 U/ℓ, ou seja, < 5 vezes o limite superior da normalidade [LSN]). SAMS com elevação de CK > 10 vezes o LSN são raros. Excepcionalmente, pode ocorrer rabdomiólise, uma grave forma de dano muscular acompanhada de níveis de CK muito elevados (geralmente, > 10.000 U/ℓ), podendo ou não haver mioglobinúria e insuficiência renal, condição com risco de mortalidade.[30,31]

Em vista da raridade de significativa elevação da CK durante a terapia com estatinas, não está recomendado monitoramento de rotina dos níveis da CK, mas deve ser pesquisado em caso de sintomas musculares.[30-32] Sugere-se suspensão por 2 semanas em caso de elevação sintomática de CK > 4 vezes o LSN, ou por 6 semanas se > 10 vezes o LSN. Após afastar causas secundárias e interações medicamentosas, pode-se reiniciar a estatina em dose menor, ou trocar de estatina, ou administrá-la alguns dias da semana, em conjunto ao uso diário de ezetimiba.[30,31]

O risco para SAMS é maior em pacientes com disfunção hepática ou renal, hipotireoidismo, diabetes melito (DM), deficiência de vitamina D, idade avançada, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, bem como naqueles em uso de doses elevadas de estatina ou no uso concomitante de medicamentos que inibam CYP3A4 ou CYP2C9, levando, assim, à redução do metabolismo das estatinas e ao aumento nos seus níveis séricos (Quadro 73.11).[30-35]Em pacientes usando medicamentos que interfiram nos citocromos mencionados, deve-se preferir a rosuvastatina, dentre as estatinas mais efetivas, ou pitavastatina, fluvastatina ou pravastatina, todas de baixa interação medicamentosa, embora com efetividade menor na redução lipídica. O risco de miopatia também aumenta com uso de ácido nicotínico, fibratos (sobretudo, a genfibrozila) ou ezetimiba (raramente).[36] Uma vez cessada a terapia, a miopatia é rapidamente reversível. A exclusão de outras etiologias é importante. Na maioria dos pacientes, SAMS são controlados pela troca por outra estatina (p. ex., sinvastatina ou atorvastatina por rosuvastatina ou pitavastatina).[14]

Quadro 73.11 Fármacos que interferem no metabolismo das estatinas.

Mecanismo	Efeito	Fármacos
Inibição do citocromo P-450 3A4	Aumento dos níveis séricos de todas as estatinas, exceto rosuvastatina, pitavastatina e pravastatina	Claritromicina, eritromicina, troleandomicina, ciclosporina, tacrolimo, delavirdina, mesilato, ritonavir, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, fluoxetina, suco de toranja, mibefradil, nefazodona, verapamil
Indução do citocromo P-450 3A4	Diminuição dos níveis séricos de todas as estatinas, exceto rosuvastatina, pitavastatina e pravastatina	Barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, nafcilina, troglitazona
Inibição do citocromo P-450 2C9	Pode aumentar níveis séricos da fluvastatina	Amiodarona, cimetidina, fluoxetina, isoniazida, sulfametoxazol-trimetoprima, fluvoxamina, itraconazol, metronidazol, sulfimpirazona, ticlopidina, zafirlucaste
Indução do citocromo P-450 2C9	Pode diminuir níveis séricos da fluvastatina	Barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, fenitoína, primidona, rifampicina

Adaptado de Izar, 2011;[1] Izar et al., 2009.[5]

Recentemente foi proposto um questionário para avaliação de sintomas musculares associados a estatinas (Quadro 73.12).[37,38] Está recomendada a dosagem de CK e de transaminases previamente ao início da terapia com estatina. Não há recomendação de dosagens periódicas de enzimas hepáticas ou CK em indivíduos assintomáticos. Recomenda-se monitoramento da CK em pacientes que apresentarem sintomas miálgicos durante o tratamento. As estatinas devem ser suspensas caso ocorra rabdomiólise (conforme ambas as definições citadas previamente) ou em casos de intolerância por motivo de dor muscular significante, independentemente do valor da CK, ou em casos de elevação da CK > 10 vezes o LSN.[34,35] Nessas situações, é necessário avaliar individualmente risco *versus* benefício da reintrodução da terapia. A reintrodução gradual após a reversão dos sintomas e das elevações da CK pode ser feita com doses mais baixas da mesma estatina previamente prescrita ou com uso de outra estatina em baixa dose, que podem ser combinadas com ezetimiba, fitosteróis ou, ainda, inibidores da PCSK9.[28,29] Período de *washout* de algumas semanas deve ser considerado antes da reintrodução da estatina.[38] Como última estratégia, o uso de estatinas de duração mais prolongada, como atorvastatina e rosuvastatina, em dias alternados, pode ser tentado apenas em casos excepcionais.[38] Vale relembrar que, embora o efeito redutor de LDL-c seja observado com uso de estatinas em dias alternados, o benefício CV dessa estratégia terapêutica não foi confirmado.[39]

Quadro 73.12 Índice clínico proposto para a suspeição de sintomas musculares associados às estatinas (SAMS) pela National Lipid Association.

Características clínicas	Escore
Localização e padrão dos sintomas musculares*	
Simétricos em flexores do quadril ou coxas	3
Simétricos nas panturrilhas	2
Simétricos na região proximal das extremidades posteriores	2
Assimétricos, intermitentes ou não	1
Padrão temporal	
Início dos sintomas < 4 semanas	3
Início dos sintomas de 4 a 12 semanas	2
Início dos sintomas > 12 semanas	1
Melhora dos sintomas após suspensão da estatina	
< 2 semanas	2
2 a 4 semanas	1
Sem melhora após 4 semanas	0
Recorrência de sintomas similares após reinício de terapia com estatina	
< 4 semanas	3
4 a 12 semanas	1
Acima de 12 semanas ou ausência de recorrência	0
Probabilidade de SAMS	
Provável	9 a 11
Possível	7 a 8
Improvável	2 a 6

*Sintomas musculares podem incluir dores, cãibras, desconforto, fraqueza ou rigidez. Adaptado de Rosenson et al., 2017;[37] Adhyaru e Jacobson, 2018.[38]

Hepatotoxicidade

Elevações de alanina aminotransferase (ALT) podem ocorrer com o uso de estatinas, mas essas alterações não foram preditivas de hepatotoxicidade grave.[40] Em pacientes assintomáticos, a elevação isolada de uma a três vezes o LSN das transaminases não justifica a suspensão do tratamento com estatina. Se essa elevação exceder em três vezes o LSN, um novo exame deverá ser feito para confirmação, e outras etiologias deverão ser avaliadas. Nesses casos, a redução da dose ou suspensão da estatina deverá se basear no julgamento clínico. Estatinas não devem ser prescritas a indivíduos com hepatopatias agudas, como presença de icterícia, aumento de bilirrubina direta e do tempo de protrombina, mas podem ser indicadas em casos de doença hepática crônica ou doença hepática gordurosa não alcoólica.[41,42] Não se recomenda o monitoramento de enzimas hepáticas rotineiramente em pacientes assintomáticos.[40]

Efeito diabetogênico

O potencial diabetogênico das estatinas tem sido estudado.[42-46] Uma metanálise de 13 estudos foi realizada incluindo 91.140 pacientes sem DM tipo 2 (DM2), em que a terapia estatínica se associou a aumento de 9% no risco para DM2 em 4 anos.[43] Outros estudos relatam aumento de 10 a 12% no risco de DM em usuários de estatina, particularmente em indivíduos com pré-diabetes ou uso de doses elevadas.[42] Entretanto, o risco de um novo caso de DM é muito inferior ao significante benefício de redução de eventos CV. O incremento de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) encontrado é pequeno (cerca de 0,3%) e facilmente controlado com ajuste de dieta e medicamentos.[42,43] O potencial diabetogênico parece ser maior com a rosuvastatina e menor com a pitavastatina.[42,43]

Recentemente, metanálise de 15 estudos (cerca de 1.600 pessoas-ano tratadas com pitavastatina) não demonstrou diferença significativa em relação a glicemia de jejum e HbA_{1c}. Os resultados preliminares do estudo J-PREDICT (conduzido em indivíduos com tolerância diminuída à glicose) indicam que a terapia com pitavastatina associou-se a menor risco de DM2, em comparação a mudanças no estilo de vida.[45] A pitavastatina pode proporcionar melhora da resistência insulínica e elevar adiponectina.[46] Análises mais recentes da rosuvastatina no estudo JUPITER revelam que apenas pacientes pré-diabéticos ou com síndrome metabólica têm risco aumentado de diabetes. Ainda assim, não está confirmada causalidade. É importante salientar que os benefícios do uso de estatinas, em diabéticos ou pré-diabéticos que venham a se tornar diabéticos, são os mesmos de pacientes não diabéticos expostos à estatina.[42-46]

Outros efeitos colaterais

Fadiga, insônia, cefaleia, desconforto gastrintestinal, neuropatia periférica, erupção cutânea e distúrbios cognitivos foram atribuídos à terapia com estatinas em estudos observacionais.

Contraindicações

As estatinas estão contraindicadas em mulheres grávidas, amamentando e em casos de hepatopatias agudas.[11,14]

■ *Inibidores da absorção intestinal de colesterol*

A ezetimiba atua na borda em escova das células intestinais, inibindo a ação de NPC1-L1 e, com isso, reduz a absorção intestinal de colesterol.[47] Promove reduções variáveis de LDL-c de até 20 a 25%, sendo a combinação com estatinas (dupla inibição) superior ao uso isolado de estatinas, tanto no perfil lipídico como em desfechos CV.[48] O racional da dupla inibição reside no fato de que o bloqueio da produção endógena de colesterol aumenta a sua absorção intestinal, e vice-versa. O estudo IMPROVE-IT[49] demonstrou superioridade da associação de ezetimiba com sinvastatina em redução de LDL-c, colesterol não HDL, marcadores inflamatórios, bem como redução de desfechos CV em uma população em prevenção secundária, quando comparada ao uso isolado de sinvastatina. Mais pacientes alcançaram as metas propostas,[50] e há evidências de que o benefício da dupla inibição seria ainda maior nos pacientes diabéticos.[51] O estudo IMPROVE-IT ainda mostrou que a associação de estatina com ezetimiba não apenas reduziu adicionalmente o LDL-c, como também a proteína C reativa, e a redução dos desfechos CV se associou a ambas as condições.[50]

A ezetimiba é administrada em dose única de 10 mg/dia e está aprovada para pacientes a partir de 6 anos de idade. Não interfere na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis e pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação; não causa efeitos colaterais significativos.[14]

■ *Sequestrantes de ácidos biliares*

Consistem em resinas de troca iônica, fármacos não absorvíveis que atuam bloqueando a via êntero-hepática de reabsorção de ácidos biliares e colesterol.[14] Em consequência, ocorre maior excreção fecal destes e menor oferta ao fígado, com consequente maior atividade da enzima 7α-hidroxilase e aumento da transformação de colesterol em ácidos biliares. Além disso, a diminuição do colesterol intracelular resulta no aumento da expressão de receptores de LDL-c nos hepatócitos e na maior atividade da HMG-CoA redutase, com aumento da síntese hepática de colesterol.[44]

A colestiramina pode ser utilizada em crianças, embora a experiência neste grupo seja limitada. Ela é apresentada em envelopes com 4 g na forma de pó, a ser diluído em 60 a 90 mℓ de líquido. A posologia inicial é de 4 g pela manhã e à noite; pode ser aumentada a intervalos semanais ou quinzenais até dose máxima de 24 g/dia. Deve ser sempre administrada junto às refeições.[11,14]

Limitações do uso desse fármaco incluem frequentes efeitos colaterais gastrintestinais (constipação intestinal, plenitude gástrica, náuseas, meteorismo) e interferência na motilidade intestinal, com consequente alteração da absorção de outros fármacos. O uso das resinas como monoterapia deve ser evitado na hipertrigliceridemia, sobretudo na presença de níveis de TG > 400 mg/dℓ. Suplementação de vitaminas lipossolúveis e ácido fólico pode ser necessária para crianças e, em casos eventuais, em adultos. As resinas propiciam reduções de 15 a 21% no LDL-c e aumento de 3 a 9% no HDL-c.[52]

■ *Ácido nicotínico*

O ácido nicotínico, ou niacina, é uma vitamina solúvel com propriedades hipolipemiantes. Reduz o LDL-c em 5 a 25%, aumenta o HDL-c em 15 a 35% e diminui os TG em 20 a 50%. Pode ser utilizado como terapia adjuvante no tratamento da hipercolesterolemia. No entanto, não se confirmou benefício CV com o uso de niacina e, por isso, esse fármaco é pouco utilizado atualmente.[53] Seu mecanismo de ação permanece indefinido, mas parece envolver uma redução da síntese de VLDL pelos hepatócitos.[14]

Existem três formulações do ácido nicotínico: (1) de liberação imediata ou cristalina; (2) de liberação lenta; e (3) de liberação intermediária ou prolongada. Em função dos significativos e frequentes efeitos colaterais do ácido nicotínico de liberação prolongada, recomenda-se o início com 500 mg à noite, sendo os aumentos gradativos a cada 4 semanas, sempre de 250 mg, até alcançar a dose de 1.000 a 2.000 mg/dia.[11,14]

Rubor facial (*flushing*) e prurido são os principais efeitos colaterais. O rubor é mediado pela liberação da prostaglandina D2 (PGD2) e pode ser minimizado pela ingestão prévia de *ácido acetilsalicílico* (pelo menos, 300 mg), 30 a 60 minutos antes de sua administração. Aumento da glicemia e da uricemia pode ocorrer. Doses > 2 g devem ser evitadas em função do risco aumentado de hepatotoxicidade.[54]

Em virtude dos frequentes efeitos adversos e da ineficácia em reduzir eventos cardiovasculares, o ácido nicotínico tem sido cada menos prescrito em nosso país, e seu uso foi suspenso na maioria dos países europeus.

■ *Inibidores da PCSK9*

A PCSK9 é uma proteína responsável por regular o catabolismo do LDLR e, com isso, reduz a população de LDLR e a captação dessa lipoproteína pelo fígado, ficando o LDL-c em excesso na corrente sanguínea.[55-57] Inibir a PCSK9 promove redução no LDL-c em até 60 a 70%, mesmo em presença de terapia com estatinas e outros hipolipemiantes. Mutações no gene responsável pela codificação dessa proteína, com ganho de função, são causas reconhecidas de hipercolesterolemia familiar. Além de potente efeito redutor de LDL-c, promovem ainda reduções no colesterol não HDL, TG, Apo-B, lipoproteína (a) [Lp(a)], além de aumento no HDL-c e Apo-A1.[55-57]

Evolocumabe e alirocumabe são anticorpos monoclonais anti-PCSK9, indicados para tratamento da hipercolesterolemia familiar homo e heterozigótica, sendo evolocumabe aprovado em bula a partir de 12 anos de idade. Conforme diretrizes atuais, os inibidores de PCSK9 também podem ser indicados para pacientes portadores de DCV aterosclerótica estabelecida ou risco CV elevado, incapazes de alcançar a meta recomendada de LDL-c a despeito de uso de estatinas e ezetimiba em doses máximas toleradas ou se houver intolerância/contraindicação às estatinas.[14,19]

Recentemente, estudos desenhados para avaliar redução de eventos CV com inibidores da PCSK9 tiveram seus resultados publicados, confirmando o benefício CV dessa classe de fármacos.[58,59]

O estudo FOURIER (*Further cardiovascular OUtcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial*) incluiu mais de 27 mil pacientes com DCV aterosclerótica em tratamento com estatina em alta dose com ou sem ezetimiba e LDL-c ≥ 70 mg/dℓ, avaliando a adição de evolocumabe ou placebo ao tratamento-padrão por mediana de 2,2 anos. Houve redução de 59% no LDL-c com evolocumabe e de 15% no desfecho primário, um composto de morte CV, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou AVC não fatais, angina instável requerendo hospitalização ou revascularização coronária. Adicionalmente, o desfecho secundário tradicional de morte CV, IAM ou AVC não fatais (MACE; *major adverse cardiac events*) foi reduzido em 20% com uso do evolocumabe.[58] Benefícios mais expressivos foram descritos para pacientes com IAM recente, doença coronária multivascular ou recorrente, doença arterial obstrutiva periférica ou pacientes com diabetes (além disso, não altera parâmetros glicêmicos).[58]

Já o estudo ODYSSEY incluiu mais de 18 mil pacientes com histórico recente de hospitalização por síndrome coronária aguda (IAM ou angina instável), não otimizados a despeito de uso de estatinas em altas doses (LDL-c ≥ 70 mg/dℓ, não HDL-c ≥ 100 mg/dℓ ou Apo-B ≥ 80 mg/dℓ), e avaliou adição de alirocumabe ou placebo ao tratamento desses pacientes, com mediana de seguimento de 2,8 anos. O estudo confirmou redução adicional significativa de LDL-c e redução de 15% no desfecho primário (morte CV, IAM ou AVC não fatais, hospitalização por angina instável).[59]

Como eventos adversos observados nos estudos, é possível incluir reações no local de aplicação (2 a 4% dos pacientes) e formação de anticorpos neutralizadores dos fármacos, embora estes últimos sejam bastante infrequentes (menos de 1% dos pacientes).[58,59] Redução de desfechos e de mortalidade foi observada particularmente para pacientes com LDL-c > 100 mg/dℓ).

Os inibidores da PCSK9 representam, pela efetividade e segurança, uma das mais expressivas conquistas no tratamento das dislipidemias, permitindo controle de pacientes com hipercolesterolemia familiar grave, involução e estabilização de pacientes com grave aterosclerose e ainda reduzindo níveis de Lp(a), que não se modificam ou se elevam com uso isolado de estatinas.[14,19,55]

Populações especiais

■ *Crianças*

Estatinas são fármacos seguros para a população pediátrica.[60] A exposição ao longo da vida a menores níveis de colesterol possui notável impacto na redução de risco CV na vida adulta e deve ser levada em conta na terapia de crianças, adolescentes e adultos jovens.[61-63] Tratamento a longo prazo com estatinas desde a infância tem mostrado impacto benéfico na vida adulta, com redução da progressão da espessura médio-intimal carotídea e menor taxa de eventos CV.[64]

Os valores de normalidade dos lipídios diferem na população pediátrica (Quadro 73.13), e a dosagem sérica do perfil lipídico está recomendada a partir de 2 anos de idade.[14] De maneira geral, o tratamento farmacológico está indicado a partir dos 10 anos de idade, idealmente após a menarca em meninas, nas seguintes situações:

Quadro 73.13 Valores de referência para lipídios e lipoproteínas em crianças e adolescentes.

Lipídios	Com jejum (mg/dℓ)	Sem jejum (mg/dℓ)
Colesterol total	< 170	< 170
HDL-colesterol	> 45	> 45
Triglicerídeos (0 a 9 anos)	< 75	< 85
Triglicerídeos (10 a 19 anos)	< 90	< 100
LDL-colesterol	< 110	< 110

Adaptado de Faludi et al., 2017.[14]

- LDL-c persistentemente > 190 mg/dℓ
- LDL-c > 160 mg/dℓ na presença de DAC precoce em parentes de 1º grau ou se outros fatores de risco forem detectados
- LDL-c > 130 mg/dℓ na presença de DAC ou se múltiplos fatores de risco estiverem presentes.[14]

■ *Idosos*

Em idosos, atenção especial deve ser dada à investigação de causas secundárias de dislipidemia, muito comuns nessa faixa etária. O diagnóstico e o tratamento da hipercolesterolemia devem ser feitos de maneira semelhante à realizada em pessoas mais jovens, com benefícios no tratamento com estatinas tanto para prevenção primária quanto para prevenção secundária.[26,65,66] No entanto, deve-se ficar mais atento à associação de medicamentos em função do maior risco de efeitos colaterais nessa população, em especial quando se associam fibratos e estatinas.[14]

Mesmo idosos > 75 anos de idade podem se beneficiar da terapia com estatinas. Embora diretrizes recentes questionem o início de estatinas nessa faixa etária em prevenção primária, quando indicado, sugere-se iniciar com baixas doses, observando-se a tolerabilidade e os efeitos colaterais.[14,67] Sugere-se individualizar o tratamento em pacientes com idade acima de 75 anos, avaliando-se o risco *versus* o benefício da terapia, de acordo com a presença de comorbidades, expectativa de vida e uso de polifarmácia.[14]

■ *Pacientes com doença renal crônica*

Conforme a última Diretriz Brasileira, indivíduos portadores de doença renal crônica (DRC) devem ser considerados como portadores de alto risco CV.[14] A principal causa de mortalidade nesses pacientes é a DAC. O *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) confirmou eficácia da sinvastatina combinada à ezetimiba na redução de desfechos CV combinados em pacientes com DRC não dialítica.[68] A Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) recomenda tratamento da hipercolesterolemia na presença de DRC e idade ≥ 50 anos com estatinas; no caso de pacientes mais jovens, na presença de DCV aterosclerótica, alto risco CV, ou diabetes, pode-se avaliar o uso de estatinas. Entretanto, as doses máximas de algumas estatinas devem ser ajustadas para o grau de DRC, como as utilizadas nos ensaios clínicos.[69] A preferência deve ser dada à atorvastatina e à pitavastatina, bem como à ezetimiba, que mostraram benefícios nessa população, inclusive se associando a aumento na taxa de filtração glomerular. É necessário cuidado nas associações de hipolipemiantes, particularmente quando da administração de fibratos, que são contraindicados na doença renal grave. Em pacientes dialíticos, não se recomenda iniciar estatina.[14,19]

■ *Pacientes com diabetes melito*

Pacientes com DM, em geral, têm aterosclerose mais extensa e mais precoce. A dislipidemia diabética se caracteriza por hipertrigliceridemia, redução do HDL-c e aumento no número de partículas de LDL pequenas e densas, que são mais aterogênicas. Os níveis absolutos de LDL-c, no entanto, são similares nos diabéticos e na população geral. Apesar disso, a redução da colesterolemia por meio do tratamento com estatinas em diabéticos tipo 2 é um elemento crucial na prevenção da doença aterosclerótica. Metanálise de 14 estudos com mais de 18 mil pacientes com DM2 confirmou redução de risco de eventos CV proporcional à redução de LDL-c.[70] Recentes diretrizes trazem recomendações para tratamento das dislipidemias em portadores de DM.[14,71,72] Benefícios adicionais foram comprovados pelo uso de ezetimiba ou de inibidores da PCSK9. O uso de fibrato pode reduzir desfechos em pacientes com dislipidemia aterogênica, incluindo desfechos microvasculares.

■ *Pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica*

Indivíduos com hipercolesterolemia familiar homozigótica normalmente requerem tratamento medicamentoso assim que o diagnóstico é estabelecido, em geral ainda durante a infância. Dessa forma, estatinas, ezetimiba e, em especial, inibidores da PSCK9 devem ser indicados nesta condição com o objetivo de manter os níveis de LDL-c < 135 mg/dℓ em crianças e < 100 mg/dℓ em adultos. No entanto, essas não são as únicas classes de hipolipemiantes indicadas nesta condição específica, tendo a FDA aprovado a lomitapida e o mipomerseno como terapia adjuvante na hipercolesterolemia familiar homozigótica.[73,74]

O mipomerseno é um antissenso da Apo-B que inibe a síntese dessa apoproteína no hepatócito, de modo a reduzir a formação hepática de VLDL. Estudos de fase 3 têm demonstrado efeitos variáveis na redução de LDL-c, de 24 a 36%, com a aplicação subcutânea semanal de 200 mg da medicação. Outros ensaios clínicos também têm mostrado eficácia na redução da Apo-B e da lipoproteína (a), assim como redução da necessidade de aférese e também eficácia nas formas heterozigóticas da hipercolesterolemia familiar.[73,75] Os efeitos colaterais mais comumente associados ao medicamento são reações no local da aplicação e sintomas de resfriado; estes últimos tendem a perdurar por longo tempo. Esteatose hepática e aumento das transaminases têm sido relatados, mas ainda faltam dados sobre o efeito a longo prazo dessas alterações.[73]

A lomitapida é um inibidor da proteína de transferência de TG microssomal (MTP), responsável pela transferência do TG para a Apo-B100 no fígado e para a Apo-B48 no intestino. Desse modo, essa medicação inibe tanto a síntese de VLDL quanto a de quilomícrons. É administrada por via oral na dose de 5 mg/dia, podendo ser titulada até a dose máxima de 60 mg/dia.[74] Estudo de fase 3 demonstrou redução de até 50% nos níveis de LDL-c após 26 semanas de seguimento.[76] Como os TG são impedidos de serem secretados pelo fígado, a esteatose hepática acaba sendo a sua principal complicação, embora sem inflamação na maioria dos casos. Efeitos a longo prazo desta complicação são desconhecidos. O mesmo acontece com os enterócitos, de modo que são comuns sintomas gastrintestinais, como náuseas, flatulência e diarreia.[74]

Ambas as medicações ainda estão indisponíveis no Brasil.

▸ Resumo

A hipercolesterolemia é o mais bem caracterizado fator de risco para doença cardiovascular (DCV). A redução dos níveis de LDL-colesterol (LDL-c) modificou a história natural da DCV. Resultados mais expressivos foram observados com reduções mais efetivas, especialmente com as estatinas, as quais representam a primeira opção para tratamento da hipercolesterolemia e prevenção de DCV. Ezetimiba também se mostrou benéfica na redução adicional de desfecho cardiovascular, assim como os inibidores da PCSK9. Subgrupos de alto risco, como os portadores de diabetes melito, hipercolesterolemia familiar ou insuficiência renal, bem como os pacientes em prevenção secundária, necessitam de modificações efetivas dos níveis de LDL-c com uso de estatinas de alta efetividade. Terapias complementares para a redução do risco residual, como aquelas voltadas para elevação do HDL-c e redução de triglicerídeos, podem ser utilizadas em casos específicos. Ressalte-se ainda a necessidade de manutenção a longo prazo das terapias citadas para maior benefício na redução do risco de desfechos cardiovasculares. É consenso que a redução de LDL-c é fundamental e que, quanto mais baixo, possivelmente melhor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Izar MCO. Dislipidemias: como diagnosticar e tratar. Revista Brasileira de Medicina. 2011; 68:42-60.
2. Brunzell JD, Failor RA. Diagnosis and treatment of dyslipidemia. Disponível em: www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine/5658/diagnostico_e_tratamento_da_dislipidemia_%E2%80%93_john_d_brunzell_r_alan_failor.htm. Acesso em: 13/01/16.
3. Schimidt MI, Duncan BB, Mill JG et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). Int J Epidemiol. 2015; 44:68-75.

4. Hegele RA. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. Am J Hum Genet. 2001; 69:1161-77.
5. Izar MCO, Kasinski N, Fonseca FAH. Dislipidemias: diagnóstico e tratamento. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E (Ed.). Tratado de cardiologia da Socesp. São Paulo: Manole; 2009. pp. 562-83.
6. Bays HE, Jones PH, Brown WV et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. J Clin Lipidol. 2014; 8:S1-S36.
7. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia – epidemiology, diagnosis and screening. Curr Atheroscler Rep. 2015; 17:482.
8. Izar MC, Machado VA, Fonseca FA. Genetic screening for homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. Appl Clin Genet. 2010; 3:147-57.
9. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. Atheroscler Suppl. 2014; 15:26-32.
10. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. J Clin Lipidol. 2014; 8:148-72.
11. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de hipercolesterolemia familiar (HF). Arq Bras Cardiol. 2012; 99:1-28.
12. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014; 35:2146-57.
13. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:1935-47.
14. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109:1-92.
15. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points–a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur. Heart J. 2016; 37:1944-58.
16. Calculadora para estratificação do risco cardiovascular. Disponível em: http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAER2017/index.html. Acesso em: 24/11/19.
17. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. JAMA Cardiol. 2018; 3:823-8.
18. Cabral CE, Klein MRST. Fitosteróis no tratamento da hipercolesterolemia e prevenção de doenças cardiovasculares. Arq Bras Cardiol. 2017; 109:475-82.
19. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019; 290:140-205.
20. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al. American association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract. 2012; 18:1-78.
21. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. Fundam Clin Pharmacol. 2005; 19:117-25.
22. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. Circulation. 2014; 129:S1-45.
23. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011; 32:1769-818.
24. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. Adv Ther. 2011; 28:811-23.
25. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005; 366:1267-78.
26. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376:1670-1.
27. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008; 359:2195-207.
28. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y et al. Intolerance to statins: mechanisms and management. Diabetes Care. 2013; 36(Suppl 2):S325-30.
29. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014; 8:S72-81.
30. Thompson RD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003; 289:1681-90.
31. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Am J Cardiol. 2006; 97:89C-94C.
32. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005; 19:403-14.
33. Khayznikov M, Hemachrandra K, Pandit R et al. Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis can in most cases be safely resolved by vitamin D supplementation. N Am J Med Sci. 2015; 7:86-93.
34. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al. The effect of statins on skeletal muscle function. Circulation. 2013; 127:96-103.
35. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015; 36:1012-22.
36. Brahmachari B, Chatterjee S. Myopathy induced by statin-ezetimibe combination: evaluation of potential risk factors. Indian J Pharmacol. 2015; 47:563-4.
37. Rosenson RS, Miller K, Sanchez RJ et al. The statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. Cardiovasc Drugs Ther. 2017; 31:179-86.
38. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficay of statin therapy. Nat Rev Cardiol. 2018; 15:757-69.
39. Awad K, Mikhailidis DP, Toth PP et al. Efficacy and safety of alternate-day *versus* daily dosing of statins: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Drugs Ther. 2017; 31:419-31.
40. Bays H, Cohen DE, Chalasani N et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014; 8:S47-57.
41. Maki KC, Ridker PM, Brown WV et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014; 8:S17-29.
42. Maki KC, Dicklin MR, Barum SJ. Statin and diabetes. Cardiol Clin. 2015; 33:233-43.
43. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011; 305:2556-64.
44. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incidente diabetes: a colaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet. 2010; 375:735-42.
45. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1 c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. Atherosclerosis. 2015; 241:409-18.
46. Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. Atheroscler Suppl. 2015; 16:1-27.
47. Suchy D, Labuzek K, Stadnicki A et al. Ezetimibe – a new approach in hypercholesterolemia management. Pharmacol Rep. 2011; 63:1335-48.
48. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011; 377:2181-92.
49. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015; 372:2387-97.
50. Bohula EA, Guigliano RP, Cannon CP et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. Circulation. 2015; 132:1224-33.
51. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011; 13:615-28.
52. Bell DS, O'Keefe JH. Rediscovering bile acid sequestrants. Diabetes Obes Metab. 2009; 11:1114-21.

53. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol Rationale and study design. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH). Am Heart J. 2011; 161:471-7.
54. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. Am J Cardiol. 2007; 99:22c-31c.
55. Lepor NE, Contreras L, Desai C et al. The potential role of anti-PCSK9 monoclonal antibodies in the management of hypercholesterolemia. Rev Cardiovasc Med. 2014; 15:290-307.
56. Rodriguez F, Knowles JW. PCSK9 inhibition: current concepts and lessons from human genetics. Curr Atheroscler Rep. 2015; 17:487.
57. Gouni-Berthold I, Berthold HK. PCSK9 antibodies for the treatment of hypercholesterolemia. Nutrients. 2014; 6:5517-33.
58. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumabe and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 376:1713-22.
59. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumabe and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018; 379:2097-107.
60. Giuliano IC, Caramelli B, Pellanda L et al. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência. Arq Bras Cardiol. 2005; 85:1-36.
61. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Systl Rev. 2014; 7:CD006401.
62. Gandelman K, Glue P, Laskey R et al. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. Pediatr Cardiol. 2011; 32:433-41.
63. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1121-6.
64. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019; 381:1547-56.
65. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360:1623-30.
66. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet. 2004; 363:757-67.
67. Grundy SM, Stone MJ. 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety guideline on the management of blood cholesterol-secondary prevention. JAMA Cardiol. 2019; 4:589-91.
68. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M et al. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 2002; 61:1887-93.
69. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2014; 160:182.
70. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008; 371:117-25.
71. Bertolucci MC, Pimazonit-Netto A, Pires AC et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. Diabetol Metab Syndr. 2014; 6:58.
72. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41:255-323.
73. Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20(2):127-31.
74. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2017; 18(12):1261-8.
75. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. PLoS One. 2012; 7:e49006.
76. Cuchel M, Meagher EA, Du Toit Theron H et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2013; 381:40-6.

74

Obesidade | Relevância, Avaliação Diagnóstica e Complicações

Ruy Lyra • Raissa Lyra

INTRODUÇÃO

A obesidade, definida como o índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m^2, é uma doença metabólica crônica, de difícil tratamento.[1] Sua prevalência vem aumentando em proporções epidêmicas nas últimas três décadas, com incremento de 27,5% em adultos e de 47,1% em crianças.[2,3] Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016, mais de 1,9 bilhão de pessoas com idade ≥ 18 anos tinham excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m^2), dos quais mais de 650 milhões tinham obesidade.[3] A projeção é de que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de indivíduos estejam com excesso de peso, sendo mais de 700 milhões com obesidade.[3] Ainda segundo a OMS, em 2016, 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos de idade e cerca de 40 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade foram consideradas como tendo sobrepeso ou obesidade.[3]

No Brasil, segundo dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), divulgados pelo Ministério da Saúde, a proporção de adultos com excesso de peso passou de 42,7% em 2006 para 55,7% em 2018, e o percentual de obesos subiu de 11,4% para 19,8% no mesmo período.[4] Na pesquisa divulgada em 2018, o percentual de obesidade foi um pouco maior em mulheres (20,7% *vs*. 18,7%).[4]

A obesidade predispõe o surgimento de uma variedade de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; distúrbios metabólicos, digestivos, respiratórios e gonadais; alguns tipos de cânceres e uma ampla gama de condições osteomusculares.[5,6]Além disso, também pode levar a uma série de consequências psicológicas e sociais.[7,8]Adicionalmente, a obesidade está associada à redução expressiva da expectativa de vida (cerca de 5 a 20 anos perdidos) e aumento das taxas de mortalidade, dependendo da gravidade das comorbidades.[9,10] Ademais, ela acarreta significativos incrementos de gastos com assistência médica e compra de medicamentos.[11] No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, só em 2018 foram registradas 12.438 internações por obesidade no SUS (Sistema Único de Saúde), o que representou R$ 64,3 milhões em gastos públicos. Estes números posicionam o Brasil no quarto lugar entre as internações por causas endócrinas, nutricionais e metabólicas.[4]Diante desse cenário, é necessário conhecer cada vez mais essa condição, buscando o tratamento adequado e evitando suas complicações.

A causa exata da obesidade é desconhecida. No entanto, parece haver uma relação complexa entre fatores biológicos, psicossociais e comportamentais, que incluem composição genética, *status* socioeconômico e influências culturais.[12] O desenvolvimento da obesidade tem sido associado a microrganismos, epigenética, aumento da idade materna, multiparidade, menor tempo de sono à noite, desreguladores endócrinos, iatrogênese farmacêutica, bem como a efeitos intrauterinos.[13] Condições comórbidas e seus tratamentos também podem ser um fator no desenvolvimento da obesidade.[13]

POSSÍVEIS CAUSAS DA EPIDEMIA DE OBESIDADE

A obesidade é causada por uma complexa interação de ambiente, predisposição genética e comportamento humano.[4] Os fatores ambientais são provavelmente os principais contribuintes para a epidemia de obesidade. Está claro que a obesidade se desenvolve quando há um desequilíbrio positivo entre o consumo e o gasto de energia, mas a contribuição relativa

desses fatores é ainda mal compreendida.[14-16] A ingestão excessiva de carboidratos (p. ex., refrigerantes) e gorduras saturadas (favorecida pelo crescente número de lojas de *fast-food*), bem como o aumento no consumo de bebidas alcoólicas (sobretudo, entre os mais jovens), têm sido um fator primordial para o desenvolvimento da obesidade.[14,15] Além disso, tem havido uma tendência crescente a um comportamento mais sedentário da população, aliado a avanços tecnológicos (p. ex., controles remotos, esteiras rolantes, *videogames* ou jogos em *tablets* etc.), o que resulta em menor gasto energético no dia a dia.[16] Há cerca de três décadas, um estudo já demonstrara uma correlação direta entre horas gastas frente à televisão e o ganho de peso em crianças.[17]

Além dos fatores ambientais, há a predisposição genética para a obesidade. Sabe-se que mutações de um único gene são responsáveis por formas raras de obesidade monogênica (leptina, receptor de leptina, receptor da melanocortina 4 [*MC4R*] e pró-opiomelanocortina [*POMC*]) (Quadro 74.1).[18] No entanto, há evidências crescentes de que variantes genéticas comuns ou polimorfismos de nucleotídio único (SNP) podem desempenhar um papel importante na epidemia de obesidade. Esses SNP têm efeitos modestos na suscetibilidade individual para formas comuns de obesidade, mas, devido à sua alta frequência, podem contribuir para a obesidade em nível populacional.[19] Nesse contexto, mostrou-se que a variante do gene associado à obesidade (FTO) é um fator de risco para obesidade comum.[20,21]Demonstrou-se que um indivíduo homozigótico para o alelo de risco (rs9939609) tinha chance 1,67 vez maior de obesidade, quando comparado a pessoas sem o alelo de risco.[20]

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A avaliação diagnóstica de pacientes com excesso ponderal deve incluir análise antropométrica da adiposidade e avaliação clínica das complicações relacionadas ao excesso de peso. O IMC é uma ferramenta valiosa utilizada em estudos e em registros eletrônicos de saúde; ressalte-se, entretanto, que se trata apenas de uma medida de triagem, sendo isoladamente insuficiente para o diagnóstico amplo dessa condição. Métodos para avaliação da composição corporal podem ser utilizados, caso se julgue necessário e oportuno.

Antropometria

■ *Índice de massa corporal*

O IMC é calculado dividindo-se o peso em quilogramas pela altura em metros quadrados. De acordo com o IMC, os indivíduos adultos podem ser classificados como magros ou desnutridos (IMC < 18,5 kg/m^2), normais (IMC de 18,5 a 24,9 kg/m^2), com sobrepeso (IMC de 25 a 29,9 kg/m^2), com obesidade grau 1 (IMC de 30 a 34,9 kg/m^2), obesidade grau 2 (IMC de 35 a 39,9 kg/m^2) e obesidade grau 3 (IMC ≥ 40 kg/m^2) (Quadro 74.2). As duas principais limitações no uso do IMC isoladamente para diagnosticar a obesidade são a incapacidade em distinguir o peso decorrente de musculatura *versus* gordura e a impossibilidade de estimar a distribuição de gordura corporal.[22-26]

Para cada aumento de 5 unidades no IMC acima de 25 kg/m^2, a mortalidade geral aumenta em 29%, a mortalidade vascular em 41% e a mortalidade relacionada ao diabetes melito (DM) em 210%.[26]

O IMC isolado não é usado em crianças e adolescentes de 2 a 18 anos de idade; em vez disso, recomenda-se o uso de uma escala de percentil com base no sexo e na idade.[27] Nesta população, o excesso de peso é definido como um IMC no percentil 85 a 94, e a obesidade corresponde a um IMC igual ou superior ao percentil 95.[27]

■ *Circunferência abdominal*

A circunferência abdominal é uma medida de suma importância na avaliação do paciente obeso. Tem sido usada por muitas sociedades médicas como marcador de obesidade centrípeta.[28] Essa circunferência deve ser medida ao final da expiração profunda, na linha média horizontal entre a crista ilíaca e o último rebordo costal, com o paciente em pé e de braços estendidos ao lado do corpo. Em sul-americanos, valores da circunferência abdominal > 90 cm em homens e > 80 cm em mulheres são considerados anormais.[29,30]

■ *Relação cintura-quadril*

A relação cintura-quadril é um bom marcador da distribuição de gordura corporal, já que possibilita estimar tanto a gordura visceral (cintura) como a periférica (quadril). Não é utilizada no acompanhamento do tratamento da obesidade, já que pacientes que perdem grande quantidade de peso mantêm a relação cintura-quadril inalterada. Além disso, são usadas 2 variáveis, o que torna mais trabalhosa a obtenção de um índice.[30]

Quadro 74.1 Causas de obesidade monogênica grave.

Gene	Proteína codificada	Localização	Característica da obesidade	Traços associados
ADCY3	Adenilato ciclase 3	2p23.3	Grave, início precoce	Diabetes melito tipo 2
BDNF	Fator neutrófico derivado do cérebro	11p14.1	Grave, início precoce	Hiperfagia, obesidade grave, hiperatividade e disfunção cognitiva
KSR2	Quinase supressora de Ras 2	12q24.22-q24.23	Grave	Hiperfagia (na infância), resistência insulínica, taxa de metabolismo basal reduzida
LEP	Leptina	7q32.1	Grave, início precoce	Hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrófico
LEPR	Receptor da leptina	1p31.3	Grave, início precoce	Hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrófico
MC4R	Receptor da melanocortina 4	18q21.32	Grave, início precoce	Crescimento linear e estatura final aumentados, hiperinsulinemia, supressão incompleta da secreção de GH
PCSK1	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 1	5q15	Grave, surgimento na infância	Hiperfagia, alteração na homeostase da glicose, crescimento linear diminuído, hipotireoidismo e hipocortisolismo secundários, hipogonadismo hipogonadotrófico
POMC	Pró-opiomelanocortina	2p23.3	Grave, desde os primeiros meses de vida	Deficiência de ACTH, cabelos avermelhados, palidez cutânea

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; GH: hormônio do crescimento.

■ *Relação cintura-estatura*

Tem sido considerada um bom preditor de doenças cardiovasculares. Valores acima de 0,5 associam-se a aumento do risco metabólico.[28,31]

Quadro 74.2 Classificação da adiposidade segundo o índice de massa corporal (IMC).

IMC (kg/m^2)	Classificação	Grau de obesidade
< 18,5	Baixo peso	–

18,5 a 24,9	Peso normal	–
25 a 29,9	Sobrepeso	–
30 a 34,9	Obesidade	1
35 a 39,9	Obesidade	2
≥ 40	Obesidade grave (*obesos mórbidos*)	3
≥ 50	Obesidade grave (*superobesos*)	3

Quadro 74.3 Características, vantagens e limitações de alguns métodos de avaliação da composição corporal em adultos obesos.

Técnicas	Princípios e compartimento mensurados	Vantagens	Desvantagens
Dobras cutâneas	Medida da espessura de gordura representativa da camada subcutânea	Rápida, não invasiva, baixo custo e facilidade de transporte de equipamentos	Baixa precisão pela variação da medida inter e intra-avaliadores; limitação máxima de abertura do adipômetro; subestimação da gordura corporal total
Pesagem hidrostática	Densidade corporal a partir da relação peso no ar/peso na água	Elevada precisão	Demorada; requer adaptação ao meio líquido; desconfortável para obesos; precisão afetada por estágio do ciclo menstrual, horário do dia, atividade física e uso de medicamentos
Pletismografia	Volume corporal a partir do deslocamento do ar	Relativamente rápida, capacidade de 250 kg	Superestima o volume de gás torácico em casos de sobrepeso/obesidade; erro ao determinar densidade da MLG em obesos; elevado custo; não fornece dados de segmentos corporais
Bioimpedância	Passagem de corrente elétrica pelo corpo; a impedância pode ser calculada medindo-se a corrente e a voltagem	Rápida, não invasiva	Precisão afetada em virtude de equipamento utilizado, alimentação, hidratação, água extracelular, atividade física, temperatura, ciclo menstrual e consumo de álcool. Dados pouco precisos para obesos graves; os resultados precisam ser inseridos em fórmulas preditoras, não adequadas para todas as faixas etárias e condições clínicas

Absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA)	Divisão do corpo em três níveis: mineral-ósseo, MLG e MG por meio de raios X	Segura, relativamente rápida, requer mínima cooperação; considerada padrão-ouro de referência para avaliação da composição corporal de obesos; baixa emissão de radiação	Limite de 204 kg; tamanho do *scanner; não é indicada para gestantes, lactantes, portadores de implantes metálicos, marca-passo, nem para indivíduos submetidos a procedimentos com iodo, bário ou isótopos por um período de 7 dias antes da avaliação. Imagens em 2D*
Tomografia computadorizada	A partir da atenuação dos raios X nos diferentes tecidos, fornece imagem bidimensional em corte transversal do corpo	Boa correlação entre a circunferência da cintura e o tecido adiposo abdominal profundo; imagens em 3D	Exposição à radiação; alto custo do equipamento e necessidade de técnicos especializados
Ressonância magnética	A partir da frequência de rádio, é realizada a medição do número de núcleos de hidrogênio do tecido; quantifica a MG total e subcutânea	Apresenta boa correlação com a pesagem hidrostática; não utiliza radiação iônica; imagens em 3D	Custo elevado; dificuldades técnicas
Ultrassonografia	Conversão de energia elétrica em ondas sonoras, que passam através dos tecidos, quantificando a espessura dos tecidos muscular e adiposo	Boa correlação com o método de pesagem hidrostática e a absorciometria radiológica de feixe duplo	Custo elevado; dificuldades técnicas
Interactância de raios infravermelhos	Medidas de interactância podem estimar a composição corporal a partir da densidade óptica, que é inversamente proporcional ao percentual de gordura corporal; modelo de múltiplos compartimentos	Rápida e não invasiva	Acurácia modificada pelos instrumentos utilizados, prática do avaliador e distribuição da gordura corporal do avaliado; não deve ser utilizada de forma isolada para avaliar a composição corporal em pacientes obesos

MLG: massa livre de gordura; MG: massa gorda. Adaptado de Souza et al., 2014.[32]

Métodos para avaliar a composição corporal

Diferentes métodos de avaliação da composição corporal têm sido propostos (Quadro 74.3)[32] e alguns deles serão comentados a seguir.

■ *Dobras cutâneas*

Estima-se a gordura corporal pela medida da espessura de gordura representativa da camada subcutânea. Trata-se de um método rápido, não invasivo e de baixo custo. Contudo, tem baixa precisão por ser operador-dependente e por subestimar a gordura corporal total.[32]

■ *Bioimpedância*

Avalia a composição corporal a partir da passagem de corrente elétrica pelo corpo do indivíduo, de modo que a resistência à passagem dessa corrente é mensurada e, assim, conseguem-se calcular as quantidades de massa magra, água e gordura corporal. Constitui-se em método rápido e não invasivo, porém, sua precisão pode ser afetada por alimentação, ingestão hídrica, atividade física, ciclo menstrual, consumo de álcool e equipamento utilizado. A vantagem da bioimpedância com oito eletrodos, em comparação com a de quatro eletrodos, é a avaliação compartimentada, que possibilita a análise da gordura visceral.[32]

■ *Absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA)*

Considerada o padrão-ouro na análise da composição corporal em pesquisas e na prática clínica. Avalia e quantifica massa livre de gordura, massa gorda e nível mineral ósseo, de forma rápida, precisa e com pouca exposição à radiação. Entretanto, não é indicado para gestantes, lactantes, portadores de implantes metálicos, marca-passo, nem tampouco para indivíduos submetidos a procedimentos com iodo, bário ou isótopos por um período de 7 dias antes da avaliação.[32]

COMPLICAÇÕES

A obesidade é um dos principais fatores de risco para doenças não transmissíveis, tais como: distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, distúrbios respiratórios, digestivos, reprodutivos e osteoarticulares; neoplasias malignas etc. (Quadro 74.4). Geralmente, quanto maior o IMC, maior o risco dessas complicações.[8,25,33] O perfeito entendimento dos mecanismos desencadeantes da obesidade, a prevenção e o tratamento adequados podem minimizar essas comorbidades.

Diabetes melito tipo 2

A adiposidade central e o aumento do peso corporal estão associados a risco elevado de desenvolvimento de DM tipo 2 (DM2). Além disso, a duração da obesidade em indivíduos mais jovens também associa-se a maior risco de desenvolvimento dessa doença.[25]

A obesidade está ligada diretamente a vários mecanismos que medeiam a resistência insulínica, entre eles, o aumento dos níveis de ácidos graxos livres (AGL), com consequente inibição da absorção e uso celular de glicose, aumento da síntese de glicogênio e da oxidação de glicose. Além disso, o excesso ponderal associa-se a alterações no perfil das adipocinas, influenciando, assim, o desenvolvimento de alterações glicêmicas.[8,23,25]

Quadro 74.4 Comorbidades associadas à obesidade.

Metabólicas
• Diabetes melito tipo 2, diabetes gestacional, dislipidemia, hiperuricemia, gota, doença hepática gordurosa não alcoólica, deficiência de vitamina D etc.
Cardiovasculares
• Hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca etc.
Cerebrovasculares
• Acidente vascular cerebral (isquêmico e hemorrágico)
Gonadais

- Em mulheres: anovulação crônica, distúrbios menstruais, infertilidade
- Em homens: disfunção erétil, redução da espermatogênese, hipogonadismo secundário, infertilidade

Digestivas

- Refluxo gastresofágico, esofagite, esôfago de Barrett, doença gordurosa do fígado não alcoólica, cirrose, pólipos colorretais

Respiratórias

- Apneia obstrutiva do sono, asma brônquica

Neoplásicas

- Em mulheres: câncer de mama, endométrio, vesícula biliar etc.
- Em homens: câncer de cólon, reto, próstata etc.

Neuropsiquiátricas

- Ansiedade, depressão, demência etc.

Outras

- Osteoartrite, síndrome do túnel do carpo, hipertrofia prostática benigna etc.

Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral (AVC), doença renal crônica e mortalidade por todas as causas.[17] Fatores que contribuem para o risco aumentado de HAS em obesos são: disfunção endotelial, hiperatividade do sistema nervoso simpático, hiperleptinemia e ativação do sistema renina–angiotensina–aldosterona.[8,25,33,34]

No tratamento da obesidade, pacientes que perdem peso e mantêm o peso perdido, na maioria das vezes, também atingem diminuições significativas nos níveis pressóricos.[23,25]

Dislipidemia

A dislipidemia associada à obesidade deve-se, na maioria das vezes, ao quadro de resistência insulínica subjacente que resulta em lipólise, aumento dos AGL circulantes, maior síntese hepática da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e triglicerídeos, redução da lipoproteína de alta densidade (HDL), bem como dos níveis normais ou próximos da normalidade da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Entretanto, esta última caracteriza-se por uma maior expressão das partículas pequenas e densas da LDL, significativamente mais aterogênicas. A obesidade central tem forte associação com o desenvolvimento de tais alterações lipídicas que habitualmente se manifestam como hipertrigliceridemia e diminuição dos níveis de HDL-colesterol, com valores de LDL-colesterol normais ou discretamente elevados.[8,25,33]

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica representa um aglomerado de condições que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, como hiperglicemia, dislipidemia e HAS. Segundo os critérios da International Diabetes Federation (IDF), o diagnóstico de síndrome metabólica é definido pela presença de, pelo menos, duas das citadas comorbidades em indivíduos com circunferência abdominal aumentada (Quadro 74.5).[35]

Distúrbios respiratórios | Apneia obstrutiva do sono e asma

O excesso de peso é fator de risco importante para o desenvolvimento da síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS). A obesidade visceral está ligada à maior produção de leptina e maior resistência a esse hormônio. Além disso, a obesidade central relaciona-se com a deposição de gordura no pescoço, ao contrário da obesidade periférica. Isso causa um estreitamento mais notável das vias respiratórias superiores durante o sono, aumentando a incidência da SAOS.[36] Há evidências de que a obesidade também aumente o risco de asma brônquica. Os mecanismos envolvidos nessa associação

incluem hiper-responsividade das vias respiratórias, diminuição dos volumes pulmonares funcionais e inflamação sistêmica crônica.[37]

Quadro 74.5 Síndrome metabólica: critérios diagnósticos propostos pela International Diabetes Federation (IDF).

- Obesidade abdominal, definida conforme a etnia dos pacientes,* associada a, pelo menos, dois dos seguintes achados:
  - Triglicerídeos elevados: ≥ 150 mg/dℓ (ou tratamento específico para dislipidemia)
  - HDL-colesterol baixo: ≤ 40 mg/dℓ em homens e ≤ 50 mg/dℓ em mulheres
  - Pressão arterial elevada: ≥ 140/90 mmHg (ou tratamento específico para hipertensão)
  - Glicemia de jejum elevada: ≥ 100 mg/dℓ

**Em homens*: > 94 cm em europeus; > 90 cm em sul-americanos, africanos, chineses e sul-asiáticos; > 85 cm em japoneses. *Em mulheres*: > 80 cm em europeias; > 80 cm em sul-americanas, africanas, chinesas e sul-asiáticas; > 90 cm em japonesas. Adaptado de Alberti et al., 2006.[35]

Câncer

Alguns tipos de cânceres têm incidência significativamente aumentada em indivíduos obesos. Entre homens destacam-se os cânceres de cólon, reto e próstata; em mulheres, os cânceres de mama, endométrio e vesícula biliar.[25,38] Os mecanismos fisiopatológicos que podem promover o desenvolvimento do câncer nos pacientes com obesidade e síndrome metabólica, muitas vezes presentes em pacientes obesos, incluem hiperinsulinemia e resistência insulínica, anormalidades no metabolismo dos hormônios sexuais e adipocinas, estado de inflamação crônica, altos níveis de leptina e hiperglicemia.[38,39]

Doença hepática gordurosa não alcoólica

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é frequentemente associada à obesidade, já que 80% dos indivíduos com essa doença são obesos. Contudo, ela também pode desenvolver-se em indivíduos magros. A DHGNA pode apresentar-se como esteatose simples ou evoluir em 10 a 20% para a sua complicação inflamatória, a esteato-hepatite não alcoólica, bem como, eventualmente, para cirrose e carcinoma hepatocelular. O fígado desempenha importante papel no metabolismo dos AGL. O tecido adiposo em abundância, como observado nos pacientes obesos, libera maior quantidade de AGL, os quais devem ser oxidados ou armazenados no fígado. Alterações como redução na oxidação dos AGL e na exportação da gordura e disfunção mitocondrial ocasionam deposição de gordura hepática.[25,40,41]

Doenças osteoarticulares

A ocorrência de osteoartrite aumenta significativamente em indivíduos com sobrepeso e obesidade, sendo mais frequente em articulações que suportam o peso corporal, como joelhos, quadril e tornozelos. A obesidade também aumenta o risco para a síndrome do túnel do carpo e hérnias discais.[25,33]

Doenças do sistema reprodutivo

Anovulação crônica e distúrbios menstruais são frequentes em mulheres obesas. A síndrome dos ovários policísticos (SOP), caracterizada por irregularidade menstrual, hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial) e ovários policísticos à ultrassonografia, geralmente associa-se à obesidade e à resistência à insulina. Apesar de a obesidade não fazer parte dos critérios diagnósticos da SOP, ela ocorre em até 80% dos casos e é responsável pela intensificação da resistência insulínica, sobretudo pelo incremento dos adipócitos viscerais. As mulheres com SOP tendem a apresentar maior deposição de gordura na região abdominal, e a associação com obesidade acaba por agravar as complicações metabólicas, como DM2 e HAS.[25,33,42]

Nos homens, a obesidade abdominal tem sido associada à disfunção erétil e infertilidade, bem como hipogonadismo hipogonadotrófico, com melhora clínica e laboratorial após a perda de peso.[43,44] Trata-se, pois, de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, já que é potencialmente reversível pela perda de peso. Entre os mecanismos envolvidos, incluem-se supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal pela hiperestrogenemia (resultante da conversão periférica aumentada de androgênios em estrogênios nos adipócitos) e por citocinas pró-inflamatórias (interleucina-6 [IL-6] e fator

de necrose tumoral alfa [TNF-α]), aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e SAOS. Acredita-se que a fragmentação do sono interrompa o ritmo noturno da testosterona. Além disso, aumento da temperatura no escroto (decorrente do aumento de adiposidade), hiperinsulinemia e hiperglicemia reduziriam a produção e a motilidade dos espermatozoides.[44-46]

Doenças cardiovasculares

À medida que o IMC aumenta, eleva-se também o risco de doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. O próprio ganho de peso, independentemente do IMC inicial, também é fator de risco para essas doenças. Quando a adiposidade central é adicionada a outros componentes da SM, o risco é ainda maior.[25,33]

Doença cerebrovascular

O risco de desenvolvimento de AVC isquêmico e hemorrágico é aumentado em homens obesos. Já nas mulheres, tem sido relatado apenas risco aumentado para AVC isquêmico. Além disso, a obesidade visceral tem sido considerada fator preditor de mortalidade no AVC.[25,33]

Doenças gastrintestinais

Entre as diversas doenças gastrintestinais, existem estudos associando a obesidade como fator de risco para doença do refluxo gastresofágico, esofagite erosiva, câncer de esôfago e colelitíase.[33]

Transtornos psicossociais

A obesidade tem sido associada a vários desfechos desagradáveis em termos de bem-estar psicossocial ou socioeconômico. Além disso, vários transtornos psiquiátricos têm associação com a obesidade, entre eles, transtornos obsessivo-compulsivos, transtornos do humor, hipocondria, fobias e somatizações.[33]

Complicações gestacionais

Gestantes obesas têm maior risco de desenvolvimento de DM gestacional, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, depressão, parto cesariano e infecção de sítio cirúrgico, em comparação a gestantes não obesas. Na gravidez, a obesidade também associa-se a maior risco de parto prematuro, macrossomia fetal, anormalidades congênitas e morte perinatal. Além disso, as taxas de amamentação são mais baixas e há maior risco de desmame precoce.[33,47]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de todos os fatos expostos, a prevenção e o tratamento adequados da obesidade são de fundamental importância, pois eles têm o objetivo de reduzir ao máximo o risco das inúmeras complicações a ela associadas, com consequente aumento da qualidade e da expectativa de vida.

▸ Resumo

A obesidade, definida como um índice de massa corporal (IMC ≥ 30 kg/m^2) representa um grave e crescente problema de saúde pública no mundo todo, devido ao grande número de pessoas afetadas (cerca de 2 bilhões com excesso de peso [IMC ≥ 25 kg/m^2], dos quais mais de 650 milhões apresentam obesidade) e às diversas comorbidades a ela associadas. Entre estas últimas, incluem-se distúrbios metabólicos (p. ex., diabetes melito tipo 2, dislipidemias, hiperuricemia, doença hepática gordurosa não alcoólica); doenças cardiovasculares (p. ex., hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca); doenças cerebrovasculares (p. ex., acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico); distúrbios respiratórios (p. ex., apneia obstrutiva do sono, asma brônquica); distúrbios digestivos (p. ex., refluxo gastresofágico, esofagite, colelitíase); distúrbios reprodutivos masculinos (p. ex., disfunção erétil, comprometimento da espermatogênese, infertilidade, hipogonadismo hipogonadotrófico); distúrbios reprodutivos femininos (p. ex., anovulação crônica, síndrome dos ovários policísticos, infertilidade); certos tipos de cânceres (p. ex., câncer de próstata, cólon, mama); distúrbios reumatológicos (p. ex., osteoartrite, gota, síndrome do túnel do carpo); transtornos psiquiátricos (p. ex., ansiedade, depressão, bulimia). Adicionalmente, a obesidade está associada a redução expressiva da expectativa de vida e aumento da mortalidade geral e cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams EP, Mesidor M, Winters K et al. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. Curr Obes Rep. 2015; 4:363-70.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014; 384:766-8.
3. World Health Organanization (WHO). Obesity and overweight. Disponível em: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 09/03/2020.
4. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2018. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf. Acesso em: 09/01/2020.
5. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en. Acesso em: 09/01/2020.
6. Must A, Spadano J, Coakley EH et al. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 1999; 282:1523-9.
7. Braet C, Mervielde I, Vandereycken W. Psychological aspects of childhood obesity: a controlled study in a clinical and non clinical sample. J Pediatr Psychol. 1997; 22:59-71.
8. Kaplan MS, Huguet N, Newsom JT et al. Prevalence and correlates of overweight and obesity among older adults: findings from the Canadian National Population Health Survey. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003; 58:1018-30.
9. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med. 2010; 363:2211-9.
10. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009; 373:1083-96.
11. Sturm R. The effects of obesity, smoking, and drinking on medical problems and costs. Health Aff (Millwood). 2002; 21:245-53.
12. Skelton JA, Irby MB, Grzywacz JG et al. Etiologies of obesity in children: nature and nurture. Pediatr Clin North Am. 2011; 58:1333-54.
13. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. Crit Rev Food Sci Nutr. 2009; 49:868-913.
14. Kant AK, Graubard BI. Secular trends in patterns of self-reported food consumption of adult Americans: NHANES 1971-1975 to NHANES 1999-2002. Am J Clin Nutr. 2006; 84:1215-23.
15. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? BMJ. 1995; 311:437-9.
16. Holsten JE. Obesity and the community food environment: a systematic review. Public Health Nutr. 2008; 14:1-9.
17. Dietz Jr. WH, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. Pediatrics. 1985; 75:807-12.
18. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of severe obesity. Curr Diab Rep. 2018; 18:85.
19. Tiret L, Poirier O, Nicaud V et al. Heterogeneity of linkage disequilibrium in human genes has implications for association studies of common diseases. Hum Mol Genet. 2002; 11:419-29.
20. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007; 316:889-94.
21. Hunt SC, Stone S, Xin Y et al. Association of the FTO gene with BMI. Obesity (Silver Spring). 2008; 16:902-4.
22. Pérez Rodrigo C. Current mapping of obesity. Nutr Hosp. 2013; 28(Suppl 5):21-31.
23. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016; 22 Suppl 3:1-203.
24. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. Eur J Endocrinol. 2020; 182:G1-32.
25. Bray GA, Heisel WE, Afshin A et al. The science of obesity management: an Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2018; 39:79-132.
26. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:2985-3023.
27. August GP, Caprio S, Fennoy I et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4576-99.
28. Page JH, Rexrode KM, Hu F et al. Waist-height ratio as a predictor of coronary heart disease among women. Epidemiology. 2009; 20:361-6.
29. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq Brasil Cardiol. 2005; 84 (Suppl. 1): emento 1.
30. Godoy-Matos A, Moreira. R. Síndrome metabólica. In: Guedes EP; Moreira RO; Bechimol AK (Ed.). Endocrinologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2006, pp. 1-9.
31. Siavash M, Sadeghi M, Salarifar F et al. Comparison of body mass index and waist/heigh tratio in predicting definite coronary artery disease. Ann Nutr Metab. 2008; 53:162-6.
32. Souza RGM, Gomes CA, Prado CMM et al. Methods for body composition analysis in obese adults. Rev Nutr Campinas. 2014; 27:569-83.
33. Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. Malawi Med J. 2014; 26:20-4.
34. Gurgenian SV, Vatinian SKh, Zelveian PA. Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathophysiological aspects. Ter Arkh. 2014; 86:128-32.

35. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006; 23:469-80.
36. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur Heart J. 2004; 25:735-41.
37. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. Asthma Res Pract. 2015; 1:1.
38. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and cancer: existing and new hypotheses for a causal connection. EBioMedicine. 2018; 30:14-28.
39. Bellastella G, Scappaticcio L, Esposito K et al. Metabolic syndrome and cancer: ‘‘The common soil hypothesis”. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 143:389-97.
40. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014; 28:637-53.
41. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2018; 22:23-37.
42. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G et al. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2017; 296:405-19.
43. Wang C, Jackson G, Jones TH et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34:1669-75.
44. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male obesity-related secondary hypogonadism – pathophysiology, clinical implications and management. Eur Endocrinol. 2019; 15:83-90.
45. Taylor SR, Meadowcraft LM, Williamson B. Prevalence, pathophysiology, and management of androgen deficiency in men with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, or both. Pharmacotherapy. 2015; 35:780-92.
46. De Lorenzo A, Noce A, Moriconi E et al. MOSH syndrome (male obesity secondary hypogonadism): clinical assessment and possible therapeutic approaches. Nutrients. 2018; 10:474.
47. Segovia SAA, Vickers MH, Gray C et al. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. Biomed Res Int. 2014; 2014:418975.

75

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica | Diagnóstico e Tratamento

Lucia Helena Cordeiro • Icaro Sampaio Inácio • Ana Carolina Thé • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) representa um amplo espectro de condições, o qual varia de um simples fígado gorduroso (esteatose) a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), caracterizada por inflamação centrolobular e graus variados de fibrose e cirrose.[1,2] Estima-se que 25% da população adulta global é potencialmente afetada pela doença. Pensa-se que um total de 3 a 10% de todas as crianças e cerca de 34% das crianças obesas nos países desenvolvidos tenham DHGNA. A EHNA é a forma mais grave de DHGNA e pode progredir para cirrose (em até um terço dos casos), doença hepática em estágio terminal ou carcinoma hepatocelular.[3-6] O risco aumentado para carcinoma hepatocelular é 1.000 vezes maior na população de pacientes com EHNA, em comparação com pacientes sem EHNA, e aparentemente se restringiria aos casos de fibrose acentuada ou cirrose.[3,5]

A definição de DHGNA requer evidências de esteatose hepática, seja pela imagem ou por histologia, e inexistência de causas secundárias para o acúmulo de gordura hepática, como consumo de álcool significativo, uso de medicamentos esteatogênicos ou doenças hereditárias.[6] Na maioria dos pacientes, a DHGNA está associada a fatores de risco metabólicos, tais como resistência à insulina, obesidade, diabetes melito tipo 2 (DM2) e dislipidemia.[7,8] Muito tem se falado de DHGNA na ausência de obesidade – 10 a 20% dos americanos e europeus magros podem desenvolver DHGNA:[7] considerada mais benigna que a DHGNA associada à obesidade, apresenta diferentes etiologias (Quadro 75.1).[8]

A DHGNA é encontrada em 20 a 30% da população geral e em uma proporção ainda maior entre indivíduos com obesidade (60 a 95%), DM2 (28 a 69%), hipertensão (50%) ou hiperlipidemia (27 a 92%).[6-8] Nos EUA, é considerada atualmente como a doença hepática crônica mais comum e a terceira maior causa de transplante hepático, após o álcool e as hepatites.[1,4] Algumas estimativas indicam que, em torno do ano 2025, a DHGNA se tornará a principal indicação de transplante de fígado naquele país, onde acomete cerca de 30% da população (80 a 100 milhões de indivíduos).[9] Atribui-se essa ascensão à epidemia de obesidade e DM2, aos maus hábitos alimentares e ao estilo de vida sedentário, comuns em nossa época atual.[4-8] DHGNA vem sendo também considerada a principal responsável pelos casos de cirrose idiopática ou criptogênica.[4,8] Além disso, representa risco aumentado para a ocorrência de DM2 e doença cardiovascular, uma vez que a resistência à insulina está na base fisiopatológica dessas três condições.[8-10]

Quadro 75.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica e definições relacionadas.

Doença hepática gordurosa não alcoólica
Engloba todo o espectro da doença gordurosa do fígado em indivíduos sem consumo significativo de álcool, variando de esteatose hepática até esteato-hepatite e cirrose
Fígado gorduroso não alcoólico ou esteatose não alcoólica

Presença de esteatose hepática, sem evidência de lesão hepatocelular na forma de degeneração balônica (“balonização”) dos hepatócitos ou evidência de fibrose. O risco de progressão para cirrose e insuficiência hepática é mínimo
Esteato-hepatite não alcoólica Presença de esteatose hepática e inflamação, com lesão dos hepatócitos (balonização), com ou sem fibrose. Pode progredir para cirrose, insuficiência hepática e, raramente, câncer de fígado
Esteato-hepatite não alcoólica e cirrose Presença de cirrose com evidência histológica atual ou prévia de esteatose ou esteato-hepatite
Cirrose criptogênica Presença de cirrose sem etiologia evidente. Pacientes com cirrose criptogênica têm alta prevalência de fatores de risco metabólicos, como obesidade e síndrome metabólica

Adaptado de Chalasani et al., 2012.[4]

A DHGNA representa a causa mais comum de elevação de enzimas hepáticas e uma das formas mais comuns de doença do fígado em todo o mundo.[4,8] O aumento de sua ocorrência também tem sido visto nos países orientais, onde há evidência ultrassonográfica de esteatose hepática em 16 a 40% da população geral.[11] Além disso, a DHGNA tem sido cada vez mais diagnosticada em crianças e adolescentes, concomitantemente ao aumento da obesidade nessa população.[7,12]

PATOGÊNESE

O termo DHGNA alberga uma gama de alterações hepáticas decorrentes da infiltração de triglicerídeos nos hepatócitos, variando desde a simples esteatose até a EHNA, quando há características inflamatórias bastante semelhantes histologicamente àquelas observadas na esteato-hepatite alcoólica. A partir da EHNA, até um terço dos pacientes pode evoluir para cirrose ou, ainda, carcinoma hepatocelular. Não se sabe muito bem, entretanto, o que agiria como gatilho para a ocorrência do infiltrado inflamatório.[7-10]

Embora a patogênese da DHGNA não esteja totalmente esclarecida e seja motivo de discussão, a resistência à insulina é considerada uma característica fundamental da doença, que tem sido considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica.[7,9] Acredita-se que a patogênese da doença esteja ligada à resistência à insulina no tecido adiposo e no fígado, que resultaria em excessiva liberação de ácidos graxos livres (AGL), depósito intra-hepático de AGL e triglicerídeos, lipotoxicidade, ativação de vias inflamatórias (fator de transcrição nuclear kappa B [NF-κb], c-jun aminotransferminal quinase [JNK], IkappaB quinase [IKK]), estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial, produção de espécies reativas ao oxigênio (ROS), inibição da sinalização de insulina, sobrecarga de ferro e dano hepático progressivo.[13-16] Participação de alteração na microbiota intestinal (disbiose) também tem sido sugerida.[17]

Ainda não está bem definido por que alguns indivíduos desenvolvem apenas a esteatose, enquanto outros evoluem com esteato-hepatite e um curso progressivo da doença. Diferenças na distribuição de gordura corporal e nos mecanismos antioxidantes, geneticamente determinados, têm sido aventadas como possíveis explicações para esse fato.[8] Estudos epidemiológicos, familiares e com gêmeos fornecem evidências de um forte componente genético para a suscetibilidade a DHGNA e EHNA. Na população americana, hispânicos apresentam maior risco que caucasianos, enquanto afro-americanos parecem estar protegidos, independentemente de terem DM2 ou obesidade.[18]

O maior determinante para as diferenças interindividuais e étnicas no conteúdo de gordura hepática foi identificado como o polimorfismo do gene *PNPLA3* (*encoding patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*) causado pela substituição da isoleucina por metionina na posição 148 (I148 M).[19] Em humanos, esse gene é chamado de adiponutrina e codifica uma proteína transmembrana do retículo endoplasmático e da superfície das gotículas de lipídios, expressa nas células estreladas, retina e hepatócitos. A variante I148 M causa uma perda de função que ocasiona defeito no catabolismo lipídico, remodelamento das gotículas e redução da secreção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) pelas células hepáticas, em um ambiente de resistência à insulina.[20] Portadores dessa mutação têm risco aumentado de cirrose e carcinoma hepatocelular, independentemente de esteatose.[20] Outra variante genética identificada no gene do membro 2 da

superfamília dos receptores transmembrana 6 (TM6SF2 – *encoding transmembrane 6 superfamily member* 2) foi associada à retenção intra-hepática de triglicerídeos. Ocorre perda de função por substituição de uma lisina por um ácido glutâmico na posição 167 (E167 K),[21] resultando em redução da secreção de VLDL e acúmulo de triglicerídeos no hepatócito. Portadores dessa variante progridem para fibrose avançada na presença de EHNA, o que leva a pensar que a gravidade do dano hepático esteja correlacionada com a quantidade de triglicerídeos acumulada no hepatócito.[21] Dentre os genes mais recentemente identificados, destaca-se o *MBOAT7* (*membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7*), relacionado com maior gravidade de DHGNA em descendentes europeus.[8]

Outros *loci* genéticos mostraram associação com o conteúdo de gordura hepática, tais como os do regulador da glicoquinase, lisofosfolipase tipo 1, PPARα, PPARβ, lipin1 (LPIN1), proteínas transportadoras de ácidos graxos (FATP) e proteína de desacoplamento 2 (UCP2).[15]

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Diversas condições metabólicas (Quadro 75.2) e não metabólicas (Quadro 75.3) estão associadas a risco aumentado para DHGNA, particularmente as doenças que cursam com resistência à insulina e hiperinsulinemia.[8,10,11] A obesidade é um fator de risco comum e bem documentado. Tanto índice de massa corporal (IMC) excessivo quanto obesidade visceral são reconhecidos fatores de risco para DHGNA.[10] Em pacientes com obesidade grave submetidos à cirurgia bariátrica, a prevalência de DHGNA pode ultrapassar 90%, e até 5% podem ter cirrose não suspeitada.[22,23]

O DM2 vem se destacando como uma das principais etiologias da DHGNA. Algumas séries relatam que o DM2 ou a intolerância à glicose são observados em 30% dos pacientes com DHGNA, enquanto a prevalência da doença pode alcançar 60% ou mais dos pacientes com DM2.[24] A EHNA, por sua vez, ocorre em cerca de 15% dos pacientes com DM2.[25] Estudos epidemiológicos mostram que o DM2 está associado a um aumento de 2 a 4 vezes na ocorrência de hepatopatia grave, cirrose e carcinoma hepatocelular.[1,4] É interessante salientar também que a esteatose em pacientes com DM2 pode ser considerada fator de risco para doença cardiovascular, independentemente de outros fatores relacionados com a síndrome metabólica.[4,10] A prevalência de DHGNA em indivíduos com dislipidemia (caracterizada, sobretudo, por hipertrigliceridemia e níveis baixos de HDL-colesterol) atendidos em clínicas de lipídios foi estimada em 50%.[24]

Idade, sexo e etnia também estão associados a diferenças na prevalência de DHGNA.[1,2,8]Alguns estudos têm mostrado que a prevalência de DHGNA aumenta com a idade e é mais comum no sexo masculino.[1,25]

Convém também comentar que o genótipo C da hepatite C tem propriedades esteatogênicas.[4,6] Ademais, a rara deficiência da enzima lipase ácida lisossômica (doença de Wolman) pode levar à dislipidemia e à esteatose com propensão aumentada para progressão para EHNA e cirrose, devido ao acúmulo de ésteres de colesterol e triglicerídeos nos lisossomos, sobretudo nos hepatócitos.[26]

Quadro 75.2 Fatores de risco metabólicos e hormonais para doença hepática gordurosa não alcoólica.

- Índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m^2
- Adiposidade visceral (circunferência abdominal > 90 cm em homens e > 80 cm em mulheres)
- Diabetes melito tipo 2
- Hipertensão arterial sistêmica
- Triglicerídeos > 150 mg/dℓ
- Síndrome metabólica
- Hiperferritinemia (com ou sem aumento da saturação da transferrina, mas sem homozigose C282Y)
- Aterosclerose/doença arterial coronariana
- Apneia do sono obstrutiva
- Distúrbios hormonais: síndrome dos ovários policísticos, hipotireoidismo, hipogonadismo e deficiência de hormônio do crescimento (GH)

Quadro 75.3 Fatores de risco não metabólicos para doença hepática gordurosa não alcoólica.

Genéticos
• Abetalipoproteinemia
• Galactosemia
• Doença de Wilson
• Deficiência de carnitina
• Tirosinemia
• Deficiência da lipase ácida lisossomal
Nutricionais/intestinais
• Cirurgia bariátrica (sobretudo, derivação jejunoileal e derivação gástrica em Y de Roux)
• Síndrome do intestino curto
• Nutrição parenteral total
• Doença inflamatória intestinal
• Perda de peso rápida
Fármacos e toxinas
• Amiodarona
• Metotrexato
• Tamoxifeno
• Glicocorticoides
• Bloqueadores dos canais de cálcio
• Alfametildopa
• Ácido valproico
• Petroquímicos

Evidências sugerem que síndrome metabólica, hipotireoidismo, deficiência de GH, hipogonadismo, apneia do sono e síndrome dos ovários policísticos são importantes fatores de risco para o surgimento e o agravamento da esteatose hepática (ver Quadro 75.2).[2,8,27,28]

Outro aspecto que merece atenção é a utilização crônica de fármacos com potencial esteatogênico. Os glicocorticoides se enquadram nesse grupo, visto que, além de modificarem metabolicamente o paciente, têm também o potencial de causar EHNA e suas complicações. Outras classes de fármacos também podem ocasionar esteatose hepática, como alguns anti-hipertensivos (sobretudo, a alfametildopa), antiarrítmicos (p. ex., amiodarona) e anticonvulsivantes (p. ex., ácido valproico).[8,29,30]

HISTÓRIA NATURAL

Entre os pacientes com esteatose, até 20 a 30% podem progredir para EHNA ao longo de 3 anos, sendo essa progressão mais provável na presença de resistência à insulina, DM2, obesidade e doença renal crônica. Vários estudos mostram que 20 a 50% dos pacientes com EHNA dentro de 10 anos exibirão progressão da doença, quer sob a forma de aumento da inflamação do fígado, fibrose (27%) ou cirrose (cerca de 20%). Pacientes com cirrose têm risco aumentado para

desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Este último pode, contudo, surgir mesmo na ausência de fibrose e cirrose. Estudos mostram uma incidência cumulativa de carcinoma hepatocelular em 5 anos de 2 a 20% nos pacientes com EHNA (Figura 75.1).[4,6,31]

EM QUEM PESQUISAR DHGNA?

Ainda não há consenso sobre quem deve ser investigado. Muitos especialistas dizem que o rastreamento de rotina para DHGNA em todos os pacientes obesos não pode ser recomendado no momento, por não haver completa compreensão da história natural da doença e dos fatores que levam à sua progressão, bem como devido às limitadas opções de tratamento.[4,7] Assim, o rastreamento deve ser prioritariamente restringido a indivíduos com maior risco de desenvolver EHNA, tais como pacientes com DM2, síndrome metabólica, testes da função hepática persistentemente alterados ou aqueles com sintomas (dor ou desconforto no hipocôndrio direito).[4,6,7]

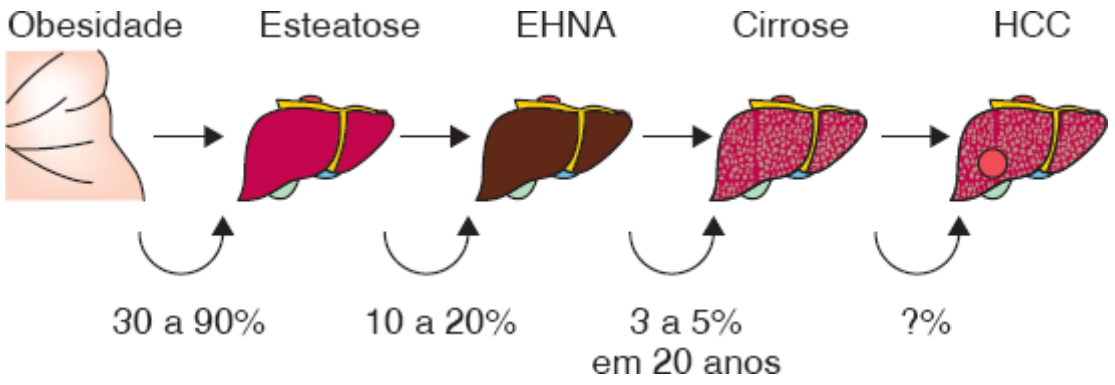


Figura 75.1 História natural da doença hepática gordurosa não alcoólica. EHNA: esteato-hepatite não alcoólica; HCC: carcinoma hepatocelular.

DIAGNÓSTICO

A DHGNA é um diagnóstico de exclusão, por isso é imperativo eliminar outras causas de doença hepática, como doença hepática alcoólica, toxicidade induzida por medicação, hepatite viral ou autoimune, hemocromatose, esquistossomose, deficiência de alfa 1 antitripsina e doença de Wilson, entre outras.[6,7,10] Muitas vezes, o manejo pode exigir encaminhamento para o hepatologista e o desenvolvimento de uma equipe multiprofissional.[6,10]

No Quadro 75.4 constam critérios diagnósticos de 4 diretrizes internacionais para a DHGNA.[32-34] Três aspectos são considerados necessários para o diagnóstico: esteatose hepática por imagem ou histologia; inexistência de outras causas de esteatose e ausência de consumo significativo de álcool (em cuja definição não há consenso nas diretrizes).[35]

Manifestações clínicas

Em geral, os pacientes com EHNA não apresentam sintomas específicos e procuram assistência médica por queixas não relacionadas com o acometimento do fígado ou devido a anormalidades laboratoriais detectadas ocasionalmente.[4,6,31,36] Os sintomas que têm sido descritos são astenia, indisposição e, ocasionalmente, desconforto ou dor discretos no quadrante superior direito, sobretudo quando há hepatomegalia. A alteração mais frequentemente encontrada ao exame físico é a hepatomegalia, a qual pode ocorrer em até 75% dos casos. Ascite, esplenomegalia e aranhas vasculares são raras, mas podem acompanhar os casos em que já houve progressão para cirrose.[6,30,36]

Alterações laboratoriais

Aumento leve a moderado de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou ambas é o achado laboratorial mais frequente, com a relação AST:ALT < 1.[30] Esses achados devem ser ratificados pela ausência de ingestão significativa de etanol (> 20 g/dia para homens e > 10 g/dia para mulheres). Entretanto, as enzimas hepáticas podem estar normais em até 78% dos pacientes, tendo, portanto, baixa sensibilidade na detecção da DHGNA.[4,36] Contudo, tem sido sugerido por alguns autores que o limiar ideal para considerar a ALT plasmática seria ≤ 30 U/ℓ em homens e ≤ 19 U/ℓ em mulheres,[10,37] o que aumentaria a sensibilidade desse método de triagem. A ALT geralmente é mais elevada que a AST na presença de DHGNA e EHNA, a menos que haja doença avançada ou cirrose, quando a AST geralmente aumenta.[7,10] Assim, razão AST/ALT > 1 sugere doença hepática mais avançada, do mesmo modo que plaquetopenia, alteração do índice normalizado internacional (INR), esplenomegalia ao exame de imagem e aumento da IgA

sérica.[4,6,38] Fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase (GGT) podem se elevar, porém em grau menor ao observado na hepatite alcoólica.[4]

Quadro 75.4 Critérios diagnósticos da doença hepática gordurosa não alcoólica de acordo com quatro diretrizes internacionais.

	EASL[32]	NICE[33]	AISF[34]	AASLD[6]
Critérios necessários	• Esteatose em mais de 5% dos hepatócitos por imagem ou biopsia • Sem outras causas de esteatose • Sem significativo consumo de álcool • Resistência insulínica	• Excesso de gordura no fígado • Sem outras causas de esteatose • Sem significativo consumo de álcool	• Esteatose hepática por imagem ou biopsia • Sem outras causas de esteatose • Sem significativo consumo de álcool	• Esteatose hepática por imagem ou biopsia • Sem outras causas de esteatose • Sem significativo consumo de álcool • Sem hepatopatia crônica coexistente
Limiar de consumo alcoólico (homens)	30 g/dia	30 g/dia	30 g/dia	21 drinques padrão/semana; 294 g/semana
Limiar de consumo alcoólico (mulheres)	20 g/dia	20 g/dia	20 g/dia	14 drinques padrão/semana; 196 g/semana

EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases. Adaptado de Leoni et al., 2018.[35]

Os níveis de ferritina sérica estão elevados em 20 a 50% dos pacientes com DHGNA em consequência de inflamação sistêmica (principalmente), reservas de ferro aumentadas ou ambos.[38] A concomitância de DHGNA e hemocromatose pode acontecer, mas é bastante rara. Uma maneira simples de se avaliar a possibilidade de hemocromatose é a determinação do índice de saturação da transferrina (IST), que, quando em níveis normais (< 50% em homens e < 45% nas mulheres), não é sugestivo de sobrecarga férrica. No entanto, em 5 a 10% dos casos de DHGNA, o IST está elevado.[38,39] Na série de Kowdley et al.,[39] entre pacientes com DHGNA, valores de ferritina sérica acima de 1,5 vez o limite superior se associaram a depósito intra-hepático de ferro, diagnóstico de EHNA e predição para fibrose avançada. No entanto, em outros estudos,[38,40] os níveis de ferritina sérica não diferiram significativamente entre os diversos estágios de DHGNA.

Os níveis de proteína C reativa se mostram significativamente mais elevados na DHGNA do que no grupo controle, sem, contudo, diferirem entre os casos de esteatose e EHNA.[4,6,41]

Em alguns estudos, os níveis plasmáticos de fragmentos da citoqueratina-18 (CK18) se mostraram significativamente maiores em pacientes com EHNA, em comparação àqueles com esteatose simples ou biopsias normais.[42] Uma metanálise recente estimou que os níveis plasmáticos da CK18 têm sensibilidade de 78% e especificidade de 87% na identificação de esteato-hepatite em pacientes com DHGNA.[42,43] Embora esses resultados sejam muito animadores, ensaios para CK18

ainda não estão comercialmente disponíveis. Os exames laboratoriais habitualmente empregados na investigação da DHGNA estão listados no Quadro 75.5.

Quadro 75.5 Investigação laboratorial inicial para suposta doença hepática gordurosa não alcoólica.

- Testes de função hepática
- HbsAg; anti-HCV
- Ferritina/índice de saturação da transferrina
- Glicemia; HbA_{1c}
- Perfil lipídico
- TSH e T_4 livre
- Testosterona (*em homens*)

Exames de imagem

A esteatose hepática pode ser definida radiologicamente como uma massa gordurosa compreendendo 5% ou mais do peso do fígado ou histologicamente como presença de depósito de gordura em ≥ 5% dos hepatócitos.[44,45]

A ultrassonografia (US) abdominal é atualmente o método mais comumente empregado para rastreamento e avaliação qualitativa da esteatose hepática, pois é um exame não invasivo, amplamente disponível e de baixo custo (Figura 75.2). O achado ultrassonográfico caracteriza-se por um aumento difuso na ecogenicidade hepática ou "fígado brilhante", causado pelo acúmulo intracelular de vacúolos de gordura.[4,44] A gravidade da esteatose é graduada em normal (grau 0), leve (grau 1), moderada (grau 3) e grave (grau 4), mas analisada de forma qualitativa, visual, o que torna a US um exame operador-dependente (altas variabilidades intra e interobservadoras).[44,45] De acordo com uma metanálise, sensibilidade de 84,8% e especificidade de 93,6% foi encontrada para detectar esteatose hepática acima da 20 a 30%.[46] Outro estudo mostrou que é necessário um conteúdo hepático de gordura de pelo menos 12,5% para se obter sensibilidade ideal (80 a 85%).[47] Diante de esteatose < 12,5%, o exame não seria confiável.[47] Ademais, a US é um exame pouco acurado para avaliar resultados de intervenções terapêuticas.[4,6]

Tanto a tomografia computadorizada (TC) (Figuras 75.3 e 75.4) quanto a ressonância magnética (RM) (Figura 75.5) são exames mais sensíveis que a US na quantificação da esteatose hepática.[1,6,44] A TC tem como principal inconveniente a radiação ionizante. A RM, por sua vez, é o exame mais acurado para detecção de pequenas quantidades de esteatose (≥ 5%),[48] tanto pelo método tradicional quanto pela RM espectroscópica (RME). Esta última, atualmente, é o procedimento de imagem mais confiável para mensurar a gordura intra-hepática, mas está apenas disponível para pesquisas em centros acadêmicos.[5] As sensibilidades da RM e da RME para esteatose histológica ≥ 5% variam, respectivamente, de 76,7 a 90% e 80 a 91%, enquanto as especificidades de ambas variam de 87,1 a 91% e 80,2 a 87%.[46,49] Por todas as suas vantagens, a RM e a RME seriam os melhores métodos para acompanhamento ao longo do tratamento da EHNA.[50,51] No entanto, seus altos custos e a disponibilidade ainda limitada da RME são importantes inconvenientes.

Mais recentemente, a elastografia transitória do fígado (FibroScan®) e a elastografia por RM tornaram-se disponíveis e vieram ajudar no diagnóstico de fibrose hepática relacionada com doenças crônicas, como a EHNA (ver adiante).[10,46,52,53]

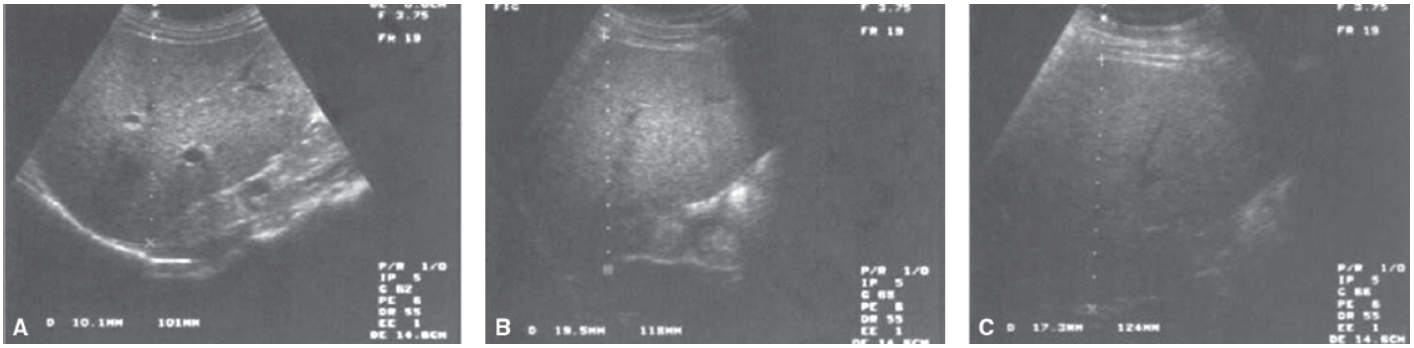


Figura 75.2 A ultrassonografia mostra esteatoses leve (**A**), moderada (**B**) e grave (**C**) no lobo direito hepático. Na doença hepática gordurosa não alcoólica, ocorre aumento da ecogenicidade e atenuação do feixe sonoro em graus variados. A

textura pode ser homogênea (**A**), heterogênea (**B**) ou não avaliável (**C**).

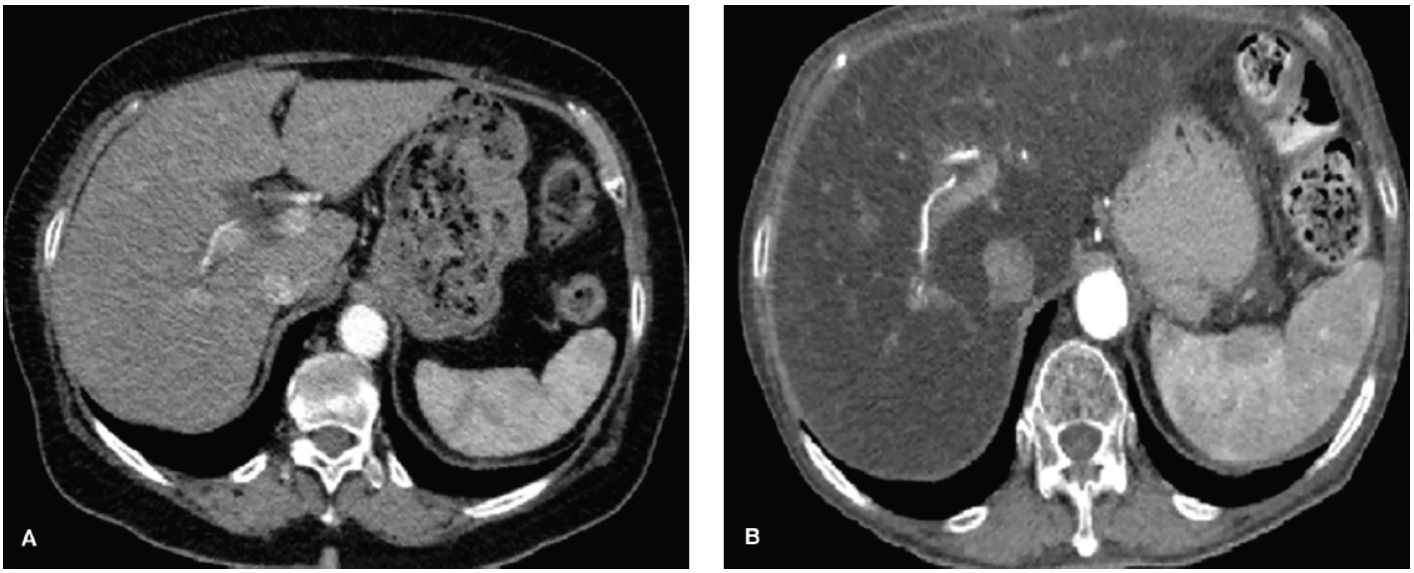


Figura 75.3 À tomografia computadorizada, em comparação ao fígado normal (**A**), o fígado gorduroso aparece hipointenso em relação ao baço e às veias hepáticas (**B**).

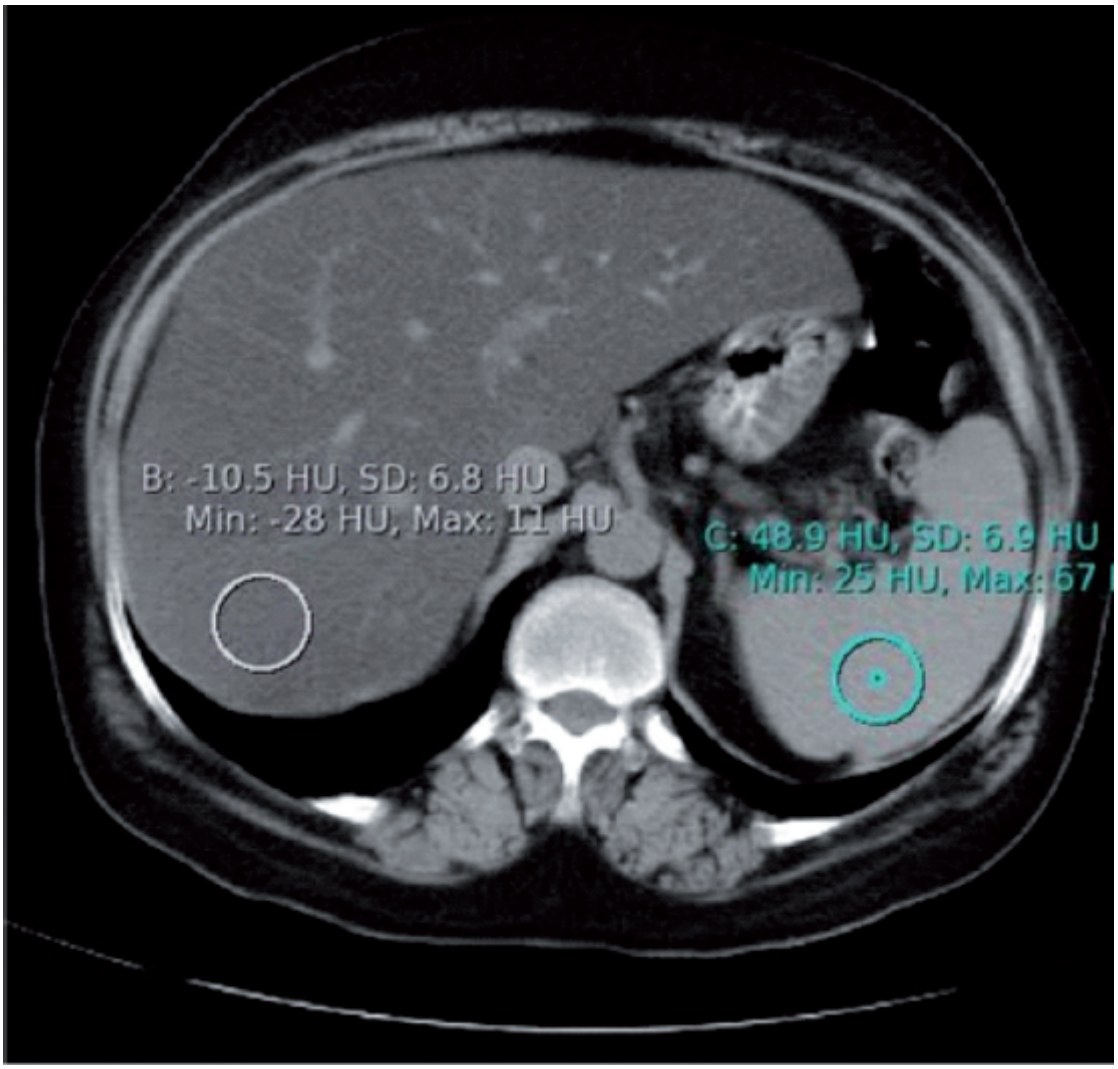


Figura 75.4 Tomografia computadorizada sem contraste mostrando hepatomegalia esteatótica difusa em paciente submetido à quimioterapia. Na doença hepática gordurosa não alcoólica, o valor de atenuação do fígado é significativamente mais baixo que o do baço, como neste caso (10,5 *vs.* 48,9). Em indivíduos saudáveis, o valor de atenuação do fígado é de 45 a 70 UH e, em geral, 8 a 10 UH maior que o do baço.

Alterações histológicas

A alteração histológica da EHNA é praticamente indistinguível da hepatite alcoólica, sendo necessária associação com os dados clínicos para o diagnóstico de uma ou de outra patologia.[4]A presença de gotículas de gordura no citoplasma dos hepatócitos é a condição *sine qua non* para o diagnóstico de esteatose hepática.[54] A EHNA caracteriza-se pela presença histológica de esteatose, inflamação com células polimorfonucleares ou mononucleares ou ambas, degeneração em balão do hepatócito (balonização) e existência de fibrose pericelular ou ao redor da veia central, em graus variados, com ou sem necrose (Figuras 75.6 e 75.7).[54-56]

Métodos não invasivos para detecção de EHNA e fibrose hepática

As limitações para a realização da biopsia hepática, comentadas a seguir, levaram ao refinamento de técnicas não invasivas para predição de fibrose hepática, utilizando exames laboratoriais e de imagem.

■ *Escores de fibrose*

Vários escores de biomarcadores clínicos e bioquímicos (utilizando diferentes parâmetros, como AST, ALT, IMC, plaquetas, albumina e história de DM2) têm sido desenvolvidos para avaliar a presença e o grau de fibrose hepática.[10,57-60] Esses testes estão listados no Quadro 75.6. Entre eles, apenas o escore de fibrose NAFLD (NFS) e o FIB-4 foram confirmados em um amplo espectro de populações e, assim, são considerados os mais confiáveis para a exclusão de fibrose avançada (fibrose em ponte ou cirrose).[57] Outros escores também validados para fibrose hepática são Fibrotest, BARD e NAFIC. Além destes, ainda há os modelos que usam marcadores de fibrogênese, como o painel de fibrose hepática avançada (ELF) e o HepaScore.[10,57-60]

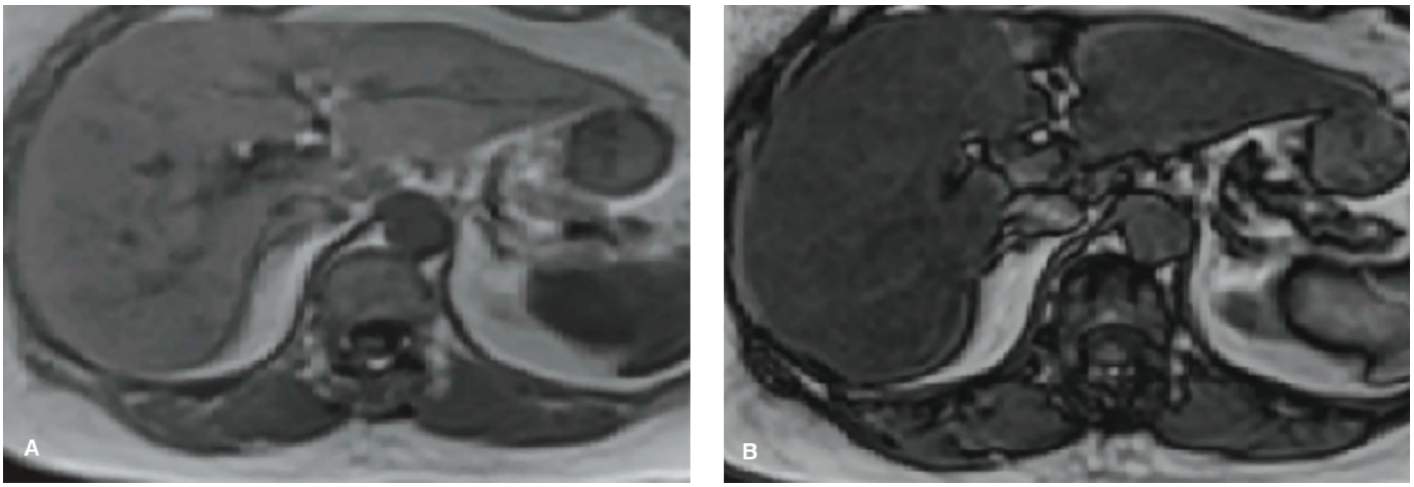


Figura 75.5 Aspecto característico da esteatose hepática grave à ressonância magnética, com perda de sinal na imagem "em fase" (**A**), em comparação à imagem "fora de fase" (**B**).

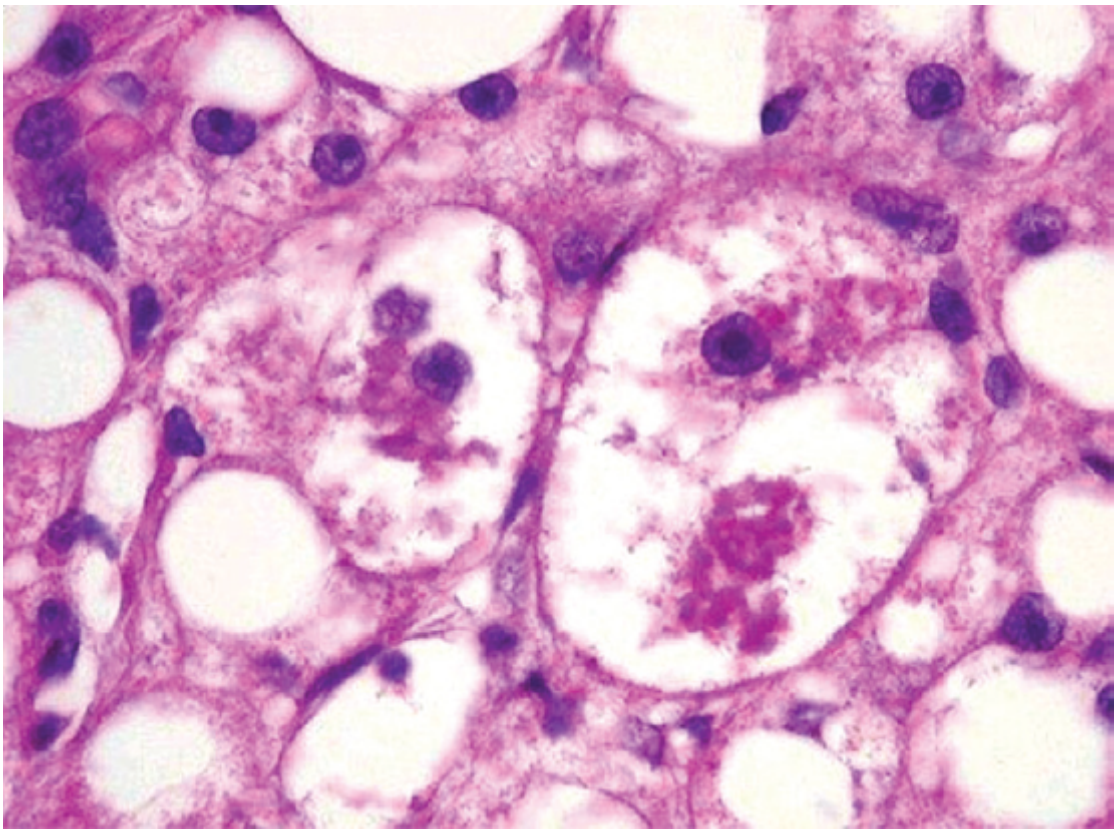


Figura 75.6 Balonização dos hepatócitos, caracterizada por tumefação dos hepatócitos, citoplasma pálido e núcleo aumentado hipercrômico.

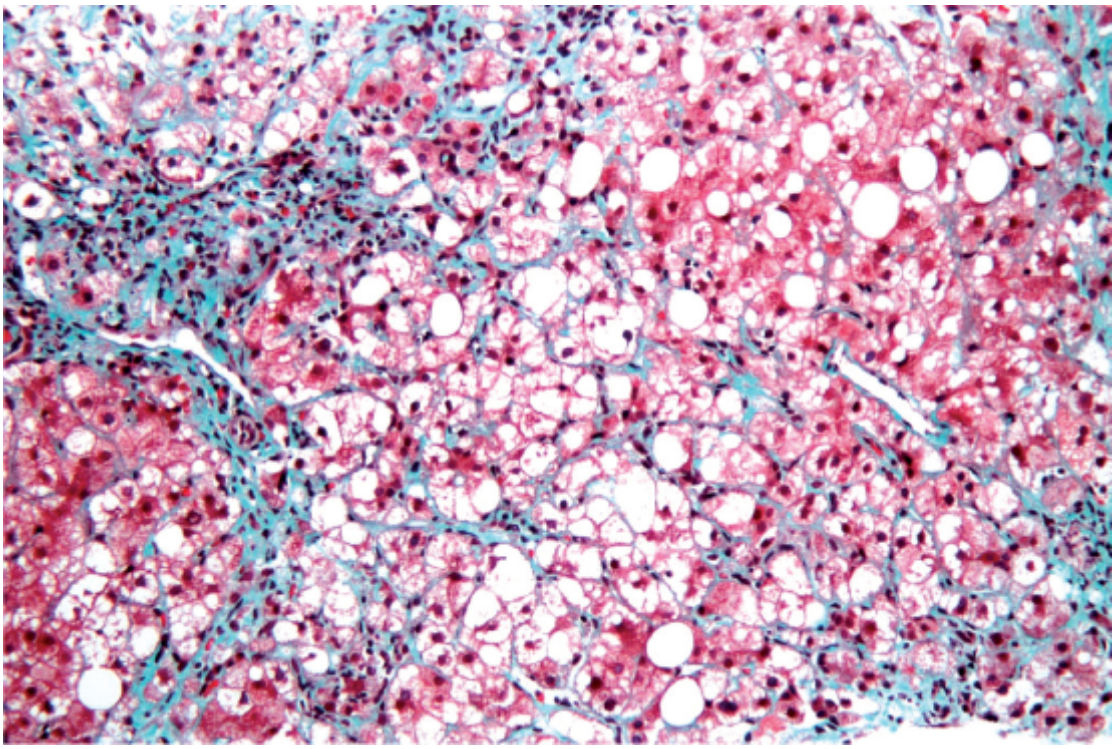


Figura 75.7 Fragmento hepático que evidencia hepatócitos com gordura intracelular, infiltrado inflamatório perissinusoidal e septos finos (*em azul*) e degeneração balônica dos hepatócitos (apoptose). Estes achados são característicos da esteato-hepatite.

Na verdade, esses escores são capazes de distinguir relativamente bem os dois extremos: uma população sem evidência de DHGNA e uma população com fibrose avançada (F3-4).[10,58]Na maioria das vezes, os resultados caem em um intervalo intermediário ou indeterminado; portanto, eles não são capazes de classificar com precisão os pacientes no espectro da doença leve (F1) a moderada (F2).[10,58] Esses escores também são limitados em indivíduos com DM2, nos quais eles não demonstraram ser muito confiáveis.[10,58]

■ *Elastografia transitória*

A presença e a gravidade da fibrose hepática podem ser avaliadas medindo-se a "rigidez" do fígado. Para tanto, foi desenvolvida a elastografia transitória (ET; Fibroscan®), um método não invasivo com base em ultrassom que usa a velocidade da onda de cisalhamento para avaliar a rigidez dos tecidos.[10,59] Trata-se de uma ferramenta rápida (10 minutos), fácil e econômica, que pode ser realizada na beira do leito. A ET foi recentemente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para investigar adultos e crianças com doença hepática. Seu valor de corte para fibrose avançada em adultos com DHGNA foi estabelecido em 9,9 KpA, com 95% de sensibilidade e 77% de especificidade.[60] O exame tem maior acurácia no diagnóstico da fibrose avançada (F3 e F4) do que na distinção entre os estágios intermediários (F2 e F3). Seu desempenho é pior em pessoas obesas.[59,60]

A combinação da ET com escores de fibrose pode ter melhor acurácia diagnóstica a cada exame isoladamente.[10,61] A ET pode também avaliar o grau de esteatose se associada com o parâmetro de atenuação controlada.[62]

■ *Elastografia por RM*

Essa modalidade baseia-se no mesmo princípio de "rigidez" hepática que a elastografia transitória, mas é uma técnica baseada em RM, com sensibilidade de 86% e especificidade de 91% para avaliação do grau de fibrose.[10,63,64] Tem acurácia superior à ET na distinção entre os estágios intermediários de fibrose (F2 e F3),[6] enquanto em outros estudos mostrou-se superior para o correto diagnóstico de qualquer grau de fibrose hepática.[64] No entanto, é muito mais caro, requer experiência especial para ser executada e a disponibilidade atual ainda é limitada.

Quadro 75.6 Biomarcadores disponíveis para uso no diagnóstico de fibrose avançada (estágios 3 e 4).

Teste	Parâmetros	Número	VPP	VPN	Pacientes que não podem ser classificados na "zona cinzenta"
Escore de fibrose NFS	Idade, IMC, diabetes, relação AST/ALT, plaquetas, albumina	733	82%	88%	24%
Fibrotest	Idade, sexo, bilirrubina total, GGT, alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina	267	60%	98%	32%
Índice FIB-4*	Idade, AST e ALT, plaquetas	541	80%	90%	30%
Escore BARD*	IMC, diabetes, relação AST/ALT	827	43%	96%	N/A
Escore NAFIC	Ferritina, colágeno tipo IV, insulina	619	36%	99%	15%
Hepascore*	Idade, sexo, bilirrubina total, GGT, alfa-2-macroglobulina, ácido hialurônico	242	57%	92%	11%
Escore ELF	Ácido hialurônico, inibidor tecidual de metaloproteinases de matriz-1 (TIMP-1) e pró-peptídeo aminoterminal do procolágeno tipo III (PIIINP)	122	58	97	–

*Nenhuma coorte de validação independente incluída no estudo. VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; IMC: índice de massa corporal; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; N/A: não aplicável. Adaptado de Akshintala et al., 2019.[10]

Estratégias de diagnóstico e acompanhamento

A estratégia ideal para estratificar pacientes com DHGNA e acompanhar a progressão da doença ainda não foi estabelecida. De acordo com as diretrizes da EASL[34] e da AISF I,[36]escores séricos não invasivos (NFS e FIB-4) devem ser calculados para todos os pacientes com DHGNA para excluir a presença de fibrose significativa.[37] Se forem inconclusivos, a ET deve ser realizada. Após esses exames, havendo suspeita de fibrose avançada, a biopsia hepática deve ser realizada para o diagnóstico final.[34,36] Além disso, um acompanhamento clínico, laboratorial e por imagem, para monitoramento não invasivo de fibrose, é sugerido a cada 2 anos para pacientes com enzimas hepáticas normais e baixo risco de fibrose avançada. Pacientes com evidência de EHNA ou fibrose devem ser rastreados anualmente; já os pacientes com cirrose devem ser avaliados a cada 6 meses, a fim de realizar vigilância do carcinoma hepatocelular.[34,36]

De acordo com as diretrizes do NICE, em todo paciente com uma descoberta incidental de DHGNA, deve-se rastrear fibrose avançada por ELF. Se negativa, deve-se repetir o teste a cada 3 anos para adultos e 2 anos para crianças. Além disso, crianças e jovens com DM2 ou síndrome metabólica, mas sem esteatose no exame ultrassonográfico, devem ser reavaliados a cada 3 anos.[35]

As diretrizes da AASLD consideram os escores NFS e FIB-4, bem como a ET transitória (ou RME), como exames de primeira linha para detectar pacientes com fibrose avançada, sem detalhar recomendações de seguimento.[6] As recomendações das principais entidades médicas são comparadas no Quadro 75.7.

Quando indicar biopsia hepática?

Apesar de ser considerada padrão-ouro para o diagnóstico de EHNA e estadiamento da fibrose hepática, a biopsia hepática tem, contudo, suas limitações:

- Trata-se de exame invasivo e de alto custo
- Está sujeito a erros de amostra (apenas 1/50.000 da massa hepática total é avaliada)
- Não há consenso sobre os critérios histopatológicos que firmemente definam EHNA
- Há risco potencial de sangramento no local em que a agulha foi inserida (frequência < 1%).[4,6,7,10]

Exceto pelas diretrizes do NICE (que não fornecem indicações específicas sobre indicação de biopsia hepática),[35] todas as demais diretrizes recomendam reservar a biopsia hepática para duas situações específicas: incerteza diagnóstica; e suspeita de doença hepática avançada associada à DHGNA.[6,34,36] As diretrizes da AASLD sugerem a realização de biopsia hepática em pacientes com síndrome metabólica que tenham risco aumentado de inflamação hepática ou quando a presença de fibrose hepática avançada for sugerida por métodos não invasivos (NFS, FIB-4, elastografia transitória ou elastografia por RM).[6]

TRATAMENTO

Até o momento, não há tratamento específico para DHGNA/EHNA, estando todo o esforço terapêutico voltado ao tratamento das etiologias do acúmulo de triglicerídeos e AGL intra-hepatocitários. A terapêutica inicia-se com a correta identificação e a correção de eventuais fatores de risco.[4,6,10] Podemos, didaticamente, separar os tipos de tratamento em não farmacológicos e cirúrgicos.[6,62,63]

Quadro 75.7 Comparação de recomendações sobre avaliação não invasiva de fibrose e estratégias de acompanhamento.

	EASL	NICE	AISF	AASLD
Avaliação não invasiva	NFS e FIB-4 ao diagnóstico. Se inconclusivos, realizar ET	ELF ao diagnóstico	NFS e FIB-4 ao diagnóstico. Se inconclusivos, realizar ET	NFS, FIB-4 e ET (ou ERM) ao diagnóstico
Acompanhamento				

	• Marcadores negativos: reavaliar a cada 2 anos • Fibrose ou enzimas anormais: reavaliar a cada ano • Cirrose: vigilância a cada 6 meses	• Se ELF negativa, reavaliar a cada 3 anos • Se ELF positiva: biopsia hepática	• Marcadores negativos: reavaliar a cada 2 anos • Fibrose ou enzimas anormais: reavaliar a cada ano • Cirrose: vigilância a cada 6 meses	• Sem recomendação

EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; NFS: escore de fibrose NAFLD; FIB-4: fibrose-4; ELF: fibrose hepática avançada; ET: elastografia transitória; ERM: elastografia por ressonância magnética. Adaptado de Leoni et al., 2018.[35]

Tratamento não farmacológico

Baseia-se, fundamentalmente, nas mudanças do estilo de vida, por meio de alteração dos hábitos alimentares e/ou realização de atividades físicas, promovendo redução lenta, gradual e persistente do peso, a fim de se obter melhora nos níveis das enzimas hepáticas, no grau de infiltração gordurosa do fígado e, em última instância, melhora histológica.[6] Demonstrou-se que o tabagismo é um fator de risco independente para DHGNA e deve, pois, ser fortemente coibido. O consumo de bebidas alcoólicas deve ser restringido ao máximo em casos de esteatose e esteato-hepatite, bem como evitado nos pacientes com cirrose.[4,65,66]

Pacientes com DHGNA podem se beneficiar de uma dieta rica em fibras, com baixo a médio teor de carboidratos (40 a 45%), bem como com baixíssimo teor de gordura saturada e gordura trans. A dieta do Mediterrâneo também se mostrou benéfica.[65,66] É também recomendável evitar o consumo de bebidas com grande quantidade de açúcar (p. ex., refrigerantes), *fast-food* e o consumo excessivo de frutose, condições associadas a risco aumentado para DHGNA (independentemente de idade, gênero, IMC e total de calorias), obesidade, diabetes, síndrome metabólica e doença cardíaca.[67,68]

Uma perda ponderal de pelo menos 5% do peso corporal parece ser necessária para melhorar a esteatose, porém uma perda maior (≥ 10%) pode propiciar melhora da necroinflamação e fibrose.[4] Foi também mostrado que uma perda de peso rápida melhora a esteatose, porém pode também causar mais fibrose e inflamação portal. Assim, foi sugerida como ideal uma perda de 1,6 kg/semana.[4,66]

A atividade física, juntamente com a dieta, é fundamental no tratamento dos pacientes com DHGNA. A adesão a um programa de exercícios nessa população é, contudo, muito baixa, chegando a apenas 20% ao longo de 2 anos.[69] No entanto, mesmo que não haja perda de peso significativa com a atividade física, os níveis de enzimas hepáticas costumam baixar. Também observou-se que a combinação de dieta hipocalórica com atividade física (200 minutos de caminhada semanal) resultou, após 1 ano, em melhora da esteatose e da necroinflamação. Finalmente, existe também o potencial benefício de melhora do perfil de risco cardiovascular.[10,65,69]

Tratamento medicamentoso

A adição de fármacos no tratamento da DHGNA será principalmente direcionada para a etiologia principal da doença. Nos casos de sobrepeso/obesidade, observou-se melhora tanto nos níveis de transaminases quanto na histologia, mediante o uso de orlistate ou sibutramina, desde que a perda de peso fosse substancial (ou seja, o que verdadeiramente importou foi a perda ponderal).[4,6] A farmacoterapia diretamente direcionada para a DHGNA está prioritariamente indicada para os casos de EHNA, visando reduzir a inflamação, a balonização e a fibrose.[6,10,35] Neste contexto, diversas medicações têm sido testadas, porém, atualmente, pioglitazona (PGZ; um sensibilizador de insulina) e a vitamina E (um antioxidante) têm sido os agentes mais utilizados e os únicos recomendados pelas sociedades médicas para o tratamento de EHNA.[6,70] Sendo um

sensibilizador de insulina, metformina foi empregada durante algum tempo para tratar a DHGNA;[70,71] sua eficácia, contudo, se mostrou insatisfatória em estudos controlados.[6,72,73] Portanto, ela não está indicada como tratamento específico da EHNA.[6] Resultados promissores foram também relatados com a liraglutida.[7,10] Convém salientar que, na bula de nenhum dos medicamentos citados, consta a DHGNA como indicação terapêutica. A Figura 75.8 representa os mecanismos de ação atribuídos a alguns dos fármacos utilizados ou em estudo para o tratamento da DHGNA.

■ *Glitazonas*

Pioglitazona (PGZ) é atualmente considerada a melhor opção farmacológica para tratar a EHNA.[6,7] Diversos estudos mostraram que a PGZ, em doses de 30 a 45 mg/dia, é superior ao placebo na resolução da EHNA em pacientes com e sem DM2.[6,70,72-74] Mais recentemente, foi demonstrado que ela também reduz a fibrose hepática.[10,13]

A PGZ melhora a sensibilidade à insulina e histologia hepática (*i. e.*, esteatose, necrose de hepatócitos e inflamação) em pacientes com[75,76] e sem[77-79] diabetes. Um estudo a curto prazo (6 meses) estabeleceu que a EHNA poderia ser revertida em um período relativamente curto com a PGZ.[76] O efeito das tiazolidinedionas na fibrose é mais modesto que seu efeito na EHNA.[6,10] No entanto, PGZ mostrou-se capaz de reduzir a fibrose hepática e aumentar a sensibilidade à insulina do tecido adiposo (altamente ligada à fisiopatologia da doença) mais substancialmente em pacientes com DM2 do que em casos de pré-diabetes.[77,80] Além disso, achados de uma metanálise de todos os estudos randomizados disponíveis mostraram benefício da PGZ em pacientes com fibrose avançada (estágios F3 a F4).[81] Essas descobertas dão crédito à hipótese de que a melhora do insulto metabólico pode ajudar a diminuir a progressão da fibrose.[10]

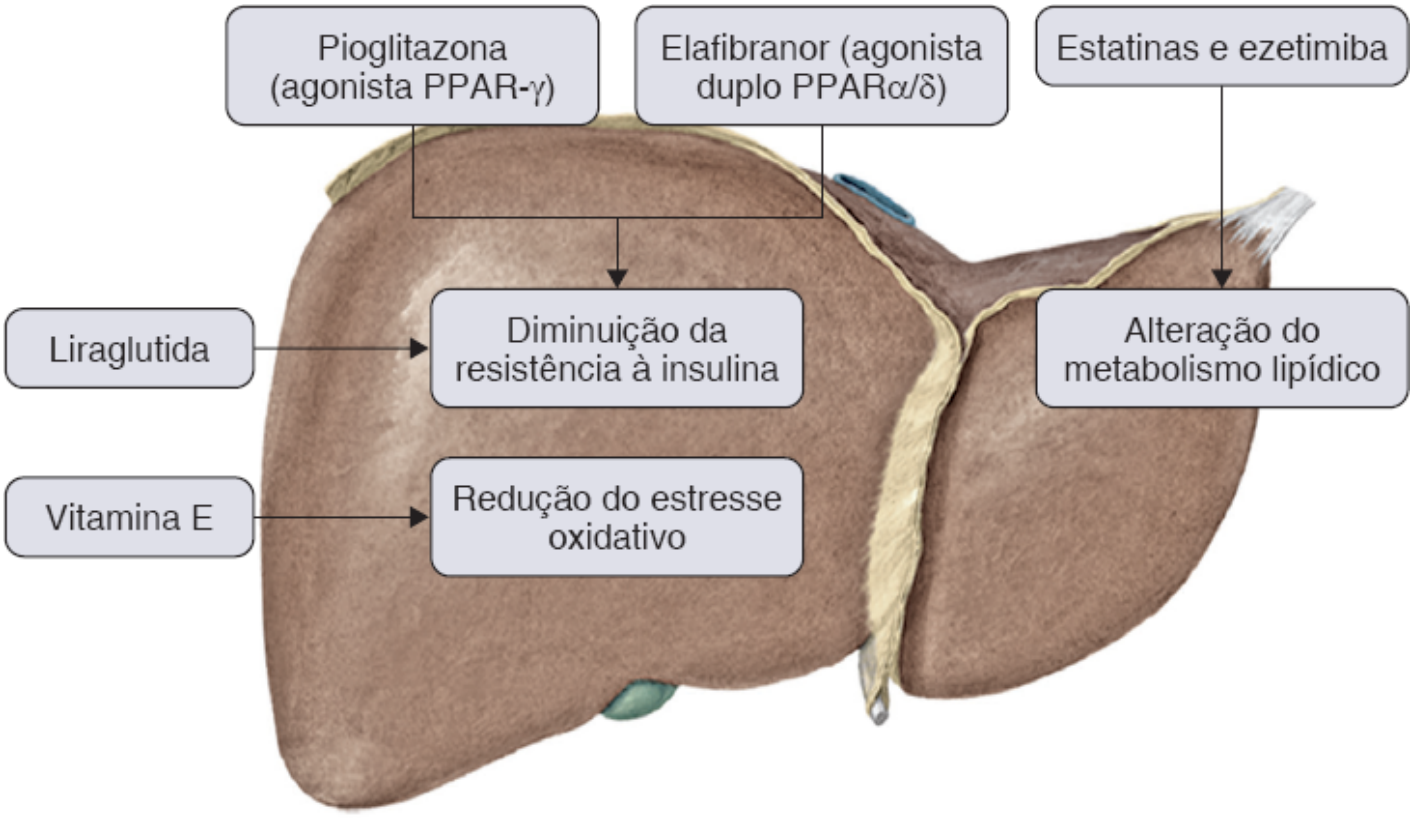


Figura 75.8 Medicamentos utilizados em estudo para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica e seus mecanismos de ação. PPAR: receptor ativado por proliferadores de peroxissoma. Adaptado de Eshraghian, 2017.[71]

A PGZ tem como inconvenientes maiores seus efeitos colaterais já estabelecidos, como ganho ponderal e edema, além de aumento no risco para fraturas osteoporóticas em mulheres e insuficiência cardíaca congestiva.[82]

■ *Vitamina E*

O racional para o uso da vitamina E (α-tocoferol), que tem propriedades antioxidantes, é que o estresse oxidativo é considerado mecanismo-chave de lesão hepatocelular e progressão da doença em casos de EHNA.[6]

Os estudos iniciais com a vitamina E mostraram resultados díspares; porém, posteriormente, a eficácia de α-tocoferol na dose de 800 UI/dia na população não diabética ficou bem demonstrada nos estudos PIVENS[74] e TONIC.[83] Neste último, foram tratados crianças e adolescentes com idade de 8 a 17 anos.[82] No PIVENS,[74] que envolveu pacientes com

EHNA, mas sem diabetes, a vitamina E mostrou melhora no desfecho primário, mas teve eficácia limítrofe na resolução da EHNA em comparação ao placebo (36% *vs.* 21%; p = 0,05) e pareceu numericamente menos efetiva que PGZ (47%; p = 0,001 *vs*. placebo).[77] Recentemente, Bril et al.[84] investigaram se a vitamina E, sozinha ou combinada com PGZ, melhora a histologia em diabéticos com EHNA. O desfecho primário foi uma redução de dois pontos no escore de atividade da DHGNA em dois parâmetros diferentes, sem agravamento da fibrose. Os desfechos secundários foram resolução da EHNA sem piora da fibrose, escores histológicos individuais e parâmetros metabólicos. Foi observado que a vitamina E não parece ser tão eficaz no DM2, visto que, isoladamente, não foi superior ao placebo em alcançar o desfecho primário. No entanto, quando a vitamina E foi combinada com a PGZ, mais pacientes em terapia combinada alcançaram o desfecho primário *versus* placebo (54% *vs*. 19%, p = 0,003).[84]Contudo, a eficácia não pareceu ser maior que a observada com PGZ em estudos anteriores.[75,76]Já a resolução da EHNA ocorreu em ambos os grupos em comparação com o placebo (grupo de combinação: 43% *vs*. 12%, p = 0,005; vitamina E sozinha: 33% *vs*. 12%, p = 0,04).[84]

Em resumo, os resultados dos estudos com vitamina E em pacientes não diabéticos com EHNA mostraram que tal terapia:

- Está associada à diminuição nas aminotransferases
- Propicia melhora na esteatose, na inflamação e na balonização, bem como na resolução da esteato-hepatite
- Não tem efeito sobre a fibrose hepática.[4,6,10,70]

Ainda existem preocupações sobre a segurança a longo prazo da vitamina E.[6] Uma metanálise publicada em 2005 mostrou que o uso da vitamina em doses > 800 U/dia aumentava a mortalidade por todas as causas.[85] Tal metanálise foi criticada pela exclusão de vários estudos com baixa taxa de mortalidade.[6] Uma grande metanálise que incluiu 57 estudos e 246.371 indivíduos seguidos por 1 a 10 anos não demonstrou relação entre suplementação de vitamina E e mortalidade por todas as causas.[86] Em contrapartida, um estudo randomizado e controlado mostrou, de forma surpreendente, que a administração de vitamina E na dose de 400 UI/dia se associou a modesto aumento no risco de câncer de próstata em homens relativamente saudáveis (aumento absoluto de 1,6 por 1.000 pessoas-ano de uso da vitamina E).[87]

As diretrizes atuais também divergem quanto ao tratamento medicamentoso da DHGNA.[35]A AASLD indica o uso de PGZ e vitamina E apenas para os casos de EHNA confirmada por biopsia (vitamina E apenas para indivíduos sem DM).[6] Já a EASL[32] e a AISF[34] consideram que há dados insuficientes para o uso da vitamina E em pacientes com DHGNA, enquanto a PGZ, de acordo com a EASL,[32] poderia ser indicada em casos selecionados de indivíduos com DM. A AISF considera ser a PGZ um fármaco potencialmente útil, mas pondera que ainda há evidências insuficientes de seu benefício.[34] Em contraste, o NICE[33] recomenda considerar o uso de vitamina E e PGZ, a despeito da presença ou não de DM (Quadro 75.8).

■ *Outros fármacos*

Diversos outros medicamentos estão sob intensa investigação para o tratamento da EHNA como análogos do GLP-1, inibidores do SGLT-2, ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 (PUFA n-3), probióticos e simbióticos (combinação de prebióticos e probióticos) e mesmo compostos herbais.[4,7]

Medicamentos hipoglicemiantes

Além da metformina e PGZ, outros fármacos já aprovados para o tratamento do DM2 vêm sendo testados em pacientes com EHNA. Um estudo de fase 2, randomizado e duplo-cego, demonstrou que liraglutida reduz significativamente a disfunção metabólica, a lipogênese hepática, marcadores de inflamação dos adipócitos, bem como a resistência à insulina no fígado e tecido adiposo em pacientes com EHNA.[88] Um estudo subsequente do mesmo grupo revelou maiores taxas de resolução da EHNA no grupo liraglutida *versus* placebo (39% *vs*. 9%; RR, 4,3; p = 0,019) e menor risco de piora da fibrose (9% *vs*. 36%; p = 0,04).[89] Entretanto, a mudança nos escores de fibrose e a proporção de pacientes com melhora da fibrose não diferiram de forma significativa entre os grupos.[89] Estudos maiores e mais duradouros são necessários para determinar a eficácia a longo prazo da liraglutida e de outros análogos do GLP-1 na EHNA.

Quadro 75.8 Recomendações para o tratamento farmacológico da doença hepática gordurosa não alcoólica.

	EASL	NICE	AISF	AASLD

Metformina	Evidência insuficiente	Sem benefício	Não mencionada	Sem benefício
Vitamina E	Evidência insuficiente	Considerar o uso (*com ou sem DM*)	Evidência insuficiente	Considerar o uso em pacientes não diabéticos com EHNA comprovada por biopsia
Pioglitazona	Considerar o uso em casos selecionados de DM	Considerar o uso em adultos (*com ou sem DM*)	Evidência insuficiente (*potencialmente útil*)	Indicada em pacientes com EHNA comprovada por biopsia (*com ou sem DM*)
PUFA n-3	Sem benefício	Evidência insuficiente	Sem benefício	Sem benefício
Análogos do GLP-1	Evidência insuficiente	Não mencionados	Evidência insuficiente	Evidência insuficiente
Ácido obeticólico	Evidência escassa	Não mencionado	Aguardando resultados de RCT em andamento	Evidência insuficiente
Estatinas	Seguras, mas não benéficas	Seguras, mas não benéficas	Seguras, mas não benéficas	Seguras, mas não benéficas

EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; DM: diabetes melito; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica; PUFA n-3: ácidos graxos poli-insaturados ômega 3; RCT: estudos randomizados controlados. Adaptado de Leoni et al., 2018.[35]

Os inibidores do SGLT-2 também são considerados medicamentos promissores para DHGNA/EHNA.[7] O E-LIFT,[90] estudo prospectivo, clínico, randomizado e aberto, envolvendo 50 pacientes com DM2 portadores de DHGNA, mostrou que a empagliflozina na dose diária de 10 mg por 20 semanas reduziu de maneira significativa a ALT plasmática e a gordura do fígado. Com relação à canagliflozina, uma metanálise incluindo 11 ensaios clínicos com um total de 6.745 pacientes com DM2 relatou que a canagliflozina diminuiu significativamente os níveis de AST, ALT e GGT.[91] Novos estudos clínicos randomizados, bem projetados, são necessários para elucidar o papel dos inibidores do SGLT-2 em pacientes com DHGNA/EHNA.

Medicamentos hipolipemiantes

Até o momento, são limitadas as evidências de que atorvastatina e rosuvastatina podem melhorar as alterações ultrassonográficas e os testes hepáticos em pacientes com EHNA.[92,93]Em estudo não controlado, incluindo 20 pacientes com síndrome metabólica e EHNA, a terapia com rosuvastatina por 12 meses resultou em resolução bioquímica e histológica da EHNA em 19 deles (95%).[93] Estudos randomizados envolvendo um maior número de pacientes são necessários. Convém comentar que não há contraindicação para a terapia com estatinas em pacientes com hepatopatias crônicas, inclusive DHGNA, exceto nos casos em que os níveis de transaminases persistentemente excedam em mais de 3 vezes o limite superior da normalidade.[94]

Com relação aos benefícios da ezetimiba em pacientes com EHNA, as evidências são limitadas e discordantes.[95,96] Contudo, em um estudo randomizado controlado (RCT), a administração de ezetimiba (10 mg/dia durante 6 meses) nesses pacientes reduziu a fibrose hepática.[97]

Ácidos graxos ômega-3

Os PUFA n-3 são ligantes do PPARγ e parecem exercer algum papel na melhora da DHGNA. Apesar de muitos estudos sugerirem efeitos positivos, conclusões e recomendações sobre a suplementação são difíceis de serem estabelecidas porque as quantidades e a proporção de seus componentes (EPA e DHA) são conflitantes entre os estudos.[98] Dois estudos recentes falharam em mostrar benefício terapêutico convincente do uso de PUFA n-3 em pacientes com DHGNA.[99,100]

As diretrizes americanas recomendam que os PUFA n-3 não sejam utilizados como um medicamento específico para o tratamento de DHGNA ou EHNA.[6] Contudo, eles podem ser considerados para tratar a hipertrigliceridemia em pacientes com DHGNA.[6]

Elafibranor

O elafibranor, um agonista duplo de PPAR α/β, melhorou o perfil lipídico e reduziu a gordura hepática em estudos envolvendo animais.[101] Em um estudo randomizado e cruzado, a administração diária de 80 mg de elafibranor em indivíduos obesos foi associada à melhora da resistência à insulina no fígado e na periferia. Recentemente, um ensaio clínico randomizado mostrou que o uso de elafibranor em dose diária de 120 mg por 52 semanas estava associado à melhora da esteatose hepática e fibrose em pacientes com EHNA. A conclusão de um estudo de fase 3 em andamento poderá definir o elafibranor como opção terapêutica para a EHNA.[102]

Probióticos e simbióticos | Compostos herbais

Já é conhecido o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento de resistência à insulina, esteatose hepática, necroinflamação e fibrose.[19] RCT mostram que a administração de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* cepa GG) reduziu os níveis de ALT em pacientes pediátricos portadores de doença hepática relacionada com obesidade,[103,104] enquanto o uso de um simbiótico reduziu AST e ALT, bem como escores de fibrose determinados por elastografia.[105] Recentemente, foi demonstrado que a terapia com *resveratrol*, um polifenol natural que pode ser encontrado no vinho tinto, pode contribuir para o tratamento da DHGNA.[106] Os efeitos desses compostos na DHGNA ainda precisam ser confirmados, e preparações e dosagens devem ser mais bem estabelecidas.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia bariátrica é uma abordagem promissora para pacientes obesos com DHGNA e EHNA. Vários estudos de coorte retrospectivos e prospectivos demonstraram benefício da cirurgia bariátrica (banda gástrica, *bypass* biliointestinal ou *bypass* gástrico) ao compararem a histologia hepática antes e depois da cirurgia.[4,107] Não há, contudo, RCT que tenham avaliado especificamente esse tópico.[4] Duas metanálises avaliaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre a histologia hepática em pacientes com DHGNA.[108,109] A primeira metanálise mostrou que esteatose, esteato-hepatite e fibrose parecem melhorar ou resolver completamente após a cirurgia bariátrica.[108] Entretanto, uma revisão recente da Cochrane concluiu que a falta de RCT ou estudos parcialmente randomizados impede uma avaliação definitiva sobre os benefícios e malefícios da cirurgia bariátrica como uma abordagem terapêutica para pacientes com EHNA.[109] Nessa metanálise, que incluiu 21 estudos observacionais de pacientes com EHNA submetidos à cirurgia bariátrica, melhora da esteatose foi relatada em 18 estudos, diminuição da inflamação em 11 e melhora da fibrose em seis. Somente quatro estudos relataram piora discreta da fibrose.[109]

A derivação jejunoileal foi proscrita por conta do elevado risco de desenvolvimento de cirrose hepática (30%), entre outras complicações, nos pacientes com EHNA e obesidade grave.[108]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo da DHGNA deve ser dirigido para sua causa básica, com adequado tratamento de sua etiologia, tais como obesidade, DM2, dislipidemia, hipertensão, hipotireoidismo, hipogonadismo e deficiência de GH. Uma perda ponderal de pelo menos 5% é necessária para melhorar a esteatose, mas uma perda ≥ 10% se faz necessária para melhorar a necroinflamação e a fibrose.[6,10] A DHGNA representa a manifestação hepática da síndrome metabólica e, assim, não é estranho que sua presença implique risco cardiovascular aumentado.[110] O tratamento medicamentoso da DHGNA está prioritariamente indicado em pacientes com EHNA, os quais apresentam maior risco de progressão para cirrose e maior risco de desfechos cardiovasculares ateroscleróticos de que aqueles somente com esteatose.[4,6,18] Até o momento, não há qualquer medicação que tenha em sua bula indicação para o manejo da DHGNA.[18] PGZ tem se mostrado a medicação mais efetiva na reversão da EHNA e melhora da fibrose.[6,10,18] Contudo, seu uso deve ser cauteloso em casos de DM2, visto que

aumenta o risco de insuficiência cardíaca.[10] Portanto, uma prévia avaliação cardiológica é recomendável.[10] Na nossa experiência, bons resultados têm sido observados com a combinação tríplice de metformina, análogos do GLP-1 e inibidores do SGLT-2 em pacientes com DM2, obesidade e EHNA. Em um caso notável, reversão da EHNA e de fibrose avançada foi observada após perda ponderal de 20% sob tratamento com metformina (2 g/dia), liraglutida (1,8 mg/dia) e dapagliflozina (10 mg/dia). Cirurgia bariátrica pode ser considerada para indivíduos com obesidade e IMC ≥ 35 kg/m^2. A Figura 75.9 apresenta o fluxograma proposto pelos autores para o manejo de pacientes com DM2 e EHNA.

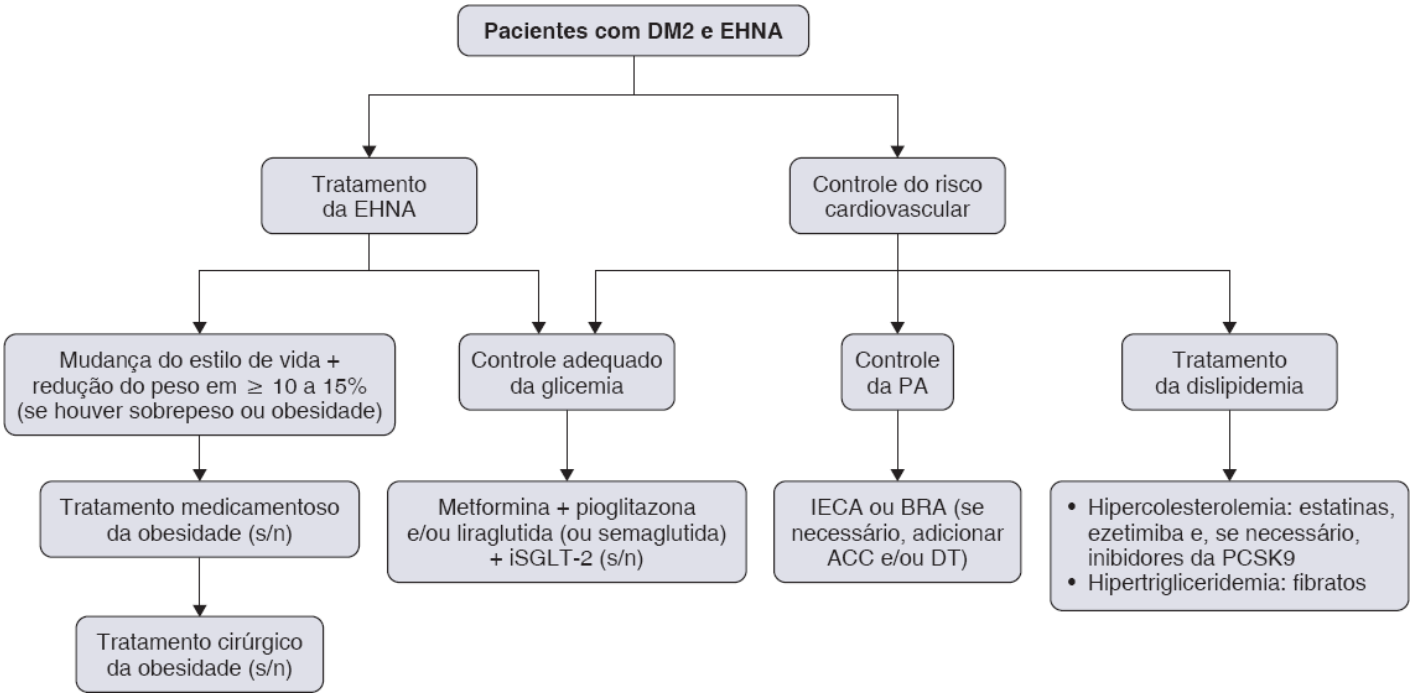


Figura 75.9 Fluxograma proposto pelos autores para o tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). s/n: se necessário; iSGLT-2: inibidor do cotransportador do sódio e glicose-2; PA: pressão arterial; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina; ACC: antagonista dos canais de cálcio; DT: diurético tiazídico; PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

Resumo

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição de alta prevalência em todo o mundo, principalmente nos países ocidentais industrializados, nos quais obesidade, diabetes melito tipo 2 (DM2), dislipidemia e síndrome metabólica são mais comuns. Precisa, portanto, ser considerada mais atentamente, levando-se em conta seu elevado risco de cirrotização e complicações. O diagnóstico da DHGNA pode ser feito por métodos não invasivos, mas a confirmação de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) ainda requer a realização de uma biopsia hepática. O tratamento passa necessariamente por mudança de estilo de vida e cuidados com as condições mórbidas associadas, relacionadas ou não com a resistência à insulina. Atualmente, apenas a pioglitazona e a vitamina E têm sido recomendadas para o tratamento da EHNA por diretrizes internacionais. Melhora da fibrose e reversão da EHNA em pacientes com ou sem DM2 somente foram relatadas com a pioglitazona. Análogos do GLP-1, inibidores do SGLT2 e elafibranor são fármacos promissores no tratamento da DHGNA, que poderão ser incluídos em futuras diretrizes, a depender dos resultados de novos estudos clínicos. A cirurgia bariátrica pode ser benéfica em pacientes com obesidade grave concomitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64:73-84.
2. Morengo A, Jouness RIK, Bugianesi E. Progression and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2016; 20:313-24.
3. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. Hepatology 2015; 62:1723-30.

4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012; 142:1592-609.
5. Pocha C, Kolly P, Dufour JF. Nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a problem of growing magnitude. Semin Liver Dis. 2015; 35:304-17.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018; 67:328-57.
7. Stefan N, Haring HU, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences and treatment strategies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7; 313-24
8. Younossi ZM, Anstee Q, Mariatti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, prediction, risk factors and prevention. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 15:11-20.
9. Lonardo A, Ballestri S, Targher G et al. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 9:629-50.
10. Akshintala D, Chugh R, Amer F et al. Nonalcoholic fatty liver disease: the overlooked complication of type 2 diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2000-2019.
11. Spengler EK, Loomba R. Recommendations for diagnosis, referral for liver biopsy, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clin Proc. 2015; 90:1233-46.
12. Nobili V, Alisi A, Valenti L et al. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16:517-30.
13. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): pathophysiology and clinical implications. Gastroenterology. 2012; 142:711-25.
14. Wierzbicki AS, Oben J. Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. Curr Opin Lipidol. 2012; 23:345-52.
15. Dongiovanni P, Stefano Romeo S, Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. Biomed Res Int. 2015; 2015:460190.
16. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. Indian J Clin Biochem. 2011; 26:202-9.
17. Aqel B, DiBaise JK. Role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease. Nutr Clin Pract. 2015; 30:780-6.
18. Guerrero R, Vega GL, Grundy M et al. Ethnic differences in hepatic steatosis: na insulin resistance paradox? Hepatology. 2009; 49:791-801.
19. Romeo S, Kozlitina J, Xing C et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nature Genetics. 2008; 40:1461-5.
20. Valenti L, Dongiovanni P, Gianinni Corradini S et al. PNPLA3 I148 M variant and hepatocellular carcinoma: a common genetic variant for a rare disease. Digest Liver Dis. 2013; 45:619-24.
21. Kozlitina J, Smagris E, Stender S et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nature Genetics. 2014; 46:352-6.
22. Leite NC, Salles GF, Araujo AL et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int. 2009; 29:113-9.
23. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Ann Hepatol. 2007; 6:161-3.
24. Assay N, Kaita K, Mymin D et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci. 2000; 45:1929-34.
25. Frith J, Day CP, Henderson E et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. Gerontology. 2009; 55:607-13.
26. Baratta F, Pastori D, Polimeni L et al. Does lysosomial acid lipase reduction play a role in adult non-alcoholic fatty liver disease? Int J Mol Sci. 2015; 16:28014-21.
27. Setji TL, Holland ND, Sanders LL et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1741-7.
28. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S et al. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci. 2012; 57:528-34.
29. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. Curr Opin Gastroenterol. 2008; 24:287-97.
30. Younossi ZM, Venkatesan C. A 2012 clinical update for internists in adult nonalcoholic fatty liver disease. Panminerva Med. 2012; 54:29-37.
31. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M et al. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2016; 65:1017-25.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2016; 64:1388-402.
33. National Institute for Health and Care Excellence- NICE. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. 2016.
34. Italian Association for the Study of the Liver. AISF Position Paper on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Updates and Future Directions. Dig Liver Dis. 2017; 49:471-83.
35. Leoni S, Tovoli F, Napoli L et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis World J Gastroenterol. 2018; 24:3361-73.
36. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol. 2006; 40(Suppl 1):S34-S38.
37. Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D et al. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1 H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. Eur J Endocrinol. 2014; 171:561-9.
38. Ho MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28:503-22.
39. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012; 55:77-85.

40. Chandok N, Minuk G, Wengiel M et al. Serum ferritin levels do not predict the stage of underlying non-alcoholic fatty liver disease. J Gastrointestin Liver Dis. 2012; 21:53-8.
41. Yeniova AO, Küçükazman M, Ata N et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong predictor of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatogastroenterology. 2014; 61:422-5.
42. Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J et al. Correlation between serum cytokeratin-18 and the progression or regression of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2015; 14:837-44.
43. Yang ZH, Yang SX, Qin CZ et al. Clinical values of elevated serum cytokeratin-18 levels in hepatitis: a meta-analysis. Hepat Mon. 2015; 15:e25328.
44. Lee SO, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014; 20:7392-402.
45. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002; 123:745-50.
46. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011; 54:1082-90.
47. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. Liver Int. 2015; 35: 2139-46.
48. Fishbein M, Castro F, Cheruku S et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. J Clin Gastroenterol. 2005; 39:619-25.
49. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1 H MR spectroscopy. Radiology. 2010; 256:159-68.
50. Han MAT, Saouaf R, Ayoub W et al. Magnetic resonance imaging and transient elastography in the management of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Expert Rev Clin Pharmacol. 2017; 10:379-90.
51. Raptis DA, Fischer MA, Graf R et al. MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis? Gut. 2012; 61:117-27.
52. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010; 51:454-62.
53. Yoneda M, Yoneda M, Fujita K et al. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Gut. 2007; 56:1330-1.
54. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins patologia estrutural e funcional. 9 ed. 2013.
55. Brunt E. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. Nature Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7:195-203.
56. Bedossa P, Patel K. Biopsy and non-invasive methods to assess progression of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2016; 150:1811-22.
57. Adams LA, George J, Bugianesi E et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26:1536-43.
58. Shah AG, Lydecker A, Murray K et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7:1104-12.
59. Tapper EB, Challies T, Nasser I et al. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol. 2016; 111:677-84.
60. Petta S, Vanni E, Bugianesi E et al. The combination of liver stiffness measurements and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2014; 35:1566-73.
61. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013; 145:782-9.
62. Mikolasevic I. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Where do we stand? World J Gastroenterol. 2016; 22:7236-51.
63. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. Hepatology. 2018; 68:349-60.
64. Park CC, Nguyen P, Hernandez C et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2017; 152:598-607.
65. Perdomo CM, Frühbeck G, EscaladaJ. Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. Nutrients. 2019; 11:677.
66. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. J Hepatol. 1991; 12:224-29.
67. Machado RM, Stefano JT, Oliveira CP et al. Intake of trans fatty acids causes nonalcoholic steatohepatitis and reduces adipose tissue fat content. J Nutr. 2010; 140:1127-32.
68. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR et al.; Fast Food Study Group. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. Gut. 2008; 57:649-54.
69. St George A, Bauman A, Johnston A et al. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009; 50:68-76.
70. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H et al. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2015; 21:3777-85.
71. Eshraghian A. Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology. 2017; 23:7495-504.
72. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19:537-44.
73. Shyangdan D, Clar C, Ghouri N et al. Insulin sensitisers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. Health Technol Assess. 2011; 15:1-110.

74. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010; 362:1675-85.
75. Bell LN, Wang J, Muralidharan S et al.; for the NASH CRN. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in NASH: a PIVENS follow-up study. Hepatology. 2012; 56:1311-18.
76. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2006; 355:2297-307.
77. Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Ann Intern Med. 2016; 165:305-15.
78. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2008; 135:1176-84.
79. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010; 362:1675-85.
80. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC et al. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 16:558-66.
81. Musso G, Cassader M, Paschetta E et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017; 177:633-40.
82. Kung J, Henry RR. Thiazolidinedione safety. Expert Opin Drug Saf. 2012; 11:565-79.
83. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al.; for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA. 2011; 305:1659-68.
84. Bril F, Biernacki D, Kalavalapalli S et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Care. 2019; 42:1481-8.
85. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005; 142:37-46.
86. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. Curr Aging Sci 2011; 4:158-170.
87. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). JAMA. 2011; 306:1549-56.
88. Armstrong M, Hull D, Guo K et al. Effect of liraglutide on adipose insulin resistance and hepatic de-novo lipogenesis in non-alcoholic steatohepatitis: substudy of a phase 2, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2014; 383:S21-26.
89. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016; 387:679-90.
90. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SM et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). Diabetes Care. 2018; 41:1801-1808.
91. Li B, Wang Y, Ye Z et al. Effects of canagliflozin on fatty liver indexes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Pharm Pharm Sci. 2018; 21:222-35.
92. Foster T, Budoff MJ, Saab S et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. Am J Gastroenterol. 2011; 106:71-7.
93. Kargiotis K, Athyros VG, Giouleme O et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2015; 21:7860-8.
94. Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the liver. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016; 45:117-28.
95. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. Hepatol Res. 2010; 40:613-21.
96. Averna M. The effect of ezetimibe on NAFLD. Atheroscler Suppl. 2015; 17:27-34.
97. Takeshita Y, Takamura T, Honda M et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomized controlled trial. Diabetologia. 2014; 57:878-90.
98. Bulchandani DG, Nachnani JS, Nookala A et al. Treatment with omega-3 fatty acids but not exendin-4 improves hepatic steatosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010; 22:1245-52.
99. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. Hepatology 2014; 60:1211-21.
100. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A et al. No significant effects of ethyleicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. Gastroenterology 2014; 147:377-384.e1.
101. Elhence, A. Shalimar treatment of non-alcoholic fatty liver disease−Current perspectives. Indian J Gastroenterol. 2020; 39:22-31.
102. Ratziu V, Harrison SA, Francque S et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-α and -δ, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. Gastroenterology. 2016; 150:1147-59.
103. Eslamparast T, Eghtesad S, Hekmatdoost A et al. Probiotics and nonalcoholic fatty liver disease. Middle East J Dig Dis. 2013; 5:129-36.
104. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR et al. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011; 52:740-3.
105. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F et al. Symbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind, placebo-controlled pilot study. Am J Clin Nutr. 2014; 99:535-42.
106. Charytoniuk T, Drygalski K, Konstantynowicz-Nowicka K et al. Alternative treatment methods attenuate the development of NAFLD: A review of resveratrol molecular mechanisms and clinical trials. Nutrition. 2017; 34:108-17.

107. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced liver disease. Gastroenterology. 2009; 137:532-40.
108. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygair S et al. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. Clinical Gastro Hepatol. 2008; 6:1396-402.
109. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 1:CD007340.
110. Wild SH, Walker JJ, Morling JR et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. Diabetes Care. 2018; 41:341-7.

76

Tratamento Medicamentoso da Obesidade

Marcio Mancini • Ruy Lyra

INTRODUÇÃO

O tratamento da obesidade requer uma abordagem multidisciplinar que obrigatoriamente exige mudanças no estilo de vida, as quais implicam reeducação alimentar e implementação de atividade física. Para muitos pacientes, a terapia medicamentosa também é necessária, já que facilita e/ou aumenta a adesão à dieta, propiciando uma perda ponderal maior e mais duradoura. A cirurgia bariátrica é potencialmente indicada nos casos não responsivos ao tratamento clínico de indivíduos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m^2 ou ≥ 35 kg/m^2 associado a comorbidades. Seja como for, está bem estabelecido que mesmo uma perda de 5 a 10% do peso corporal, independentemente de como for atingida, está associada à melhora do perfil de risco cardiovascular e a menor incidência de diabetes melito (DM) tipo 2 (DM2).[1-3]

CONTROLE NEUROENDÓCRINO DO APETITE

O sistema nervoso central (SNC), mais precisamente o hipotálamo, é o grande responsável pelo controle da homeostase energética, sob a influência de sinais periféricos metabólicos e endócrinos. Isso resulta em respostas que modulam não somente o comportamento alimentar, mas também o gasto energético. Lesões do hipotálamo ventromedial provocam grande aumento na ingestão alimentar e causam obesidade. Em contraste, lesões do hipotálamo lateral determinam hipofagia e perda de peso.[4,5] Em condições fisiológicas, o núcleo arqueado do hipotálamo, localizado na eminência mediana, detecta sinais de nutrientes e hormônios a partir da periferia. Ele é o sítio primário de duas populações de neurônios que formam parte do sistema central da melanocortina, um regulador-chave do balanço energético. A primeira população, localizada lateralmente, expressa dois polipeptídeos com ação estimuladora do apetite (*via orexigênica*): o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína (ou peptídeo) relacionada com o Agouti (AgRP), um antagonista do receptor da melanocortina. A segunda população, localizada medialmente, contém a pró-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART), componentes da *via anorexigênica*.[4-6] Expresso em diversas áreas do SNC, o CART atua antagonizando os efeitos do NPY, sendo, assim, um potente anorexígeno.[7] O hormônio estimulador dos melanócitos-alfa (α-MSH) é um dos produtos de clivagem da POMC e age como agonista dos dois principais receptores de melanocortina (tipos 3 e 4) relacionados com o controle da ingestão alimentar – MC3-R e MC4-R. A ação do α-MSH, antagonizada pela AgRP, consiste na inibição da alimentação e no aumento do gasto energético.[6] A privação de alimentos aumenta a expressão dos genes da AgRP e do NPY, além de reduzir a expressão dos genes da POMC e do CART. Portanto, o equilíbrio dos peptídeos hipotalâmicos orexigênicos e anorexigênicos é crucial para um adequado controle da ingestão de alimentos.[8] Superexpressão da AgRP e eliminação dos genes da POMC, do CART e do MC4-R resultam em hiperfagia e obesidade.[5,6] Em humanos, mutação no MC4-R constitui a causa mais frequente de obesidade monogenética.[7]

Os sinalizadores periféricos informam o hipotálamo não somente sobre a quantidade de energia já armazenada no organismo, como também sobre a necessidade de maior ou menor ingestão de alimentos. Esses sinalizadores originam-se, sobretudo, do trato gastrintestinal, do pâncreas e dos adipócitos (Figura 76.1).[4]

Produzida pelas células do epitélio gástrico, a ghrelina é conhecida como "hormônio da fome". Ela atua no hipotálamo estimulando a produção do NPY e da AgRP. Seus níveis séricos elevam-se com o jejum e diminuem após a ingestão alimentar, sobretudo de carboidratos e proteínas.[9]

Os sinalizadores da saciedade são hormônios gastrenteropancreáticos secretados durante a alimentação e agem provocando uma interrupção mais precoce do apetite. O mais conhecido é a colecistocinina (CCK), um octopeptídeo secretado sobretudo no duodeno, em resposta a nutrientes. Outros polipeptídeos envolvidos são peptídeo YY (PYY; secretado no íleo e no cólon), peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1; produzido pelas células L no íleo), peptídeo liberador da gastrina (GRP; secretado no estômago) e hormônios pancreáticos, como amilina, glucagon, peptídeo pancreático e insulina (Quadro 76.1).[4,6]

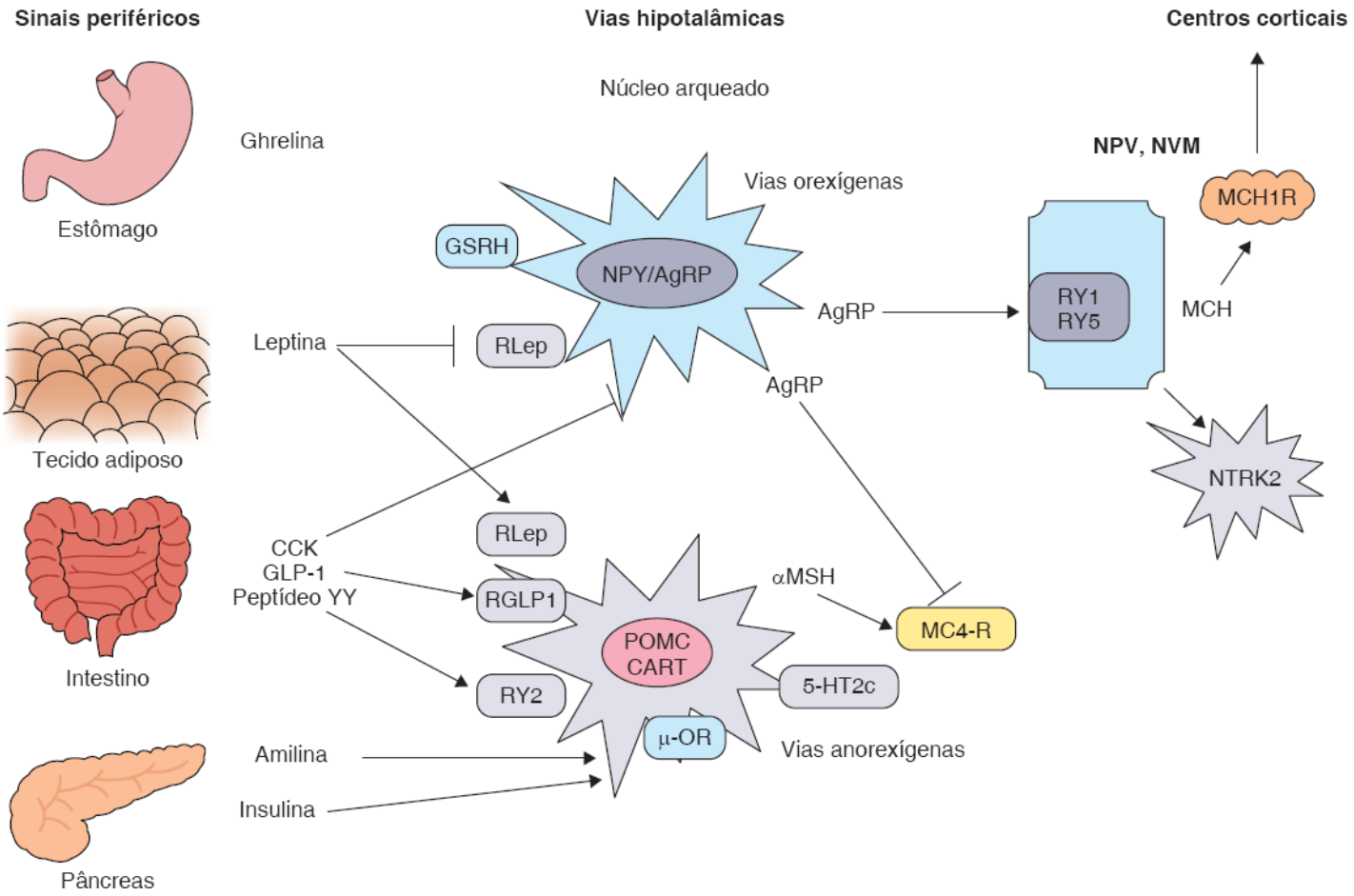


Figura 76.1 Regulação da ingestão calórica. CCK: colecistocinina; GLP-1: peptídeo similar ao glucagon-1; GSRH: receptor da ghrelina; RLep: receptor da leptina; RGLP-1: receptor de GLP-1; NPY: neuropeptídeo Y; AgRP: proteína relacionada com o Agouti; NPV: núcleo paraventricular; NVM: núcleo ventricular médio; MC4-R: receptor-4 da melanocortina; RY1: receptor Y-1; RY5: receptor Y-5; RY2: receptor Y-2; m-OR: receptor opioide tipo m; 5-HT2c: receptor-2c da serotonina; POMC: pró-opiomelanocortina; CART: transcrito regulado por cocaína e anfetamina; MCH: hormônio concentrador de melanina; MCH1R: receptor-1 do MCH; NTRK2: receptor tirosinoquinase tipo 2 do fator neurotrófico cerebral; a-MSH: hormônio estimulador dos melanócitos-alfa. (Adaptada de Boughton e Murphy, 2013;[4] Sobrino Crespo et al., 2014;[5] Asarian e Bächler, 2014.)[6]

Existem também os sinalizadores de adiposidade, com ação anorexigênica, representados pela insulina e pela leptina (produzida pelos adipócitos). Esses peptídeos são secretados de acordo com a quantidade de gordura corporal e transmitem essa informação para os centros hipotalâmicos, gerando decréscimo na ingestão de alimentos.[4,12] Em roedores e humanos, a deficiência congênita de leptina causa hiperfagia e obesidade. No entanto, na maioria dos obesos, os níveis séricos de leptina estão elevados, sugerindo tolerância ou resistência a este hormônio.[12]

O apetite hedônico refere-se ao consumo de alimentos apenas por prazer e não para manter a homeostase energética. Nessa condição, o indivíduo também come, quando não está em um estado de esgotamento de energia a curto prazo, e os alimentos são consumidos exclusivamente por causa de suas propriedades gustativas recompensadoras. Os mecanismos fisiológicos subjacentes a esse comportamento alimentar não são profundamente entendidos, mas provavelmente estão envolvidos com mediadores recompensadores endógenos, como dopamina e endocanabinoides com ação no sistema mesolímbico dopaminérgico, que tem conexões com o hipotálamo.[13]

TRATAMENTO

Notoriamente, a obesidade é uma doença associada a diversas outras morbidades, como DM2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e doença arterial coronariana, bem como, consequentemente, a aumento significativo na mortalidade. Portanto, a perda de peso em indivíduos obesos, seja por tratamento comportamental, medicamentoso ou cirúrgico, tem um papel fundamental.[14]

Há diversos estudos na literatura que relatam benefícios do tratamento da obesidade, não somente nos fatores de risco para doença cardiovascular (HAS, dislipidemia e hiperglicemia), mas também na melhora dos sintomas de diversas outras doenças, como incontinência urinária, apneia obstrutiva do sono e depressão.[14] A perda de apenas 5% do peso inicial já é capaz de promover benefícios à saúde e melhora da qualidade de vida. Se esse percentual não for obtido nos primeiros 6 meses de tratamento, deve-se optar por outra alternativa terapêutica. É importante ter em mente a eficácia de cada tipo de tratamento. Mudanças no estilo de vida podem proporcionar perda de até 5 a 7% do peso inicial. Perda de peso de 10 a 15% com tratamento medicamentoso é considerada uma resposta muita boa e superior a 15% é considerada uma excelente resposta. Perdas superiores a 30% são alcançadas, na maioria das vezes, com o tratamento cirúrgico.[14] É importante que profissionais de saúde e pacientes saibam dessas estatísticas, para que sejam sempre estabelecidas metas realistas e alcançáveis para cada tipo de tratamento escolhido. De qualquer forma, todo paciente obeso deve receber inicialmente orientações para mudanças no estilo de vida, com estímulos para uma alimentação saudável e a prática regular de atividade física. O tratamento comportamental pode ajudar muito a aumentar a adesão a essas orientações.[14]

Quadro 76.1 Hormônios envolvidos no controle da fome e na saciedade.

Peptídeo	Local de produção	Efeito	Mecanismo de ação
Ghrelina*	Estômago	Orexigênico	Atua no hipotálamo, estimulando a produção de AgRP e NPY
Peptídeo liberador da gastrina (GRP)	Estômago	Anorexigênico	Diminui o apetite e aumenta a saciedade
Colecistocinina (CCK)	–	Anorexigênico	Diminui o tempo do esvaziamento gástrico e da ingestão alimentar
Peptídeo YY (PYY)	Íleo e cólon	Anorexigênico	Diminui a ingestão alimentar
Peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1)	Íleo e cólon	Anorexigênico	Retarda o esvaziamento gástrico, reduz o apetite e aumenta a saciedade
Leptina	Tecido adiposo	Anorexigênico	Estimula a expressão da POMC e suprime a expressão de AgRP
Insulina	Células beta pancreáticas	Anorexigênico	Estimula, no núcleo arqueado, a expressão da POMC e suprime a expressão de AgRP/NPY

*Único peptídeo gastrintestinal que participa da via orexigênica. A administração exógena de ghrelina aumenta a ingestão de alimentos. AgRP: proteína relacionada com o Agouti; NPY: neuropeptídeo Y; POMC: pró-opiomelanocortina. Adaptado de Asarian e Bächler, 2014;[6] Coulter et al., 2018;[10] Apovian et al., 2015.[11]

Tratamento comportamental

Há muitos estudos que demonstram que acrescentar estratégias cognitivo-comportamentais ao tratamento farmacológico da obesidade aumenta significativamente a perda de peso corporal. Um exemplo é o automonitoramento realizado por meio do registro da ingestão alimentar, dos episódios de consumo excessivo ou compulsão alimentar, com identificação de fatores desencadeantes e sensações que se seguiram. Outro exemplo é o planejamento das compras de supermercado e de como adquirir pequenos aumentos de gasto calórico por meio da realização de maiores deslocamentos a pé no dia a dia. São técnicas que auxiliam na adoção de um estilo de vida mais saudável.[14]

Faz parte também da abordagem comportamental auxiliar o indivíduo obeso a reconhecer e evitar distorções cognitivas, como ideias extremistas de tudo ou nada ("ou estou de dieta bastante restritiva ou posso comer à vontade tudo o que eu quiser"), suposições de superalimentos e alimentos proibidos, ou sensação de fracasso total, quando o paciente recupera o peso ou "sai da dieta" por alguns dias.

A técnica de atenção plena, ou *mindfulness*, também tem sido bastante utilizada no tratamento da obesidade e de transtornos alimentares. O objetivo dessa abordagem é permitir que o indivíduo se concentre na tarefa do momento presente (no caso, comer) sem a interferência do estado mental estimulado por eventos recentes que já não são mais relevantes. Essa técnica promove a formação de um estado de conscientização de pistas fisiológicas para fome e saciedade, assim como o de gatilhos emocionais para comer demais, e o de uma atitude de não julgamento, por meio de experiências repetidas de degustação, que promovem o desenvolvimento de sensações, pensamentos e emoções.[14]

Tratamento dietético

O indivíduo que deseja perder peso sempre quer saber qual a melhor opção de dieta para alcançar seu objetivo: se é a pobre em carboidratos, a de muito baixas calorias, a dieta mediterrânea, a vegetariana, o jejum intermitente etc. Contudo, é importante ter em mente que, para que o tratamento dietético seja bem-sucedido, é fundamental que as mudanças alimentares sejam sustentáveis a longo prazo. A adesão à dieta é o preditor mais importante da perda de peso do que a dieta em si.[14]

Dietas muito restritivas, embora possam ser utilizadas por um período limitado e em situações específicas, têm menor probabilidade de serem mantidas por toda a vida. Por isso é preferível optar pela reeducação alimentar, com um planejamento mais flexível, que considere as preferências alimentares e as necessidades especiais de acordo com a situação da saúde, o estilo de vida e até a realidade financeira. Sendo assim, o nutricionista deve não avaliar apenas o consumo calórico do paciente, mas também todo o contexto psicológico e socioeconômico em que ele está inserido.[14]

Para que haja um balanço energético negativo, essencial para o processo de emagrecimento, é importante realizar o planejamento alimentar do paciente de acordo com seu gasto energético, que na maior parte das vezes é calculado por fórmulas de predição da taxa metabólica basal (p. ex., Harris-Benedict) combinadas com o nível de atividade física (sedentário, pouco ativo, ativo, muito ativo).[14]

Exercício físico

Embora menos potente que o tratamento dietético no combate à perda de peso, o aumento do gasto energético por meio da atividade física é um forte preditor da manutenção do peso perdido. Além disso, associar exercícios com a dieta pode ter outros benefícios importantes à saúde, independentemente da perda de peso: a atividade física atenua a perda de massa muscular induzida pela dieta, melhora o funcionamento físico e pode compensar a diminuição no gasto total de energia que ocorre no processo de emagrecimento, de modo que a restrição calórica necessária combinada com o gasto energético seja mais bem-sucedida.[14]

A atividade física deve ser realizada por aproximadamente 30 minutos ou mais, 5 a 7 dias por semana, para evitar ganho de peso e melhorar a saúde cardiovascular, e a combinação de exercícios aeróbicos e resistidos é melhor do que a realização de apenas uma modalidade isoladamente. No entanto, a escolha de qualquer programa de exercícios deve sempre se adequar às condições de saúde do paciente, à sua idade e às suas preferências.[14]

Tratamento medicamentoso

O tratamento farmacológico da obesidade, com base em evidências clínicas consistentes, oriundas, principalmente, de grandes estudos multicêntricos, já está bem fundamentado. Assim, deve ser recomendado de acordo com uma avaliação criteriosa de eficácia e segurança.[13,14] Nesse contexto, dois importantes conceitos são cruciais. O primeiro estabelece a obesidade como doença crônica multifatorial, não passível de "cura" por meio de terapias a curto prazo. O segundo indica que a obesidade deve ser abordada de modo multidisciplinar, envolvendo mudanças no estilo de vida e recursos farmacológicos, a exemplo do DM2. Tais medicamentos são recomendados de acordo com o IMC e as comorbidades de cada indivíduo.[10,11,15,16]

■ *Indicações*

As últimas diretrizes da Endocrine Society recomendam a farmacoterapia para indivíduos com IMC > 30 kg/m^2 ou ≥ 27 kg/m^2 associado a, pelo menos, uma condição mórbida relacionada com a obesidade, como DM2, dislipidemia, HAS ou apneia obstrutiva do sono.[11]

■ *Opções*

Considerando-se a fisiopatologia da obesidade, seu tratamento medicamentoso deve visar: estimular as vias anorexígenas de sinalização, antagonizar as vias de sinalização orexígenas, aumentar o gasto energético e/ou inibir a absorção de nutrientes.[13,14]

Idealmente, um fármaco antiobesidade deve ter as seguintes características: eficácia na redução do peso ponderal; mecanismo de ação relacionado com a fisiopatologia da doença; perfil de segurança para uso a longo prazo; boa tolerabilidade; viabilidade econômica para tratamento a médio e longo prazos; e impacto positivo nas comorbidades associadas à obesidade.[10,13]

Durante muito tempo, o tratamento medicamentoso baseou-se no uso dos anorexígenos catecolaminérgicos em sua maioria (dietilpropiona [também conhecida como anfepramona], femproporex e mazindol), os quais, em 2011, foram retirados do mercado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pela ausência de dados sobre segurança cardiovascular e, sobretudo, pelo potencial surgimento de dependência, por serem derivados anfetamínicos, embora sem nenhum fato novo que tenha levado a essa suspensão da comercialização. Agentes anfetamínicos são comercializados nos EUA e disponíveis para tratamento de déficit de atenção e hiperatividade (mesmo em crianças a partir de 6 anos de idade) e para transtorno de compulsão alimentar. Até recentemente, os únicos agentes antiobesidade disponíveis no Brasil eram: sibutramina (agente sacietógeno); lorcasserina (supressor do apetite); orlistate (inibidor das lipases intestinais); e liraglutida (agonista do receptor de GLP-1). Outros medicamentos de ação central, como a fluoxetina, bupropiona e topiramato têm sido também empregados, mas trata-se de indicação *off-label*, com limitada eficácia.[10] Nos EUA, há outras medicações que foram aprovadas nos últimos 6 anos pela Food and Drug Administration (FDA):

- Combinação de naltrexona e bupropiona em uma formulação de liberação prolongada, em 2014
- Combinação de fentermina e topiramato em formulação de liberação prolongada, em 2014
- Fentermina 8 mg, em 2018 (Quadro 76.2).[11,15,16]

Novos fármacos estão sendo testados e serão comentados ao final deste capítulo.

■ *Monoterapia*

Sibutramina

Características farmacológicas. A sibutramina é um inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina. Diferentemente dos anorexígenos catecolaminérgicos, trata-se mais de um agente sacietógeno, visto que seu efeito principal na regulação da ingestão de alimentos parece estar relacionado muito mais com o aumento da saciedade e com o prolongamento dessa sensação do que com um efeito direto de supressão da fome.[17,18]

Quadro 76.2 Principais medicações antiobesidade.

Fármaco	Mecanismo de ação	Reações adversas	Contraindicações e advertências	Dose e monitoramento	Comentários
Sibutramina	↑ Saciedade; ↓ Apetite	Cefaleia, boca seca, constipação intestinal, irritabilidade,	Gravidez e amamentação, DM, HAS, doença cardiovascular etc.	15 mg/dia	–

		insônia,↑ PA, ↑ FC			
Fentermina	↓ Apetite	Boca seca, insônia, irritabilidade, ↑ PA, ↑ FC etc.	Gravidez e amamentação, DM, HAS, doença cardiovascular etc.	15, 30 ou 37,5 mg/dia pela manhã	–
Lorcasserina	↓ Apetite	Boca seca, tonturas, constipação intestinal, parestesias, taquicardia, nefrolitíase, transtornos psiquiátricos e de cognição, glaucoma de ângulo fechado, miopia aguda etc.	TFG < 30 mℓ/min, gravidez e amamentação	10 mg, 2 vezes/dia	Retirada do mercado em fevereiro de 2020
Orlistate	Inibe a absorção de gordura	Dor abdominal, diarreia, flatulência, hepatotoxicidade, nefropatia por oxalato	Gravidez e amamentação	60 a 120 mg, 2 vezes/dia	Reduz absorção de vários fármacos (varfarina, amiodarona, vitaminas lipossolúveis, levotiroxina etc.)
Fentermina/topiramato ER	Desconhecido	Boca seca, tonturas, sonolência, cefaleia, distúrbios GI	Gravidez e amamentação, hipertireoidismo, glaucoma etc.	3,75/23 mg/dia por 14 dias; depois, 7,5/46 mg/dia; se necessário, aumentar até 15/92 mg/dia	Descontinuar *gradualmente* se perda de peso < 5% em 12 semanas
Liraglutida	↑ Saciedade; alentece esvaziamento gástrico	Náuseas, vômitos, diarreia, constipação intestinal, cefaleia etc.	Gravidez e amamentação, história pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide e MEN-2, pancreatite, TFG < 45 mℓ/min	Iniciar com 0,6 mg/dia SC; ajustes semanais até 3 mg/dia, se necessário e bem tolerado	Descontinuar se perda de peso < 5% em 12 semanas
Naltrexona/bupropiona	↓ Apetite	Náuseas, vômitos, constipação intestinal ou diarreia, cefaleia, tonturas, insônia, boca seca	Gravidez e amamentação, HAS descontrolada, insuficiência renal grave, história de convulsões	8/90 mg, 1 vez/dia, por 7 dias; depois, 2 vezes/dia, por 7 dias; depois, 2 comp. de manhã e 1 à noite, por 7 dias. Por fim, 2 comp. 2 vezes/dia	Descontinuar se perda de peso < 5% em 12 semanas

PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; TFG: taxa de filtração glomerular; ER: liberação estendida; GI: gastrintestinais; MEN-2: neoplasia endócrina múltipla tipo 2; DM: diabetes melito; HAS: hipertensão arterial sistêmica; SC: via subcutânea; comp.: comprimidos. Adaptado de Mancini e Halpern, 2006;[17] Bersoux et al., 2017.[18]

Dose. A dose atualmente recomendada para a sibutramina é de 10 a 15 mg/dia, embora vários estudos tenham documentado a dose de 20 mg/dia.

Eficácia. Em estudos clínicos controlados com placebo, o uso da sibutramina propiciou, na dose de 10 a 20 mg/dia, uma perda de peso significativamente superior à do placebo, variando de –2,9 a –9,4%.[10,13,19] Nos estudos com duração entre 16 e 52 semanas, a perda ponderal média variou entre 3,4 e 6 kg.[20]

O principal estudo que avaliou a eficácia da sibutramina na manutenção da perda de peso recebeu o acrônimo de STORM (*Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*) e comparou tal feito entre pacientes usando 10 a 20 mg/dia de sibutramina (n = 352) ou placebo (n = 115).[21] Após 52 semanas, a perda de peso média foi de 8,9 kg com sibutramina e 4,9 kg com placebo. Observou-se também melhora significativa dos perfis glicídico e lipídico,[22]ratificando os achados de outros estudos.[19,21]

A eficácia e a segurança da sibutramina foram também demonstradas em adolescentes, com redução estatisticamente significativa no IMC e no peso corporal.[23,24] Em estudos clínicos controlados, o uso da sibutramina em obesos com compulsão alimentar propiciou resultados positivos para desfechos pré-especificados, como redução no peso corporal e na frequência de episódios de compulsão alimentar e melhora de sintomas psiquiátricos.[25,26]

Efeitos colaterais. Em geral, a sibutramina é bem tolerada. Em vários estudos, os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia, boca seca, constipação intestinal e insônia (em 10 a 30% dos pacientes). Efeitos adversos menos frequentes foram aumento do apetite, tonturas, taquicardia, sudorese, náuseas, dor abdominal e hipermenorreia.[8,14] Em geral, mostraram-se moderados, associaram-se com doses mais altas e, raramente, obrigaram a retirada dos pacientes dos grupos de estudo.[8,14,20]

Devido a seu efeito adrenérgico, a sibutramina pode determinar elevação da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC), geralmente discreta.[8,27,28] No STORM,[21] verificou-se um aumento médio de 0,1 mmHg na PA sistólica e de 0,3 mmHg na diastólica, mas somente 3% dos pacientes abandonaram o tratamento devido à elevação da PA. Em outro estudo, que incluiu 150 pacientes obesos com HAS controlada com um antagonista do cálcio (com ou sem diuréticos), esse porcentual foi de 5,3%.[28] No STORM, encontrou-se também aumento médio de 4,1 bpm na FC.[21] Em outros estudos, esse aumento situou-se em torno de 2 a 4,9 bpm.[8,27,28]

A partir de preocupações originadas pela discreta elevação da FC e da PA com a sibutramina,[28] a agência regulatória europeia, então denominada European Medicines Evaluation Agency (EMEA), solicitou à empresa farmacêutica detentora da licença que patrocinasse um estudo de desfechos cardiovasculares para determinar a segurança do produto. Assim, foi planejado e conduzido o estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*),[29] que incluiu 10.744 pacientes com alto risco de sofrer eventos cardiovasculares, já que tinham doença cardiovascular manifesta ou DM2.[30] Os resultados principais do estudo SCOUT foram publicados em 2010, demonstrando um aumento de 16% no risco relativo para desfechos cardiovasculares não fatais, como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM). A sibutramina associou-se a um risco absoluto para esses desfechos de 11,4%, e no grupo placebo, o risco absoluto foi de 10%.[31] Esses resultados propiciaram a recomendação, pelo Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), de suspensão da autorização na Europa para comercializar produtos contendo sibutramina a partir de janeiro de 2010. Alguns meses depois, o medicamento foi também retirado do mercado americano.

O posicionamento da agência europeia causou grande controvérsia, por basear-se em dados que não haviam sido completamente analisados nem submetidos à publicação e à revisão crítica. Na visão de muitos, foi uma decisão prematura.[32] Além disso, a população do estudo SCOUT é completamente distinta daquela sugerida na bula do medicamento.[33]Diferentemente, a Anvisa manteve o uso da sibutramina em nosso país, mas com restrições, estipulando um IMC mínimo de 30 kg/m^2 para início do tratamento, dose máxima de 15 mg/dia e prazo máximo de tratamento de 2 anos.[34]

Contraindicações. O uso da sibutramina é contraindicado em gestantes e indivíduos com conhecida hipersensibilidade ao medicamento. Segundo as recomendações da Anvisa, deve também ser evitado em pacientes com HAS inadequadamente controlada (PA > 140/95 mmHg), história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, bem como em indivíduos com DM2 e pelo menos um fator de risco adicional (*i. e.*, HAS controlada por medicação, dislipidemia, prática atual de tabagismo ou nefropatia diabética), pessoas com idade > 65 anos, crianças e adolescentes.[34]

Orlistate

O orlistate é um potente inibidor de lipases do trato gastrintestinal. Como consequência, cerca de 30% dos triglicerídeos provenientes da dieta não são digeridos nem absorvidos pelo intestino delgado, atravessando o trato gastrintestinal e sendo eliminados nas fezes. O orlistate não apresenta atividade sistêmica, e sua absorção intestinal é desprezível em doses de até 800 mg/dia.[35,36]

O orlistate não atua nos circuitos neuronais reguladores do apetite; contudo, ele promove uma liberação mais precoce do GLP-1, que tem efeito incretínico e sacietógeno.[35,36]

Posologia. A dose recomendada para o orlistate é de 120 mg antes de cada refeição. No entanto, mesmo na posologia de 60 mg, 3 vezes/dia, a medicação mostrou-se mais eficaz que o placebo.[1,15,16]

Eficácia no peso. A média de perda ponderal, subtraindo-se o placebo, é de aproximadamente 2,8 a 3,2 kg, associada a uma significativa melhora nos níveis de PA, perfil lipídico e controle metabólico do DM2. O orlistate também é aprovado pela FDA para o tratamento da obesidade em adolescentes (a partir dos 12 anos de idade).[35,36]

Efeitos metabólicos. Demonstrou-se que o uso de orlistate propicia melhora de vários parâmetros metabólicos (Quadro 76.3) e seu efeito no perfil lipídico é superior ao esperado para a perda ponderal.[35,36] Tal fato se deve à redução de 25 a 30% da absorção intestinal de colesterol e de triglicerídeos promovida pelo orlistate.[37]

Em pacientes com DM2, o impacto no controle glicêmico induzido pelo orlistate também supera o esperado para a perda ponderal alcançada. O mecanismo postulado para esse efeito envolve melhora na sensibilidade à insulina, absorção lenta e incompleta dos lipídios da dieta, redução nos

níveis plasmáticos de ácidos graxos pós-prandiais, diminuição do tecido adiposo visceral e estímulo à secreção de GLP-1.[38,39]

Quadro 76.3 Benefícios metabólicos induzidos pelo orlistate.

- ↓ Glicemia, HbA1c e insulinemia
- ↓ Triglicerídeos, LDL-c e lipoproteínas aterogênicas
- ↓ Fator de necrose tumoral, interleucina-6, lipemia pós-prandial e lipoproteínas aterogênicas
- ↑ HDL-c e adiponectina

HbA_{1c}: hemoglobina glicada; LDL-c: LDL-colesterol; HDL-c: HDL-colesterol. Adaptado de Gray e Ryan, 2011;[15] Mancini e Halpern, 2006.[17]

O maior estudo clínico controlado com o orlistate foi o XENDOS (*Xenical in the Prevention of Diabetes in Obesity Subjects*), criado para avaliar a eficácia do fármaco na prevenção de DM2 em pacientes obesos (n = 3.305).[40] Após 4 anos de tratamento, a incidência cumulativa de DM2 foi de 9% com o placebo e 6,2% com o orlistate, o que corresponde a uma redução do risco de 37,3% (p = 0,0032). A perda de peso correspondente foi de 5,2% e 2,8% (p < 0,001), respectivamente. Evidenciou-se também melhora em diversos outros fatores de risco cardiovascular, como PA, perfil lipídico e circunferência de cintura.[40]

Tolerabilidade. Uma série de efeitos colaterais gastrintestinais pode limitar o uso do orlistate, como dor abdominal, fezes oleosas, incontinência fecal e flatos com descarga oleosa. Quanto maior a ingestão de gorduras na alimentação, mais frequentes são esses sintomas.[36,37]Orlistate também associa-se à diminuição na absorção intestinal de vitaminas lipossolúveis, fármacos antiepilépticos, varfarina, ciclosporina e levotiroxina.[36,37]

Contraindicações. O uso do orlistate é contraindicado em gestantes e durante a amamentação, bem como em pacientes com colestase ou síndrome de má absorção crônica.[16]

Combinação de orlistate e sibutramina. A associação de orlistate com sibutramina foi avaliada em alguns estudos. Contudo, de um modo geral, sua eficácia não foi superior à monoterapia com a sibutramina.[23,41]

Antidepressivos e outros medicamentos de ação central

Fluoxetina e *sertralina* são inibidores de recaptação de serotonina e podem favorecer a redução do peso, mas não são considerados agentes antiobesidade. Indica-se seu uso apenas quando à obesidade estão associados transtorno depressivo ou transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP). Em estudos utilizando a fluoxetina (20 a 60 mg/dia) por um período de 6 meses, observou-se perda ponderal modesta com recuperação do peso a partir do sexto mês, o que torna essa medicação inadequada para uso a longo prazo.[10,14,42] Em um estudo multicêntrico com 52 semanas de duração, no grupo da fluoxetina (n = 230), a redução do peso foi similar à do grupo placebo.[36]

A *bupropiona*, aprovada para tratamento de transtornos do humor e tabagismo, é um inibidor duplo da recaptação de monoaminas (dopamina e norepinefrina) e tem sido avaliada em estudos para obesidade, tanto em monoterapia quanto em associação com outros fármacos. Os resultados são variáveis, com perda ponderal entre 5 e 10% do peso inicial.[13,43] Em estudo duplo-cego, os percentuais de pacientes que perderam pelo menos 5% do peso inicial foram 46%, 59% e 83% (p *vs*. placebo < 0,0001) para placebo, bupropiona SR (de liberação prolongada) 300 e 400 mg/dia, respectivamente; os percentuais correspondentes para perdas de peso ≥ 10% foram 20%, 33% e 46% (p *vs*. placebo = 0,0008), respectivamente.[22] Resultados mais expressivos são obtidos pela combinação de bupropiona com naltrexona (ver adiante).[15,38]

O *topiramato* é aprovado para tratamento de epilepsia e profilaxia da enxaqueca. Seu mecanismo de ação relaciona-se com a modulação dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), com reflexos no comportamento alimentar. Apesar de eficaz para perda ponderal, as doses habitualmente necessárias para o tratamento da obesidade associam-se a efeitos colaterais diversos, o que acarretou interrupção do seu programa de desenvolvimento como agente antiobesidade.[44] No entanto, ele foi recentemente aprovado pela FDA em associação com a fentermina, usando-se doses menores.[15,16]

Lorcasserina

Aprovada pela FDA em 2012 e comercializada em 2019 no Brasil, a *lorcasserina* é um agonista seletivo do receptor serotoninérgico 5-HT2 c. Essa substância tem seletividade funcional de 15 a 100 vezes maior pelo receptor 5-HT2 c do que pelos receptores 5-HT2a e 5-HT2b, respectivamente.[26,43] O receptor 5-HT2 c, presente no hipotálamo, modula a ingestão alimentar pela ativação do sistema neuronal relacionado com a POMC, levando à hipofagia (Figuras 76.2 e 76.3).[45] Essa maior especificidade do 5-HT2 c seria importante para reduzir o risco de valvulopatia cardíaca, provavelmente associada ao estímulo do receptor 5-HT2b e detectada com outros agentes serotoninérgicos antiobesidade mais antigos e menos seletivos (fenfluramina e dexfenfluramina), o que motivou sua retirada do mercado em 1997.[13,43,45]

Posologia. A dose recomendada para a lorcasserina (Belviq® – comp. 10 mg) é de 10 mg, 2 vezes/dia.[15,16]

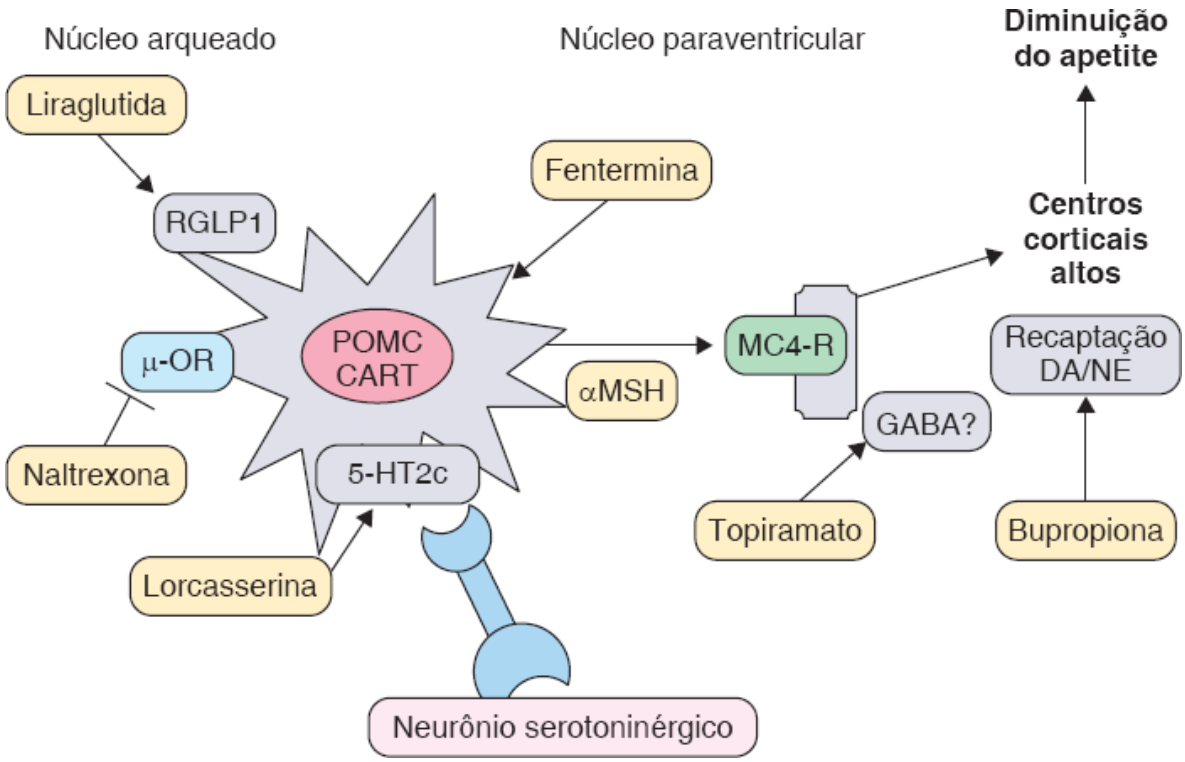


Figura 76.2 Locais de ação dos medicamentos para redução de peso recentemente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA). RGLP-1: receptor de GLP-1; DA: dopamina; NE: norepinefrina. (Adaptada de Choudhury et al., 2016;[2] Apovian et al., 2015;[11] Gray e Ryan, 2011;[15]Kakkar e Dahiya, 2015.)[16]

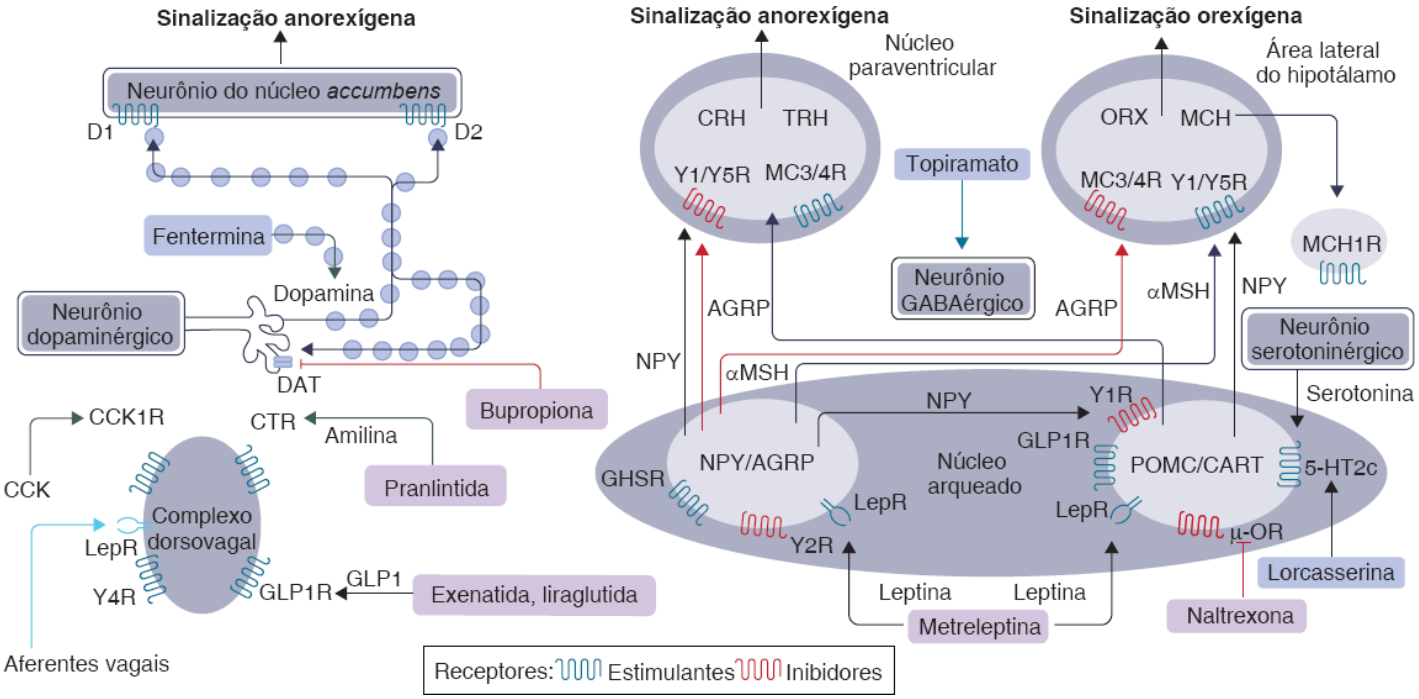


Figura 76.3 Locais de ação de medicamentos antiobesidade no controle da fome e da saciedade. RGLP-1: receptor de GLP-1; DA: dopamina; NE: norepinefrina. (Adaptada de Choudhury et al., 2016;[2] Apovian et al., 2015;[11] Gray e Ryan, 2011;[15] Kakkar e Dahiya, 2015.)[16]

Eficácia. Lorcasserina foi aprovada com base em dois estudos em adultos não diabéticos com sobrepeso ou obesidade,[26,43] e em um terceiro estudo que envolveu pacientes com DM2 que usavam agentes hipoglicemiantes orais.[45] Nesses estudos, o uso de lorcasserina resultou em uma modesta perda de peso (4,7 a 5,8 kg) em comparação com 1,6 a 2,2 kg no grupo placebo. A perda de peso subtraída do placebo variou de –3,1 a –3,6%.[25,26,45] Houve uma alta taxa de abandono nos três estudos (33 a 45%).[25,26,45] Em uma metanálise de cinco estudos, a perda de peso máxima com a lorcasserina foi de 5,39 kg e metade do efeito máximo ocorreu com 19,3 semanas (Quadro 76.4).[31]

Tolerabilidade. Lorcasserina é muito bem tolerada. Nos estudos mencionados, os *eventos adversos* mais relatados, em ordem decrescente de frequência, foram: cefaleia (cerca de 20%), infecções do trato respiratório superior (nasofaringite e sinusite) (cerca de 15%) e náuseas (cerca de 7%). As taxas de abandono do tratamento e de surgimento de nova valvulopatia cardíaca foram semelhantes às do grupo placebo.[25,26,45] Entretanto, em fevereiro de 2020, lorcasserina foi *retirada* do mercado, tanto no Brasil como nos EUA, devido a um desequilíbrio numérico na incidência de neoplasias durante o estudo CAMELLIA-TIMI 61.[46]

Quadro 76.4 Perda de peso associada ao uso de orlistate, lorcasserina, liraglutida, topiramato/fentermina e naltrexona/bupropiona.

Fármaco	Nº de estudos	Perda de peso máxima (kg)	Nº de semanas para atingir metade da perda de peso máxima	Taxa de abandono (%)
Orlistate	31	−6,65	35,4	29,0
Lorcasserina	5	−5,39	19,3	40,9
Liraglutida	3	−7,68	12,7	24,3
Topiramato/fentermina	6	−15,6	29,8	34,9
Naltrexona/bupropiona	6	−13,2	35,2	49,1
Placebo	51	−2,71	12,3	–

Adaptado de Dong et al., 2017.[31]

Liraglutida

A *liraglutida* é um agonista do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) que foi desenvolvido para o tratamento do DM2 na dose de até 1,8 µg/dia. Além de melhorar efetivamente o controle glicêmico, ela induz perda de peso. Melhores resultados na perda ponderal foram, contudo, obtidos com a dose de 3 mg/dia em estudos de fase 3,[47,48] o que motivou sua recente aprovação em 2015-2016 pela FDA, pela European Medicines Agency (EMA) e pela Anvisa para tratamento da obesidade.[24]

Mecanismo de ação. Os mecanismos mediadores da redução de peso pela liraglutida são provavelmente relacionados com uma combinação de efeitos no trato gastrintestinal e no cérebro (aumento da saciedade e diminuição do apetite). O papel das náuseas, principal reação adversa da liraglutida, na perda de peso é mais evidente com a dose de 3 mg/dia.[15,24,25] Em roedores, demonstrou-se também um efeito na seleção de nutrientes, estimulando o consumo de ração em detrimento de alimentos doces.[13,14]

Um recente estudo com camundongos sugere que a liraglutida tem como sítio de ação receptores do GLP-1 localizados no núcleo arqueado, onde promoveria: (1) estímulo direto dos neurônios do CART/POMC, aumentando a saciedade; e (2) efeito inibitório indireto, via sinalização dependente do GABA, nos neurônios de NPY/AgRP, resultando em redução no apetite (ver Figuras 76.2 e 76.3).[49] Mais recentemente, receptores do GLP-1 foram identificados no cérebro humano, especificamente no córtex parietal, na medula e no hipotálamo.[50]

Dose. Liraglutida deve ser iniciada na dose de 0,6 mg/dia, por injeção subcutânea (SC), 1 vez/dia. A dose diária pode ser aumentada em 0,6 mg por semana até um máximo de 3 mg/dia SC, de acordo com a tolerabilidade do paciente e sua resposta clínica.[16,48]

Eficácia. Em um estudo duplo-cego, conduzido durante 56 semanas e que envolveu indivíduos com IMC ≥ 27 kg/m^2 sem DM2, 2.487 pacientes receberam liraglutida (3 mg/dia SC) e 1.244, placebo; ambos os grupos foram aconselhados sobre mudanças no estilo de vida.[47] Ao final do estudo, os pacientes no grupo da liraglutida haviam perdido, em média, 8,4 ± 7,3 kg, contra 2,8 ± 6,5 kg no grupo placebo (uma diferença de –5,6 kg; $p < 0,001$). Também se observou com a liraglutida maior proporção de indivíduos que perderam pelo menos 5% (63,2% *vs*. 27,1%; $p < 0,001$) ou 10% do peso corporal (33,1% *vs*. 10,6%; $p < 0,001$).[47]

Resultados similares foram observados, quando a liraglutida 3 mg foi testada em pacientes com DM2 em estudo multicêntrico duplo-cego.[51] Em metanálise de três estudos usando liraglutida (ver Quadro 76.4), a perda de peso máxima (por modelamento) foi de −7,68 kg e metade do efeito máximo ocorreu com 12,7 semanas.[31] A FDA recomenda que a liraglutida 3 mg seja descontinuada após 16 semanas, caso o paciente não tenha perdido, pelo menos, 5% do peso corporal inicial.[52]

Tolerabilidade. As reações adversas mais comuns relatadas por, pelo menos, 5% dos pacientes que receberam liraglutida 3 mg *vs*. placebo, respectivamente, foram náuseas (39,3% *vs*. 13,8%), hipoglicemia em casos de DM2 (23% *vs*. 12,7%), diarreia (20,9% *vs*. 9,9%), constipação intestinal (19,4% *vs*. 8,5%), vômitos (15,7% *vs*. 3,9%), cefaleia (13,6% *vs*. 12,6%), dispepsia (9,6% *vs*. 2,7%), fadiga (7,5% *vs*. 4,6%), tonturas (6,9% *vs*. 5%), dor abdominal (5,4% *vs*. 3,1%) e elevação da lipase (5,3% *vs*. 2,2%).[15] Na maioria das vezes, esses efeitos colaterais foram transitórios, e em 94% dos casos sua intensidade foi leve a moderada.[47] Abandono do tratamento por efeitos gastrintestinais foi mais comum no grupo da liraglutida (6,4% *vs*. 0,7%), o mesmo ocorrendo em relação a colelitíase, colecistite e taquicardia.[47]

No programa de desenvolvimento clínico para a liraglutida 3 mg, pancreatite aguda confirmada mostrou-se mais frequente nos indivíduos tratados com liraglutida 3 mg do que no grupo placebo (0,4% *vs*. < 0,1%; $p < 0,01$).[18,52] No entanto, esses achados não foram ratificados pelos estudos SCALE.[47,51]

O estudo LEADER foi realizado em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular, com mais de 9.000 indivíduos acompanhados por quase 4 anos em uso de liraglutida 1,8 mg ou placebo.[53] A taxa da primeira ocorrência de morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal ou AVC não fatal entre pacientes com DM2 foi mais baixa com liraglutida do que com placebo. A incidência de pancreatite (no estudo de maior exposição dos pacientes ao fármaco) foi menor no grupo liraglutida do que no grupo placebo.[53]

Em comparações *head-to-head* com outros GLP-1RA aprovados para o tratamento do DM2 (lixisenatida, exenatida e dulaglutida), liraglutida, na dose de 1,8 mg/dia, mostrou-se mais eficaz em induzir perda ponderal.[54] Contudo, em estudo comparativo, a semaglutida, um GLP-1RA recentemente aprovado para o DM2, mostrou-se mais efetiva do que a liraglutida na redução do peso corporal, na dose de 1,5 mg, 1 vez/semana, por via SC.[55]

Contraindicações. O uso da liraglutida 3 mg é contraindicado diante de história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide, em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2, bem como durante a gestação.[15,16,52] Embora uma relação de causa/efeito não tenha sido

confirmada, recomenda-se evitar análogos do GLP-1 em pacientes com história ou suspeita de pancreatite.[18,52]

No Quadro 76.4, estão resumidos os resultados dos principais estudos clínicos com os novos fármacos em monoterapia para a obesidade.

■ *Associações medicamentosas*

Alguns estudos têm comprovado a eficácia da terapia combinada para a obesidade (Quadro 76.5). Com base nesses dados, a FDA aprovou em formulações de liberação estendida (ER), a associação fixa de fentermina e topiramato (3,75/23 mg, 7,5/46 mg, 11,25/69 mg e 15/92 mg), em 2012, e da naltrexona com bupropiona (em 2014).[1,11,24] Outras associações, comentadas adiante, vêm sendo testadas em estudos clínicos multicêntricos.

Fentermina com topiramato

A fentermina, molécula de ação central associada à liberação de norepinefrina com propriedades simpaticomiméticas, foi aprovada nos EUA para tratamento da obesidade em monoterapia (37,5 mg/dia) durante curto período de tempo (< 12 semanas).[13] A ação central do topiramato está associada ao bloqueio dos canais de sódio e cálcio, à potencialização da ação do GABA e à inibição da anidrase carbônica (ver Figura 76.2). Seu mecanismo relacionado com a perda ponderal não é, contudo, totalmente conhecido, sendo descrito em modelos animais diminuição da fome, aumento na termogênese periférica e oxidação de reservas lipídicas.[11,13,16,18]

Dose. Quando se usa a combinação fentermina/topiramato ER, é necessário o escalonamento da dose.[10,16,18] Os estudos clínicos apoiam iniciar com a dosagem de 3,75/23 mg, 1 vez/dia, e mantê-la por, pelo menos, 2 semanas. Havendo boa tolerabilidade, um aumento para 7,5/46 mg é indicado. Posterior acréscimo deve ser considerado, somente se não tiver havido perda de, ao menos, 3% no peso corporal após 12 semanas. Neste caso, a dose pode ser aumentada para 11,25/69 mg e, depois, se necessário, para 15/92 mg.[57-59] A redução da dose deve também ser gradual, em 3 a 5 dias, devido à observação de convulsão, quando o topiramato foi suspenso abruptamente em pacientes com epilepsia.[10,11,16]

Eficácia. Seguindo dois estudos menores, o estudo CONQUER[57] avaliou 2.487 pacientes com IMC entre 27 e 45 kg/m^2 e duas ou mais comorbidades associadas. Os pacientes foram randomizados para três grupos: combinação de fentermina com topiramato de liberação lenta 15/92 mg, 7,5/46 mg ou placebo, todos em associação às mudanças no estilo de vida. Os resultados de perda ponderal foram 10,4%, 8,4% e 1,8% para cada grupo, respectivamente, após um período de 56 semanas (ver Quadro 76.5).

O estudo SEQUEL,[58] uma extensão em duplo-cego do estudo CONQUER, foi desenvolvido para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo da associação fixa de fentermina com topiramato por um período adicional de 52 semanas, totalizando uma duração de tratamento de 108 semanas. Foram incluídos 676 pacientes, posteriormente randomizados em 3 grupos: placebo e a combinação nas doses de 7,5/46 mg e 15/92 mg. Após as 108 semanas, o uso de fentermina com topiramato foi associado a uma perda ponderal importante e persistente, significativamente superior à perda com placebo (p < 0,0001). A perda de peso percentual foi de 1,8%, 9,3% e 10,5% para placebo, 7,5/46 mg e 15/92 mg, respectivamente (ver Quadro 76.5). O grupo em tratamento ativo apresentou melhora em variáveis cardiovasculares e metabólicas e diminuição nos novos casos de DM em comparação com o placebo.[53]

Quadro 76.5 Resumo dos resultados dos principais estudos clínicos com os novos fármacos em combinação para a obesidade.

Fármacos (gm/dia)	Estudos	No de pacientes	Duração (semanas)	PPSP (%)
Bupropiona (360) + naltrexona (32)	COR-I (fase 3)	1.742	60	4,8
	COR-II (fase 3)	1.496	60	5,2
Bupropiona (360) + zonisamida (360)	Fase 2	320	24	6,1
Fentermina (15) + topiramato (92)	EQUIP (fase 3)	1.267	56	9,4
	CONQUER (fase 3)	2.487	56	8,6

PPSP: perda de peso subtraída daquela do placebo. Adaptado de Coulter et al., 2018;[10] Apovian et al., 2015;[11] Gray e Ryan, 2011;[15] Kakkar e Dahiya, 2015;[16] Halpern e Mancini, 2017.[56]

Resultados similares foram encontrados no estudo EQUIP, com 56 semanas de duração. A perda do peso inicial foi de 1,6% com placebo, 5,1% com 3,75/23 mg e 10,9% com 15/92 mg (p < 0,0001).[59] Na análise categórica, 17,3% dos pacientes do grupo placebo, 44,9% dos pacientes do grupo 3,75/23 mg e 66,7% do grupo 15/92 mg perderam, pelo menos, 5% do peso inicial após 56 semanas (p < 0,0001).[59] Em metanálise de seis estudos, a perda de peso máxima (por modelamento) foi de −15,6 kg e metade do efeito máximo ocorreu com 29,8 semanas.[31]

Tolerabilidade. Nos estudos citados, os principais *efeitos colaterais* observados foram: xerostomia, alteração do paladar, infecção do trato respiratório superior, insônia, parestesias e constipação intestinal.[57-59]

Contraindicação. Como o topiramato é teratogênico, ele não pode ser usado durante a gestação. Outras contraindicações da combinação fentermina/topiramato são amamentação, glaucoma e hipertireoidismo.[11,16,18,25]

Naltrexona com bupropiona

A combinação de naltrexona, um antagonista do receptor opioide, com bupropiona, um inibidor da recaptação de norepinefrina, foi recentemente aprovada nos EUA e na Europa, em formulação de liberação sustentada (SR) (Contrave®), para perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade.[10,60]

Mecanismo de ação. Supõe-se que o efeito anorexigênico dessa associação resulte da ativação dos neurônios da POMC no núcleo arqueado.[10] A bupropiona estimularia a POMC hipotalâmica, e a naltrexona bloquearia a autoinibição da POMC por meio de betaendorfinas endógenas (ver Figura 76.2).[10,11,60]

Dose. O esquema recomendado é uma titulação lenta, iniciando com 1 comprimido por dia, aumentando a cada semana 1 comprimido por dia até a dose de 2 comprimidos de naltrexona/bupropiona 8/90 mg, 2 vezes/dia.[16,18,60]

Eficácia. Até o momento, existem quatro estudos clínicos de fase 3 no programa de desenvolvimento COR (*Contrave Obesity Research*) utilizando a naltrexona SR (nas doses de 16 e 32 mg/dia) e a bupropiona SR (360 mg/dia), em duas tomadas diárias. O COR-I randomizou 1.742 pacientes para naltrexona SR ou placebo, com 4 semanas de titulação da medicação e 56 semanas de duração na dose estabelecida.[61] A perda de peso subtraída daquela do placebo (PPSP) foi de 3,7% e 4,8% para a combinação com 16 e 32 mg/dia de naltrexona, respectivamente.[61] O COR-II testou a associação usando 32 mg/dia em 1.001 pacientes, contra 495 que receberam placebo.[62] Os resultados foram semelhantes aos do COR-I, com PPSP de 5,2%.[62] A proporção de pacientes com ≥ 5% de redução do peso inicial em relação ao placebo foi também semelhante no COR-I (48 *vs.* 16%) e no COR-II (56 *vs.* 17%).[61,62] Resultados similares foram observados no estudo que envolveu pacientes com DM2 (COR-Diabetes) (ver Quadro 76.5).[63] Em metanálise de seis estudos, a perda de peso máxima (por modelamento) foi de −13,2 kg e metade do efeito máximo ocorreu com 35,2 semanas.[31]

Tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais comuns com naltrexona/bupropiona nos estudos clínicos foram náuseas (32,5% *vs.* 6,7% com placebo), constipação intestinal (19,2% *vs.* 7,2%), cefaleia (17,6% *vs.* 10,4%), vômitos (10,7% *vs.* 2,9%) e tonturas (9,9% *vs.* 3,4%).[60] Náuseas, cefaleia e vômitos foram as principais causas de interrupção do tratamento.[60] Realizou-se um estudo cardiovascular a longo prazo chamado LIGHT, que foi encerrado devido à violação do protocolo, porque os dados provisórios do estudo foram divulgados prematuramente em 2015, indicando que a associação naltrexona-bupropiona poderia reduzir os riscos cardiovasculares, mas essas informações não puderam ser comprovadas.[56]

Outras combinações

Em recente estudo piloto, controlado com placebo, a adição de fentermina no tratamento prévio de pacientes que utilizavam liraglutida durante 12 meses não propiciou perda de peso adicional superior à obtida com o placebo.[64]

■ *Tratamento medicamentoso mais eficaz*

Ainda não há estudos que diretamente compararam os novos agentes antiobesidade. No entanto, de acordo com análise de 28 estudos clínicos randomizados de cinco medicamentos para perda de peso, a combinação fentermina/topiramato ER parece possibilitar melhor perda global média de peso a partir da linha de base, bem como os percentuais mais elevados de pacientes que alcançaram perdas de peso ≥ 5% e ≥ 10%, seguida, em ordem decrescente, por naltrexona/bupropiona, liraglutida, lorcasserina e orlistate.[65] Coletivamente, os percentuais de pacientes que alcançaram perda ponderal > 5% após 1 ano de tratamento foram: 23% com placebo; 44% com orlistate; 49% com lorcasserina; 55% com naltrexona/bupropiona SR; 63% com liraglutida e 75% com fentermina/topiramato ER. Contudo, a maior razão de chance (*odd ratio*) para a descontinuação relacionada com o tratamento foi com liraglutida e naltrexona/bupropiona.[65]

É muito importante atentar ao fato já bem estabelecido que a resposta aos fármacos antiobesidade é individual. Caso a perda de peso inicial ideal (pelo menos de 5% de perda de peso em 12 semanas) não seja obtida, é indicada a interrupção do tratamento e sua eventual substituição por outro medicamento.[11,17]

■ *Novos fármacos antiobesidade em desenvolvimento clínico*

Um grande número de medicamentos, em monoterapia ou em associação, vem sendo testado para o tratamento da obesidade (Quadro 76.6). A seguir serão comentados alguns deles que se encontram em estudos de fase 2 ou 3.

Bupropiona com zonisamida

Acredita-se que a zonisamida, um antiepiléptico que apresentou perda ponderal como efeito colateral nos estudos clínicos com pacientes epilépticos, aumentaria os níveis de serotonina e dopamina no cérebro, atuando como supressor do apetite. Outro mecanismo de ação é sua atividade inibitória na atividade da anidrase carbônica. É provável que esses mecanismos sejam responsáveis pelo seu efeito anorexigênico e consequente perda ponderal.[11,16,66]

Eficácia e tolerabilidade. Em um estudo randomizado, duplo-cego, com duração de 24 semanas, no qual se utilizaram monoterapia e diferentes combinações de zonisamida SR com bupropiona SR, a perda ponderal maior (7,5%) foi observada no grupo zonisamida SR 360 mg/bupropiona SR 360 mg.[65] A perda de peso com o placebo de 1,4% ($p < 0,001$). Os *eventos adversos* mais frequentemente relatados foram: cefaleia, náuseas e insônia.[66]

Beloranibe

Beloranibe é um composto de uma nova classe de medicamentos para perda de peso que influenciam o metabolismo, como consequência da inibição seletiva da metionina aminopeptidase 2.[37] Especificamente, os inibidores dessa enzima reduzem a biossíntese de gordura, bem como aumentam a oxidação de gordura e a lipólise. Eles são, portanto, únicos no seu duplo efeito de aumentar o metabolismo da gordura e diminuir a sensação de fome. No entanto, sua eficácia e sua segurança a longo prazo ainda não foram demonstradas.[15,25,67]

Quadro 76.6 Novas opções de farmacoterapia para a obesidade ainda não disponíveis no Brasil.

Fármaco	Características
Cetilistate*	Inibidor das lipases pancreáticas e gastrintestinais
Tesofensina*	Inibidor da recaptação de norepinefrina, dopamina e serotonina
Bupropiona + naltrexona	Bupropiona: inibição da recaptação de norepinefrina e dopamina (estimuladora da POMC)
	Naltrexona: antagonista do receptor opioide (impede a autoinibição da betaendorfina na via POMC)
Bupropiona + zonisamida*	Bupropiona: inibição da recaptação de norepinefrina e dopamina (estimuladora da POMC)
	Zonisamida: ↑ níveis de serotonina e dopamina (estimuladora da POMC e inibidora da AgRP)
Fentermina + topiramato	Fentermina: ↑ liberação de norepinefrina
	Topiramato: mecanismo desconhecido. Em modelos animais, ↓ apetite, e ↑ termogênese e oxidação de gorduras
Pranlintida + metreleptina*	Pranlintida: análogo da amilina; ↑ saciedade e ↓ ingestão alimentar
	Metreleptina: reverte os efeitos da perda de peso na redução do gasto energético; possui ação sinérgica com a pranlintida na sinalização anorexigênica no SNC

*Ainda não aprovadas pela FDA. POMC: pró-opiomelanocortina;; AgRP: proteína relacionada com o Agouti; SNC: sistema nervoso central; ↑: aumento; ↓: diminuição. Adaptado de Choudhury et al., 2016;[2]Gray e Ryan, 2011;[15] Kakkar e Dahiya, 2015.[16]

Um estudo clínico de fase 2 com 147 participantes mostrou perda de peso dose-dependente progressiva de 5,5 a 10,9 kg (5,3 a 10,6%) com beloranibe, aplicado SC 2 vezes/semana, nas doses de 0,6, 1,2 e 2,4 mg, durante 12 semanas. A perda ponderal com o placebo foi de 0,4 kg (0,3%) ($p < 0,0001$). A perda de peso associou-se à melhora nos fatores de risco cardiovascular.[67] Os *eventos adversos* mais frequentes foram cefaleia, lesões no local da aplicação, náuseas e diarreia, com a dose de 2,4 mg, 2 vezes/semana.[67]

Tesofensina

A *tesofensina* é um inibidor triplo da recaptação das monoaminas (norepinefrina, serotonina e dopamina) em nível pré-sináptico. Inicialmente desenvolvida para tratamento de condições neurológicas, promoveu perda ponderal não intencional registrada nos estudos clínicos, chegando a 4% do peso inicial, quando comparada ao grupo placebo, mesmo sem intervenção dietética.[11,16,25,68]

A tesofensina tem mecanismo de ação triplo que consiste em inibir o apetite e aumentar a saciedade; além disso, é provável que ela modifique diretamente o equilíbrio energético, visto que, em ensaios clínicos, tem-se demonstrado aumento da termogênese.[25,68]

Eficácia. Em um estudo inicial, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo (TIPO-1), em pacientes com IMC entre 30 e 40 kg/m^2, a perda ponderal alcançada após 24 semanas de tratamento foi de 12,8 kg (com 1 mg), 11,3 kg (com 0,5 mg) e 6,7 kg (com 0,25 mg), contra 2,2 kg no grupo placebo.[69] A PPSP foi de 4,5%, 9,2% e 10,6% nos grupos de 0,25, 0,5 e 1 mg, respectivamente. No grupo que utilizou a dose de 0,5 mg, 87% perderam mais de 5 kg e 53% perderam mais de 10 kg do peso inicial.[69] Esses resultados correspondem a cerca do dobro da perda de peso propiciada por outras medicações aprovadas para o tratamento da obesidade.[15] A análise da composição corporal, por densitometria de corpo inteiro (DEXA), mostrou que a perda de peso resultou principalmente da diminuição de gordura e de pouca de massa magra.[70]

Tolerabilidade. Os efeitos adversos descritos nos estudos foram insônia, alterações no humor, tonturas, taquicardia, palpitação, elevação da PA, constipação intestinal, náuseas e diarreia, sendo, em sua maioria, relacionados com a dose administrada. Ao todo, 20% dos pacientes sob a dose de 1 mg abandonaram o estudo por conta de efeitos adversos de maior intensidade, em comparação com os 8% do grupo de 0,5 mg e do grupo placebo.[69,70]

Cetilistate

A exemplo do orlistate, o *cetilistate* é um inibidor das lipases pancreáticas e gastrintestinais.[14]Nas doses de 80 ou 120 mg, 3 vezes/dia, ele vem sendo avaliado em estudos de fase 3 no Japão. Em estudos comparativos com o orlistate, tem mostrado eficácia similar, mas melhor tolerabilidade, causando menos efeitos gastrintestinais.[15,16,71]

Resumo

Nos últimos anos, vêm surgindo novas opções para o tratamento farmacológico da obesidade, embora com acesso ainda limitado no Brasil e com taxas de sucesso ainda baixas, especialmente no seguimento a longo prazo. Até recentemente havia apenas quatro agentes aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária: orlistate, sibutramina, liraglutida e lorcasserina. No entanto, em fevereiro de 2020, lorcasserina foi retirada do mercado devido a uma suposta associação com risco aumentado para neoplasias. Novas opções, como as associações fentermina/topiramato ER e naltrexona/bupropiona SR, estão disponíveis nos EUA há alguns anos. A obesidade deve ser abordada como doença crônica multifatorial, não passível de "cura", e sim de "controle", demandando abordagem a longo prazo, de modo multiprofissional, envolvendo mudanças no estilo de vida, dietoterapia e recursos farmacológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gray GA, Heisel WE, Ashkan A et al. The science of obesity management: an Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2018; 39:79-132.
2. Choudhury SM, Tan TM, Bloom SR. Gastrointestinal hormones and their role in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016; 23:18-22.
3. Thomas A, Wadden TA, Berkowitz RI et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med. 2005; 353:2111-20.
4. Boughton CK, Murphy KG. Can neuropeptides treat obesity? A review of neuropeptides and their potential role in the treatment of obesity. Br J Pharmacol. 2013; 170:1333-48.
5. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jiménez L et al. Peptides and food intake. Front Endocrinol (Lausanne). 2014; 5:58.
6. Asarian L, Bächler T. Neuroendocrine control of satiation. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014; 19:163-92.
7. Stanikova D, Surova M, Buzga M et al. Age of obesity onset in MC4R mutation carriers. Endocr Regul. 2015; 49:137-40.
8. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. Diabetes Care. 2003; 26:125-31.
9. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML et al. Ghrelin. Mol Metab. 2015; 4:437-60.
10. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally acting drugs for obesity: Past, present, and future. Drugs. 2018; 78:1113-32.
11. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:342-62.
12. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015; 22:353-9.
13. Lowe MR, Butryn ML. Hedonic hunger: a new dimension of appetite? Physiol Behav. 2007; 91:432-9.
14. Mancini MC, Melo ME, Rosa PWL. Obesidade. In: Segal A, Kussunoki DKK e Freire CC. Cirurgias bariátricas e metabólicas – tópicos de psicologia e psiquiatria. Rio de Janeiro: Rubio. [No prelo.]
15. Gray GA, Ryan DH. Drug treatment of obesity. Psychiatr Clin North Am. 2011; 34:871-80.
16. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: current status and future prospects. Eur J Intern Med. 2015; 26:89-94.
17. Mancini MC, Halpern A. Pharmacological treatment of obesity. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50:377-89.
18. Bersoux S, Byun TH, Chaliki SS et al. Pharmacotherapy for obesity: what you need to know. Cleve Clin J Med. 2017; 84:951-8.
19. Araújo JR, Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. Curr Neuropharmacol. 2012; 10:49-52.
20. Li Z, Maglione M, Tu W et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med. 2005; 142:532-46.
21. James WP, Astrup A, Finer N et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance. Lancet. 2000; 356:2119-25.
22. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. Obes Res. 2002; 10:633-41.
23. Aydin N, Topsever P, Kaya A et al. Orlistat, sibutramine, or combination therapy: which performs better on waist circumference in relation with body mass index in obese patients? Tohoku J Exp Med. 2004; 202:173-80.
24. Daneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA-approved anti-obesity drugs in the United States. Am J Med. 2016; 129:879.e1-6.
25. Patel D. Pharmacotherapy for the management of obesity. Metabolism. 2015; 64:1376-85.
26. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM et al. Behavioral modification and lorcaserin for overweight and obesity management (BLOOM) study group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. N Engl J Med. 2010; 363:245-56.
27. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:1460-5.
28. Milano W, Petrella C, Casella A et al. Use of sibutramine, an inhibitor of the reuptake of serotonin and noradrenaline, in the treatment of binge eating disorder: a placebo-controlled study. Adv Ther. 2005; 22:25-31.
29. James WP, Caterson ID, Coutinho W et al.; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010; 363:905-17.
30. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. Drugs. 1998; 56:1093-124.
31. Dong Z, Xu L, Liu H et al. Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines. Obes Rev. 2017; 18:1377-85.
32. Luque CA, Ray JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. Ann Pharmacother. 1999; 33:968-78.
33. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arch Intern Med. 2000; 160:2185-91.
34. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 52, de 10/10/2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/380871/RDC+52-2011+DOU+10+de+outubro+de+2011.pdf/73813c57-6dcc-428e-a8b2-fb5467c461d1.
35. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L et al. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. Obes Rev. 2004; 5:51-68.
36. Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. Am J Clin Nutr. 2004; 80:1461-8.
37. Mittendorfer B, Ostlund RE, Patterson BW et al. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. Obes Res. 2001; 9:599-604.
38. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM et al. Orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004; 27:33-40.
39. Damci T, Yalin S, Balci H et al. Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2004; 27:1077-80.
40. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004; 27:155-61.
41. Sari R, Balci MK, Cakir M et al. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. Endocr Res. 2004; 30:159-67.
42. Fernandez-Solo ML, Gonzalez-Jimenez A, Barredo-Acedo F et al. Comparison of fluoxetine and placebo in the treatment of obesity. Ann Nutr Metab. 1995; 39:159-63.
43. Fidler MC, Sanchez M, Raether B et al.; BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:3067-77.
44. Leombruni P, Lavagnino L, Fassino S. Treatment of obese patients with binge eating disorder using topiramate: a review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009; 5:385-92.
45. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. Obesity (Silver Spring). 2012; 20:1426-36.
46. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK et al.; CAMELLIA–TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. N Engl J Med. 2018; 379:1107-17.
47. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med. 2015; 373:11-22.
48. Astrup A, Carraro R, Finer N et al.; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond). 2012; 36:843-54.
49. Secher A, Jelsing J, Baquero AF et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. J Clin Invest. 2014; 124:4473-88.
50. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. Diabetologia. 2016; 59:954-65.

51. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015; 314:687-99.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-22.
53. Mancini MC, Melo ME. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. Diabetol Metab Syndr. 2017; 9:44.
54. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab. 2016; 18:317-32.
55. Overgaard RV, Lindberg SØ, Thielke D. Impact on HbA1 c and body weight of switching from other GLP-1 receptor agonists to semaglutide: a model-based approach. Diabetes Obes Metab. 2019; 21:43-51.
56. Halpern B, Mancini MC. Safety assessment of combination therapies in the treatment of obesity: focus on naltrexone/bupropion extended release and phentermine-topiramate extended release. Expert Opin Drug Saf. 2017; 16:27-39.
57. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011; 377:1341-52.
58. Garvey WT, Ryan DH, Look M et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. Am J Clin Nutr. 2012; 95:297-308.
59. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). Obesity (Silver Spring). 2012; 20:330-42.
60. Contrave Prescribing Information. 2014. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf. Acesso em: 26 de outubro de 2015.
61. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al. Effect of natrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376:595-605.
62. Apovian CM, Aronne L, Rubino D et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring). 2013; 21:935-43.
63. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R et al.; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-re-lease combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36:4022-9.
64. Tronieri JS, Wadden TA, Walsh OA et al. Effects of liraglutide plus phentermine in adults with obesity following 1 year of treatment by liraglutide alone: A randomized placebo-controlled pilot trial. Metabolism. 2019; 96:83-91.
65. Khera R, Murad MH, Chandar AK et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016; 315:2424-34.
66. Gadde KM, Yonish GM, Foust MS. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. J Clin Psychiatry. 2007; 68:1226-9.
67. Kim DD, Krishnarajah J, Lillioja S et al. Efficacy and safety of beloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2015; 17:566-72.
68. Astrup A, Meier DH, Mikkelsen BO et al. Weight loss produced by tesofensine in patients with Parkinson's or Alzheirmer's disease. Obesity. 2008; 16:1363.
69. SjodinA, Gasteyer C, Nielsen AL et al. The effect of the triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine on energy metabolism and appetite in overweight and moderately obese men. Int J Obes. 2010; 34:1634-43.
70. Astrup A, Madsbad S, Breum L et al. Effect of tesofensine on body weight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372:1906-13.
71. Kopelman P, Groot GH, Rissanen A et al. Weight loss, HbA1 c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics; comparison with orlistat (Xenical). Obesity. 2010; 18:108-15.

77

Dietas | O que o Endocrinologista Precisa Saber?

Bruna Sousa Pessoa • Carlos Eduardo Seraphim • Bruno Halpern

INTRODUÇÃO

Os dados do Vigitel de 2018 apontaram que a incidência de obesidade no Brasil subiu 67,8% entre 2006 e 2018, passando de 11,8% para 19,8%, uma prevalência elevada e com altos custos em saúde pública. O endocrinologista é peça fundamental no tratamento dessa patologia; no entanto, o tratamento deve compreender equipe multiprofissional, incluindo nutricionista, treinador físico e diversos outros profissionais.[1]

Uma dieta adequada e hipocalórica é peça fundamental de qualquer tratamento para perda de peso. No entanto, deve-se ressalvar que, isoladamente, a dieta por si só é um método com eficácia limitada. O estudo Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*), por exemplo, demonstrou que a intervenção intensiva com atividade física e dieta, embora eficaz para perda de peso no primeiro ano (8,6 *versus* 0,7% no grupo controle), tinha resposta limitada a longo prazo (6 *versus* 3,5%).[2] Sabemos que há mecanismos de readaptação metabólica e das vias de apetite que promovem reganho de peso de forma importante. Embora se saiba, como já apontado, que, a longo prazo, é difícil sustentar a perda de peso somente com orientações nutricionais, ainda assim, a restrição calórica é a principal medida para o emagrecimento. O tratamento medicamentoso, em grande parte, visa atuar sobre os mecanismos compensatórios de saciedade e apetite e facilitar a adesão à dieta hipocalórica.[3]

O debate sobre dieta é muito contaminado na mídia e, em parte, em nichos da comunidade científica, com a busca de uma fórmula dietética superior às demais. Denominam-se dietas da moda aquelas que surgem temporalmente como promessas de maior eficácia, em geral destoando das evidências científicas. As evidências atuais apontam, na realidade, que qualquer restrição calórica é eficaz, independentemente da composição de macronutrientes. Um dos estudos mais importantes neste tópico, o POUNDS LOST, avaliou diferentes composições de dieta em termos de macronutrientes: de 15 a 25% de proteína com 20 a 40% de gordura e quatro proporções diferentes de carboidratos, entre 35 e 65% do valor calórico total diário, que era o mesmo em todos os grupos.[4] O resultado observado foi ocorrência de perda de peso semelhante em 6 meses em todos os grupos, e a proporção de perda de massa magra (2,1 ± 0,3 kg) e gordura (4,2 ± 0,3 kg) foi igual em todos os grupos.[4] Mais recentemente, o estudo DIETFITS (*Diet Intervention Examining the Factors Interacting with Treatment Success*) avaliou o uso de dietas *low fat* comparado ao uso de dietas *low carb*, correlacionando os dados encontrados com o genótipo e polimorfismos de três genes associados ao metabolismo de carboidratos e lipídios (*PPARG*, *ADRB2* e *FABP2*).[5] Novamente, a perda de peso foi proporcional somente ao grau de restrição calórica, e nem a composição da dieta nem o genótipo dos pacientes correlacionaram-se com maior perda de peso em 12 meses. Deve-se destacar que tampouco houve maior diminuição dos níveis de insulina basal nas dietas *low carb*.[5]

ORIENTAÇÕES DIETÉTICAS GERAIS

Conforme visto, não há, no momento, evidência de que alguma dieta específica tenha superioridade. O maior fator de sucesso terapêutico é a restrição calórica em todas as dietas, bem como a capacidade de adesão ao tratamento. Desse modo, respeitar valores, culturas e preferências individuais é importante para buscar a melhor opção dietética.

Ainda assim, é importante ao endocrinologista conhecer os tipos diferentes de dietas existentes, a fim de saber suas particularidades e, eventualmente, qual paciente se adaptaria melhor a cada tipo de dieta. Há, no entanto, alguns pontos

gerais em comum que devem nortear o profissional.

Em primeiro lugar, os estudos indicam que, na média, apenas fornecer orientações motivacionais em dieta de forma isolada é pouco eficaz. Uma metanálise que avaliou milhares de resumos e estudos concluiu que a intervenção em nível de atenção primária motivando dieta isoladamente gerou perda em média de 3,3 kg (ou 4% do peso absoluto), um resultado obviamente muito aquém do desejável.[6] Sendo assim, o ideal é que o plano nutricional seja abrangente, multidisciplinar, e que haja seguimento frequente.

Outro ponto interessante de se destacar é que há algumas estratégias em comum entre os indivíduos que perdem peso e têm menor reganho de peso: pesagens frequentes, pelo menos 2 vezes/semana; prática frequente de atividade física; controle alimentar rigoroso, mesmo em comemorações e datas festivas; pouca ingestão de *fast-foods*; e ter o café da manhã como refeição principal do dia.[7]

Cada país apresenta suas próprias recomendações e diretrizes sobre a alimentação sugerida para sua população, pois, além das predileções, são levadas em consideração a oferta local de alimentos e as necessidades nutricionais daquela região. Salvo pequenas diferenças, podemos observar que a distribuição de macro e micronutrientes está dentro de um padrão em comum.

BALANÇO CALÓRICO

Para realizar uma adequada recomendação da quantidade de calorias a serem ingeridas diariamente por um indivíduo, deve-se calcular seu gasto energético estimado. Há diversos métodos formais para essa estimativa. A calorimetria indireta é um dos métodos mais fidedignos, porém é pouco disponível na maioria dos casos. A bioimpedância fornece uma estimativa da taxa metabólica basal (TMB) ajustada pela composição corporal, e é mais frequentemente acessível. Dentre os profissionais de nutrição, é muito comum utilizar-se de fórmulas para predizer a TMB. A mais usada é a da Organização Mundial da Saúde (OMS): primeiro se faz o cálculo direto da TMB; em seguida, multiplica-se a TMB pelo fator correspondente ao seu grau de atividade física. Quando há baixa atividade física, o que inclui indivíduos sedentários, multiplica-se a TMB por 1,3; quando há atividade física elevada e diária, multiplica-se a TMB por 1,7 (Quadro 77.1). Note, no entanto, que há uma grande variação do gasto metabólico de acordo com o grau de atividade física, que muitas vezes é superestimado pelos pacientes. Além disso, o cálculo não leva em conta a proporção de massa magra e massa gorda do paciente.[8,9]

Para se manter o peso corporal em um adulto com índice massa corporal (IMC) adequado, é estimado que seja necessária a ingestão de 22 kcal por quilo. Quando se objetiva a perda ponderal, é indicado o déficit calórico. Uma redução média de 500 kcal por dia, em média, resulta em uma perda de peso inicial de 0,5 kg por semana; entretanto, não é linear e começa a ser menos expressiva após 3 a 6 meses de perda ponderal.[3,7]

Talvez, mais interessantes que os cálculos citados sejam as orientações gerais da OMS:

- Menos de 10% da dieta de açúcar e carboidratos refinados (máximo de 50 g)
- Menos de 30% da dieta de gorduras
- Preferir gorduras insaturadas a gorduras saturadas
- Não consumir gorduras *trans*
- Consumir 5 porções de frutas e vegetais por dia
- Menos de 5 g de sal.[8,9]

MACRONUTRIENTES

Macronutrientes são os componentes responsáveis pelo maior volume alimentar e pela origem de energias provenientes da dieta. Os três macronutrientes principais são: carboidratos, proteínas e gorduras.

Carboidratos

Perfazem a maior parte de uma dieta saudável, sem restrições, com cerca de 45 a 65% das calorias diárias totais, conforme recomendado em diretrizes mundiais e nacionais. Um grama de carboidrato é equivalente a 4 calorias.

Proteínas

Proteínas correspondem de 10 a 35% das calorias totais diárias. Uma dieta normoproteica é calculada pela recomendação de 0,8 a 1,0 g de proteína por quilo de peso do indivíduo. Essa quantidade deve aumentar de acordo com o grau de

atividade física do paciente – praticantes de atividade física em geral consomem 1,2 a 1,5 g/kg e atletas de elite podem necessitar de 1,7 a 2,0 g/kg.

Gorduras

Quando se trata de gorduras, dois fatores devem ser levados em consideração: quantidade e qualidade. A quantidade deve se restringir de 20 a 35% da ingestão calórica diária. Um grama de gordura proporciona 9 calorias (quase o dobro de energia que em 1 g de carboidrato ou proteína). Quanto à qualidade, de acordo com as ligações de carbono, podemos separá-las em: saturadas, poli-insaturadas com ligações *cis* e poli-insaturadas com ligações *trans*. Gorduras *trans* devem ser consumidas na menor quantidade possível.

TIPOS DE DIETAS

No contexto de dieta com o objetivo de perda de peso, todas têm um objetivo em comum, que é a restrição calórica diária.[3,10-13] Entre as dietas para perda ponderal, podemos classificá-las didaticamente de acordo com a distribuição de macronutrientes (Quadro 77.2),[11] e elas serão descritas de modo mais detalhado a seguir.

Quadro 77.1 Cálculos propostos pela Organização Mundial da Saúde para estimar taxa metabólica basal e gasto energético total.

Primeiro passo: estimar a taxa metabólica basal (TMB)	
• Homens de 18 a 30 anos de idade = (0,0630 × peso em kg + 2,8957) × 240 kcal/dia • Homens de 31 a 60 anos de idade = (0,0484 × peso em kg + 3,6534) × 240 kcal/dia • Mulheres de 18 a 30 anos de idade = (0,0621 × peso em kg + 2,0357) × 240 kcal/dia • Mulheres de 31 a 60 anos de idade = (0,0342 × peso em kg + 3,5377) × 240 kcal/dia	
Segundo passo: determinar o fator de atividade física	
Nível de atividade	*Fator*
Leve (sedentário)	1,3
Intermediário (alguma atividade física regular)	1,5
Intenso (atividade física ou trabalho intensos)	1,7
Terceiro passo: estimar o gasto energético total (GET)	
• GET = TMB × Fator de atividade física	

Quadro 77.2 Tipos de dietas de acordo com a distribuição de macronutrientes.

Tipos de dieta	Dietas populares	Carboidratos (% kcal)	Proteína (% kcal)	Gordura (% kcal)
Macronutrientes moderados	Jejum intermitente, flexitariana, mediterrânea, DASH, *Portfolio*	45 a 65	10 a 35	20 a 35
Low carb	Cetogênica, Atkins, South Beach, Zone, Dukan	< 40	30	30 a 55

Low fat	Ornish	60	10 a 15	< 30

Adaptado de Dansinger et al., 2005.[11]

Macronutrientes moderados

Dieta com macronutrientes moderados são aquelas cuja distribuição de macronutrientes está dentro do recomendado para a população geral e não apresenta restrição na proporção de carboidratos ou de gorduras, mas, sim, uma redução global de calorias ingeridas, de modo a manter a proporção de macronutrientes, como discutido anteriormente.[11-13]

■ *Jejum intermitente*

O jejum intermitente é uma modalidade que propõe a restrição da ingesta alimentar em horários predefinidos. Vale a pena destacar que, a rigor, não necessariamente um jejum intermitente é uma dieta adequada para perda de peso, pois o paciente, a princípio, poderia comer quantas calorias quisesse no período *ad libitum*, ou seja, no período reservado à alimentação. No entanto, o jejum intermitente tem sido utilizado com ingestão hipocalórica como estratégia de perda de peso.

Há diversas formas de realizar o jejum intermitente. As mais comumente utilizadas são:

- Dias alternados (1 dia com dieta *ad libitum* e 1 dia em jejum)
- Regime de 5:2 (2 dias na semana de jejum)
- Tempo restrito de alimentação diária (o mais comum é realizar um jejum em torno de 16 h/dia e alimentar-se por 8 h/dia).[14,15]

Os defensores do jejum intermitente se respaldam em vários possíveis benefícios para demonstrar as vantagens da estratégia. Durante o período de jejum prolongado, há uma mudança progressiva na fonte energética. Após esgotar os estoques de glicose/glicogênio, passa-se a degradar triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol, sendo convertidos no fígado em corpos cetônicos. Diversos estudos, em sua maioria em animais, sugerem que haveria alterações celulares adaptativas na resposta celular ao estresse oxidativo e metabólico, reduzindo a inflamação e otimizando o reparo ao DNA. Haveria diversos outros benefícios, como melhor desempenho cognitivo, melhor capacitação e recuperação muscular, entre outros. Sendo assim, propõem que haveria outros benefícios do jejum intermitente além da perda de peso, e alguns chegam a propor o jejum intermitente como estilo de vida. No entanto, as evidências de benefícios inflamatórios não são comprovadas em humanos, e não se sabe se há qualquer relevância clínica deste papel. Deve-se ter muita cautela em extrapolar alguns dados indiretos em estudos com roedores para desfechos clínicos. É necessário destacar que a produção de cetoácidos começa a se elevar no plasma a partir de 8 a 12 horas de jejum, em média, alcançando níveis mais importantes com 24 horas, e que esse período é um pouco mais curto em animais. Ainda assim, há indivíduos que podem tardar mais a fazer cetose. Como a forma mais difundida de jejum intermitente é a de 16/8 horas, o período de 16 horas de jejum não é suficiente, na maioria dos pacientes com obesidade, para elevar os níveis séricos de cetoácidos de forma significativa como ocorre em pequenos animais.[14-17]

Com relação à perda ponderal, os estudos demonstram que é tão eficaz como outras dietas para perda de peso que sejam constituídas da mesma quantidade de calorias.[14,15] As metanálises são de difícil interpretação, pois há uma heterogeneidade importante de desenho de estudos, com a perda ponderal variando de 0,8 a 13% do peso corporal.[14-16]

Uma revisão sistemática que compreendeu 40 estudos demonstrou que havia um abandono muito variável (0 a 65%) nos estudos de jejum intermitente.[16] Isso mostra que, na prática, a adesão a longo prazo ao jejum intermitente não é fácil para todos indivíduos e, para muitos, não é uma estratégia sustentável. No entanto, 10 estudos demonstraram que haveria benefício em relação ao controle do apetite no jejum intermitente, independentemente da queda dos níveis circulantes de leptina.[16]

O jejum intermitente não é boa estratégia para pacientes com diabetes melito (DM) em uso de insulina, para pacientes com transtornos alimentares, crianças e adolescentes em fase de crescimento e gestantes.[14,15]

■ *Flexitariana*

De acordo com a restrição, podemos separar as dietas em: vegana (consumo de vegetais e restrição de alimentos de origem animal), ovolactovegetariana (livre ingestão de vegetais, laticínios e ovos), pescetariana (exclusão de carnes que não sejam frutos do mar), onívora (ingestão de alimentos de origem vegetal e animal, sem restrições) e flexitariana.[11,12]

A dieta flexitariana contempla um consumo variável e ocasional de carnes.[18] A ingestão é intermediária entre restrição completa de carnes e seu consumo diário. Trata-se de uma estratégia dietética que visa a questões de sustentabilidade

ambiental pelos efeitos indiretos da produção de carne, tais como uso de antibióticos, propagação de patógenos e efeito estufa.[18]Possíveis benefícios individuais também podem ser obtidos, pois, em alguns estudos, há a sugestão de que haja associação entre consumo de carnes processadas e aumento de doenças cardiovasculares e neoplasias.[19] Já a restrição ocasional de carnes não foi associada à redução de ingestão total de calorias diárias; portanto, não houve maior perda de peso apenas com essa medida. Ressalta-se ainda que há um risco de aumento de ingestão calórica na forma de carboidratos e gorduras ao se reduzir a ingestão de proteína animal. Portanto, como estratégia de perda de peso, a dieta flexitariana não é eficaz.[19]

■ *Mediterrânea*

A dieta mediterrânea se refere a um padrão alimentar comum a regiões produtoras de azeite do Mediterrâneo. Não há uma definição única para caracterizá-la, mas suas principais características são consumo elevado de azeite de oliva, frutas, *nuts*, vegetais e cereais; consumo moderado de peixe, aves e vinho tinto; e consumo baixo de laticínios, carne vermelha ou processada e doces.[20-22]

Em uma metanálise,[21] incluindo o grande estudo PREDIMED (*The PREvención con DIeta MEDiterránea*),[22] foi evidenciado que a dieta Mediterrânea reduz risco de acidente vascular cerebral (AVC) quando comparada à dieta de baixo teor gorduroso. Estudos observacionais mostram que essa dieta está correlacionada com a redução de mortalidade tanto de etiologia cardiovascular quanto global.[23] Além disso, trata-se de uma importante ferramenta no manejo do DM tipo 2 (DM2), pois, quando comparada a outras dietas controle (restrição de gordura, calorias irrestritas, restrição de carboidratos, alto teor de carboidratos e dieta habitual), mostra melhor controle glicêmico.[20,23]

Outros benefícios atribuídos à dieta Mediterrânea, em estudos observacionais, incluem incidência reduzida de doenças neurológicas, como Parkinson e Alzheimer, e também menor incidência de cânceres (colorretal, prostático, digestivos, orofaríngeos e de mama).[23,24]

O estudo mais importante sobre a dieta Mediterrânea, o citado PREDIMED, cometeu erros metodológicos importantes, e foi necessário que os autores publicassem uma retratação.[25] Na reanálise dos dados, no entanto, manteve-se o resultado de benefício cardiovascular, embora, obviamente, tal fato tenha elevado as dúvidas quanto à qualidade dos dados, inclusive porque o estudo foi realizado em regiões que já seguiam a dieta Mediterrânea de forma geral.[25]

■ *DASH*

A dieta DASH (*Dietary approach to stop hypertension*) é inicialmente concebida para pacientes hipertensos; no entanto, em virtude de sua simplicidade e recorrência na literatura médica, também é bastante empregada para perda de peso, contanto que seja hipocalórica. Consiste na ingestão maior de frutas, legumes, cereais integrais, sementes, laticínios desnatados e carnes magras. Recomenda-se reduzir o consumo de sal, café e bebidas alcoólicas.[26,27]

■ *Portfolio*

A dieta *Portfolio*, inicialmente descrita no começo dos anos 2000, não apresenta restrição específica de um macronutriente, mas preconiza o padrão dietético à base de vegetais. Os quatro principais componentes alimentares desta dieta são: 25 a 50 g de *nuts* (castanhas, nozes, amendoim), 35 a 50 g de proteína vegetal, 15 a 20 g de fibras solúveis e 1 a 3 g de fitosteróis.[28]O principal benefício atribuído a essa dieta seria a redução do risco cardiovascular por meio de redução significativa do LDL-colesterol que, em seu máximo efeito, poderia ser comparada ao uso de 20 mg de lovastatina.[29] No entanto, há carência de estudos que corroborem esse efeito.

Restrição de carboidrato | Low carb

A maioria dos estudos cita como dietas *low carb* aquelas com menos de 100 g de carboidrato (ou menos de 20% do valor calórico diário).[30,31] Havia uma hipótese, que foi reforçada após a publicação do estudo PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*),[32] de que as dietas *low carb* promoveriam menor mortalidade cardiovascular. De forma simplificada, o estudo PURE foi um estudo epidemiológico que analisou o padrão alimentar de 135.335 indivíduos provenientes de 18 países por um período médio de 7,4 anos. O estudo correlacionou maior ingestão de carboidratos com maior mortalidade geral.[32] No entanto, vários questionamentos podem ser feitos quanto à validade dessa conclusão. Apenas para ilustrar, indivíduos com maior ingestão de carboidratos podem ter pior condição socioeconômica e, logo, maior mortalidade. Além disso, o estudo não avaliou, de fato, as dietas *low carb*, pois a ingestão de carboidrato que não elevava a mortalidade era entre 40 e 50% da ingestão diária recomendada (IDR) (*i. e.*, exatamente o preconizado pela OMS), e apenas acima de 70%

das calorias na forma de carboidratos a mortalidade se elevava de forma significativa.[32] Há de se convir que uma dieta com mais de 70% de carboidratos é inadequada sob qualquer ótica.[12]

Essa questão foi relativamente mais esclarecida com a publicação de um novo estudo em 2018 que avaliou 15.428 adultos, mas com uma variação maior da proporção de ingestão de carboidratos.[33] O estudo demonstrou que haveria maior mortalidade em indivíduos com ingestão abaixo de 40% de carboidratos e acima de 70% (Figura 77.1).[33] Segundo os achados do estudo, a zona mais segura seria entre 50 e 55% da IDR na forma de carboidratos (exatamente o que recomenda a OMS).[33]

Detalharemos diferentes tipos de dieta *low carb* a seguir, mas todos os princípios aqui discutidos se aplicam a estas.

■ *Cetogênica*

A dieta cetogênica é uma modalidade mais radical de dieta *low carb* que entrou recentemente na moda. Consiste em uma versão radical da restrição de carboidratos, em geral com menos de 50 g de carboidratos/dia ou menos de 10% do valor calórico total.[31,34] Novamente, o benefício estaria atrelado ao desenvolvimento de cetose, e as ressalvas feitas são as mesmas que as comentadas no tópico de jejum intermitente.

Uma revisão de 13 ensaios clínicos randomizados comparando dietas cetogênicas *versus* dietas *low fat* demonstrou um pequeno benefício de perda de 0,9 kg a mais para as dietas cetogênicas. No entanto, ao se excluírem os estudos de pior qualidade metodológica, a diferença deixou de existir.[35] A taxa de abandono (*dropout*) foi muito elevada (13 a 84%) com a dieta cetogênica,[35] o que, novamente, ressalta como é difícil manter a longo prazo dietas muito restritas e específicas. Além disso, há muitos efeitos colaterais desagradáveis na dieta cetogênica, o que limita a adesão, tais como constipação intestinal (33%), halitose (30%), cãibras (28%), cefaleia, fraqueza, diarreia, entre outros.[12,35]

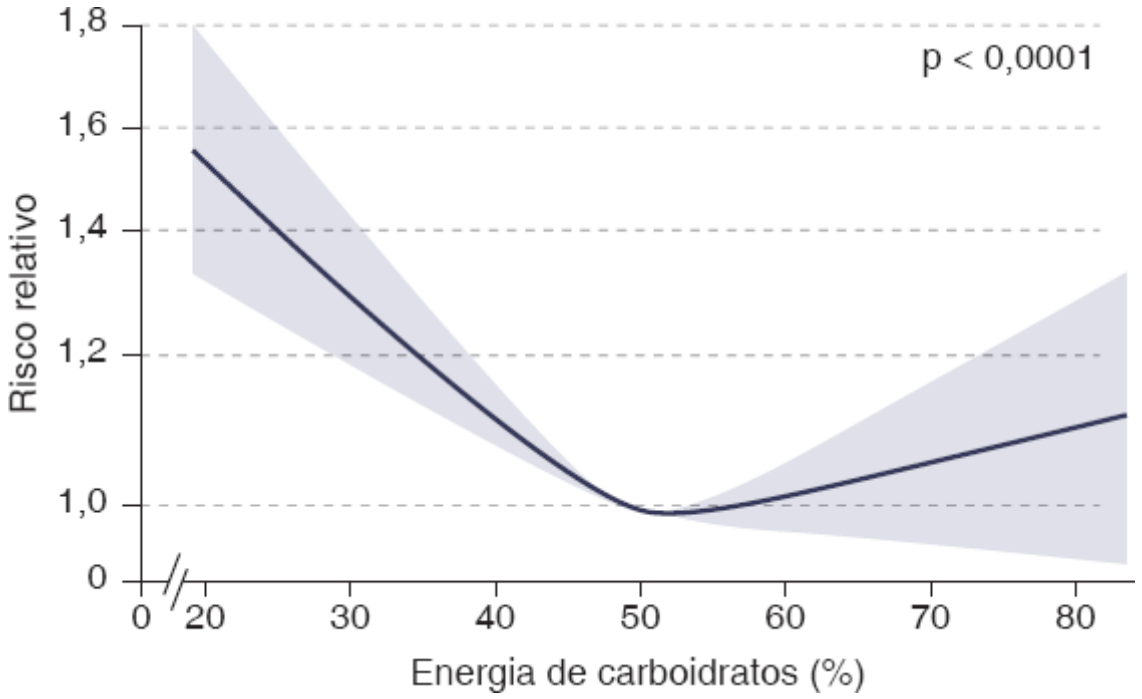


Figura 77.1 Relação entre mortalidade geral (em *odds ratio*) e proporção de carboidratos na dieta.

■ *Atkins*

Trata-se de um formato de dieta popularizado por algum tempo na sociedade com grande restrição de carboidratos, porém sem necessariamente restrição calórica expressa.[36,37] Divide-se em quatro fases e, para alguns indivíduos, esses formatos ritualísticos de dieta podem ser motivadores, uma vez que o paciente tem a sensação de ter subido um degrau ao passar para a próxima fase. No entanto, em especial nas primeiras duas fases, a dieta de Atkins leva a vários eventos adversos desagradáveis, como aumento de LDL-colesterol, hiperuricemia, cetose, constipação intestinal, cefaleia, insônia, fadiga, náuseas, sede, tonturas, entre outros. As fases propostas, a título de curiosidade, são:

- Fase de indução: duração de 14 dias com < 20 g/dia de carboidratos (saladas, verduras, queijos, oliva, abacate, sementes, nozes)

- Fase 2 da perda de peso: aumenta 5 g/dia de carboidratos a cada semana até alcançar o máximo de carboidratos ao dia que ainda promova perda de pelo menos 0,9 kg/semana
- Fase de pré-manutenção: 45 g/dia de carboidratos (manutenção ou pequena perda de peso)
- Fase de manutenção: aumenta 10 g/dia de carboidratos a cada semana, até um valor que interrompa a perda de peso e gere manutenção do peso perdido
- Voltar para o início se houver ganho de > 2,5 kg.[12,36,37]

É interessante a existência de um controle caso haja reganho de peso. No entanto, a mesma ressalva vale: é importante entender se esse estilo de dieta é sustentável para o indivíduo.

■ *South Beach*

É também uma dieta pobre em carboidratos e rica em proteínas, mas há maior preocupação em escolher fontes mais saudáveis de alimentos (preferência por carnes magras, azeite, nozes e castanhas, além de gorduras insaturadas), é menos restritiva e de mais fácil adesão.[37,38] É composta pelas seguintes fases:

- Fase 1: 15 dias com restrição de carboidratos
- Fase 2: reintrodução de carboidratos complexos como grãos integrais, frutas e vegetais
- Fase 3: aumento de carboidratos integrais, frutas e vegetais.

■ *Dukan*

Trata-se de uma dieta desenvolvida por um nutricionista francês, na qual o paciente se cadastra em um *site* na internet, paga uma taxa por semana e recebe seu cardápio dia a dia. Novamente, existe uma fase de ataque que dura de 3 a 7 dias, para perda rápida de peso; depois uma "fase de cruzeiro", que dura 4 meses, na qual se perde a maior parte do peso desejado; depois uma "fase de consolidação", que dura 6 meses e pretende manter o peso; por fim, a "fase de estabilização", com duração indeterminada, que visa apenas estar sempre alerta para evitar reganho de peso. Baseia-se em uma dieta mais proteica e com menor teor de carboidratos, mas com maior critério na escolha de proteínas mais saudáveis e com menor teor de gordura saturada, assemelhando-se nesse aspecto à dieta de South Beach. Não restringe a quantidade de calorias, mas sim o tipo de alimento. Não é de tão fácil aplicação, afinal o cardápio é fixo e o paciente deve cozinhar os produtos indicados.[37]

Restrição de gorduras | *Low fat*

Dietas com restrição de gordura, popularmente conhecidas como *low fat*, consistem em uma redução da gordura a 30% ou menos das calorias totais diárias e aumento proporcional dos carboidratos. Por exemplo, em uma dieta de 1.500 calorias por dia, haveria consumo de 45 g ou menos de gordura. O maior exemplo desse padrão de dieta é a Ornish.[39]

A dieta Ornish é um tipo mais restritivo de *low fat* que preconiza o consumo de apenas 10% das calorias totais diárias com o macronutriente gordura. Por consequência da redução em gorduras, há aumento no percentual de carboidratos, que são preferencialmente complexos.[11,39]Em alguns estudos de baixa qualidade, esse programa dietético está associado a benefícios como redução da progressão de doenças coronarianas, DM e hipertensão arterial sistêmica. Há metanálises antigas que apoiariam discreto benefício em perda de gordura corporal, quando comparadas a dietas isocalóricas *low carb*. Contudo, o efeito é discreto e heterogêneo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A própria existência de uma grande quantidade de tipos de dietas talvez apoie o fato de que não há atualmente uma dieta ideal e superior. Na realidade, muito pelo contrário, todas as evidências corroboram o fato de que o mais importante para a perda de peso é a restrição calórica, independentemente da composição da dieta. Os resultados de estudos que comparam diferentes tipos de dietas são tão semelhantes, que levaram até o *JAMA* a publicar um artigo em 2013 com o título *A call for an end to the diet debates* ("Um apelo para o fim dos debates sobre dietas").[40] Desde então, novas dietas "da moda" surgiram; contudo, ainda é verdade que nenhuma dieta provou-se inequivocamente superior em nenhum *trial* clínico. O importante é conscientizar o paciente sobre a relevância da restrição calórica e sobre a qualidade dos alimentos. Há pessoas que podem conviver bem com alguns tipos específicos de dieta, e sempre é válido tentar. Entretanto, o enfoque sempre deve ser dirigido à restrição calórica sustentável a longo prazo.

Resumo

Embora isoladamente o efeito da dieta sobre a perda de peso seja limitado, sua prescrição de forma individualizada e associada a outras medidas, como a atividade física, é essencial para o controle do peso. Atualmente, há vários tipos de dietas disponíveis divididas em três grandes grupos: macronutrientes moderados (jejum intermitente, mediterrânea, DASH), *low carb* (cetogênica, Atkins) e *low fat* (Ornish). No entanto, nenhum ensaio clínico tem demonstrado superioridade de um tipo sobre o outro em relação à perda de peso, sendo muito mais importante a restrição calórica diária prescrita do que a proporção entre os diferentes macronutrientes ou os tipos de alimentos utilizados. Também é fundamental para o sucesso da dieta a adesão do paciente, de modo que o contexto sociocultural e as preferências individuais devem ser considerados. Da mesma forma, deve-se dar preferência a dietas com maior probabilidade de manutenção a longo prazo, devendo-se lembrar que dietas muito restritivas, como a cetogênica, costumam perder adesão com o tempo. Por fim, embora nenhuma diferença sobre o peso tenha sido demonstrada até hoje, alguns tipos de dieta, como a mediterrânea e a *low carb*, parecem ter um benefício sobre a mortalidade cardiovascular e o controle da glicemia em pacientes com diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Vigitel. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf; 2018.
2. Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369:145-54.
3. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH et al. Management of obesity. Lancet. 2016; 387:1947-56.
4. de Souza RJ, Bray GA, Carey VJ et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. Am J Clin Nutr. 2012; 95:614-25.
5. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 319:667-79.
6. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011; 155:434-47.
7. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. Annu Rev Nutr. 2001; 21:323-41.
8. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. J Am Diet Assoc. 2005; 105:775-89.
9. Henry CJ. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. Public Health Nutr. 2005; 87:1133-52.
10. Mann J, Cummings JH, Englyst HN et al. FAO/WHO Scientific Update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. European Journal of Clinical Nutrition. 2007; 61(Suppl 1):s132-s137.
11. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for weight loss and heart disease risk reduction. JAMA. 2005; 293: 43.
12. Guia alimentar para a população brasileira/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2. ed., 1. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
13. Department of Health, National Health Service, Choosing a Better Diet: a food and health act ion plan. Disponível em: www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4105709.pdf.
14. Johnstone A. Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? Int J Obes (Lond). 2015; 39:727-33.
15. De Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. N Engl J Med. 2019; 381:2541-51.
16. Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. Mol Cell Endocrinol. 2015 Dec 15; 418:153-72.
17. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. Nutr Rev. 2015; 73:661-74.
18. Derbyshire EJ. Flexitarian diets and health: a review of the evidence-based literature. Front Nutr. 2017 Jan 6; 3:55.
19. Forestell CA. Flexitarian diet and weight control: healthy or risky eating behavior? Front Nutrition. 2018 [Epub ahead of print].
20. Dernini S, Berry EM. Mediterranean diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern. Front Nutr. 2015; 2:15.
21. Huo R, Du T, Xu Y et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2015; 69:1200.
22. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D et al. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 106; 4(8):666-76.
23. Davis C, Bryan J, Hodgson J et al. Definition of the mediterranean diet; a literature review. Nutrients. 2015; 7:9139-53.
24. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Cancer 2014; 135:1884.

25. The Editors of The Lancet Diabetes & Endocrinology. Retraction and republication – Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:334.
26. Soltani S, Shirani F, Chitsazi MJ et al. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Obes Rev. 2016; 17:442-54.
27. Siervo M, Lara J, Chowdhury S et al. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2015; 113:1-15.
28. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA et al. Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. Prog Cardiovasc Dis. 2018; 61:43-53.
29. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. JAMA. 2003; 290:502-10.
30. Seid H, Rosenbaum M. Low carbohydrate and low-fat diets: What we don't know and why we should know it. Nutrients. 2019 Nov 12; 11(11):2749.
31. Kelly T, Unwin D, Finucane F. Low-carbohydrate diets in the management of obesity and type 2 diabetes: A review from clinicians using the approach in practice. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17:2557.
32. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2017; 390:2050-62.
33. Estruch R, Ros, E, Salas-Salvadó J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med. 2018; 378:e34.
34. Leung B, Lauche R, Leach M et al. Special diets in modern America: Analysis of the 2012 National Health Interview Survey data. Nutr Health. 2017; 24:11-8.
35. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL et al. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. llow-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr 2013; 110:1178-87.
36. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? Lancet. 2004; 364:897-9.
37. Anton SD, Hida A, Heekin K et al. Effects of popular diets without specific calorie targets on weight loss outcomes: Systematic review of findings from clinical trials. Nutrients. 2017; 9:822.
38. Baron M. The South Beach Diet. Health Care Food Nutr Focus. 2004; 21:10, 11.
39. Horrigan BJ. Ornish and Pritikin programs approved by CMS. Explore: The Journal of Science and Healing (NY). 2010; 6:346-8.
40. Pagoto SL, Appelhans BM. A call for an end to the diet debates. JAMA. 2013; 310:687.

78

Suplementação Alimentar | Conceitos Fundamentais para o Dia a Dia do Consultório

Roberto Zagury

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tornou-se conhecimento obrigatório o tema "suplementação alimentar" no dia a dia do endocrinologista. Trata-se de uma demanda, cada vez mais frequente, dos pacientes. Sendo assim, é importante ser capaz de orientá-los minimamente. Evitar a postura de negação com relação aos suplementos alimentares (SA) ajuda na prevenção do uso indevido de anabolizantes e "pílulas milagrosas". Por outro lado, isto não autoriza uma postura permissiva, atendendo indiscriminadamente os anseios estéticos dos pacientes. Desta forma, deve-se abordar a suplementação alimentar criteriosamente, buscando sempre a fundamentação científica.

Neste capítulo, apresenta-se uma abordagem do tema de forma prática, visando ao cotidiano de quem atende pacientes.

SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR COM BASE EM EVIDÊNCIAS

O número de SA à disposição para aquisição sem prescrição médica é impressionante. Tal fato não é surpreendente visto que se trata de uma indústria altamente lucrativa e, por isso, toda "enfeitada" por armadilhas de *marketing*.[1] Como escolher, então, dentre tantas opções? O que funciona e o que não funciona? Mais importante ainda, o que pode ser considerado seguro para os pacientes?

Sugere-se seguir sempre as orientações das entidades mais confiáveis e competentes nesta área no mundo, todas com posicionamentos específicos sobre os SA: o ACSM (American College of Sports Medicine),[2] o AIS (Australian Institute of Sports),[3] a ISSN (International Society of Sports Nutrition)[4] e o IOC (International Olympic Committee).[5] Além disso, há um documento de alta relevância no âmbito nacional publicado conjuntamente por Comitê Olímpico Brasileiro (COB), Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte (SBMEE), Conselho Federal de Medicina (CFM) e Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem (ABCD), o qual também se recomenda como fonte de consulta.[6]

Milhões de pessoas em todo o mundo, incluindo atletas, procuram suplementos como uma maneira de aumentar seu desempenho esportivo. No entanto, conforme ressaltado pelo AIS,[3]nenhum suplemento é 100% seguro para o atleta, e a maioria deles é ineficaz. Além disso, como a indústria de suplementos é pouco regulamentada, a lista de ingredientes nem sempre corresponde ao conteúdo do produto. Isso torna difícil para qualquer atleta saber exatamente o que está ingerindo. Não é incomum que substâncias proibidas sejam adicionadas deliberadamente durante o processo de fabricação ou acidentalmente por contaminação. Por esse motivo, o uso de suplementos está entre as principais causas de violação das regras antidopagem.[3]

É, portanto, fundamental que os pacientes sejam devidamente orientados sobre riscos e benefícios dos SA e que não consumam qualquer um deles antes de consultar o médico. Deve ser realizada também uma criteriosa avaliação individualizada e, caso decida-se pelo uso de SA, deve-se escolher o produto que mais se adéque às necessidades do paciente e à modalidade de atividade física que ele pratica. É também essencial a escolha dos suplementos mais bem "ranqueados" pelas principais entidades da área, mostrados no Quadro 78.1.

Creatina monoidratada

A creatina monoidratada (CrM) é um dos SA mais utilizados no mundo, com uso obviamente não mais restrito ao ambiente das competições esportivas e eventualmente com introdução tão precoce quanto aos 11 anos de idade.[7] Em 1999, estimou-se que nos EUA foram consumidos cerca de 2,5 milhões de kg de CrM.[8] Em um grupo de estudantes do ensino médio usuários de SA, com idade entre 14 e 18 anos, Smith e Dahm.[9] constataram que 74% relataram ter seus amigos como fonte de informação sobre esses suplementos; 55% não sabiam informar a dose que utilizavam e 23% usavam dosagens acima das recomendadas. Por outro lado, a CrM é um dos SA mais bem estudados, havendo metanálises que asseguram sua segurança e eficácia,[10-17]assim como diretrizes específicas estabelecidas.[18]

Quadro 78.1 Lista de suplementos alimentares e sua "classificação" pelas principais sociedades da área.

Entidade	Classificação e descrição da categoria	Subclassificação (*quando houver*)	Lista de suplementos enquadrados nesta categoria
ACSM	Suplementos com base em evidências no esporte	Alimentos esportivos	Barrinhas, bebidas esportivas, gel, suplementos proteicos e refeições líquidas
		Suplementos médicos	Ferro, cálcio, vitamina D, ômega-3 e multivitamínicos
		Suplementos específicos para melhora de desempenho	Creatina, cafeína, bicarbonato de sódio, beta-alanina, nitrato
AIS	Grupo A As evidências científicas dão suporte a seu uso em situações específicas e de acordo com os protocolos estudados	Alimentos esportivos	Barrinhas, bebidas esportivas, gel, suplementos proteicos e refeições líquidas
		Suplementos médicos	Ferro, cálcio, vitamina D, probióticos e multivitamínicos
		Suplementos para melhora de desempenho	Cafeína, beta-alanina, bicarbonato de sódio, nitrato, suco de beterraba, creatina, glicerol
ISSN	Categoria I Evidências fortes que dão suporte a sua eficácia e segurança	Suplementos para ganho de massa muscular	HMB, creatina monoidratada, *whey protein*, aminoácidos essenciais
		Suplementos para melhora de desempenho	Beta-alanina, cafeína, carboidratos, creatina monoidratada, bicarbonato de sódio, fosfato de sódio, água, bebidas esportivas

ACSM: American College of Sports Medicine; AIS: Australian Institute of Sports; ISSN: International Society of Sports Nutrition. Adaptado de American College of Sports Medicine Joint Position Statement, 2016;[2] Kerksick et al., 2018;[4] Maughan et al., 2018.[5]

A CrM é um composto nitrogenado não proteico e não essencial, com produção endógena nos tecidos hepático e pancreático, a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina.[19] As principais fontes alimentares são a carne bovina, o salmão e o atum. Sua suplementação faz sentido uma vez que, para se ofertarem quantidades ergogênicas (capazes de melhorar o desempenho esportivo), seria necessário consumir entre 2 e 3 kg de carne por dia.

Após sua captação pela célula muscular via transportador sódio-dependente, a CrM desempenha três funções:

- Participa do principal sistema de ressíntese de ATP a curto prazo, evitando variações abruptas nos níveis de ATP durante o exercício de alta intensidade (*papel primordial*)
- Atua na prevenção da acidose intracelular induzida pelo exercício (via consumo de H^+)
- Auxilia no transporte da energia, do local de sua produção (a mitocôndria) até o sítio de sua utilização (a miofibrila), reequilibrando a relação ATP/ADP nessas duas organelas).[20]

Nesse sentido, sua suplementação é justificada em esportes caracterizados por pequenos "*bouts*" de alta intensidade e curta duração (menos de 30 segundos por estímulo). Em outras palavras, seu uso seria mais bem indicado em modalidades alimentadas eminentemente pelo sistema bioenergético ATP-PCr (sistema da fosfocreatina). São atividades anaeróbicas por excelência, tais como: musculação, esportes de combate, atividades do tipo *stop and go* e exercícios com modulação de intensidade (entrada abrupta em alta intensidade – *sprints* finais, por exemplo) (Quadro 78.2).[18]

Com a suplementação de CrM, espera-se um ganho de força e potência entre 5 e 15% e, como consequência disso, um aumento de 1 a 2,5 kg na massa magra em relação ao placebo.[14-17] Do ponto de vista da segurança, pode-se afirmar que há razoável respaldo científico.[21-24] Há estudos com até 5,6 anos de acompanhamento,[23] bem como uma metanálise brasileira,[24] que confirmam que o consumo da CrM é seguro para os rins. O que ocorre é um aumento reversível de aproximadamente 30% nos níveis séricos de creatinina, uma vez que a CrM é catabolizada nessa substância. No entanto, não acontece perda de função renal, visto que, paralelamente, há uma elevação de mesma monta na creatininúria, o que gera, por fim, uma taxa de filtração glomerular (TFG) inalterada.[25] Vale a pena ressaltar também que, quando se usam ensaios mais antigos, a creatinina sérica pode apresentar reatividade cruzada com a CrM. O único efeito adverso consistentemente relatado na literatura é o ganho de peso, resultante de aumento de massa magra e edema celular.[4,5]

■ *Prescrição*

De acordo com a diretriz da ISSN,[18] há duas opções para se realizar a fase de carregamento da suplementação: 0,3 g/kg/dia, dividido em 4 vezes/dia, durante 5 a 7 dias (dose de acordo com o peso corporal); ou 5 g, 4 vezes/dia, durante 5 a 7 dias (dose fixa). Após este período inicial, avança-se para uma fase de manutenção na qual se oferta uma dose mais baixa e constante de CrM (3 a 5 g/dia). Indivíduos muito grandes podem necessitar de doses de manutenção mais elevadas (5 a 10 g/dia). A ingestão associada com carboidratos, associados ou não a proteínas, pode aumentar a retenção muscular da CrM.[18] Há relatos de que o consumo concomitante com cafeína pode neutralizar o efeito ergogênico da CrM[26] e, por outro lado, o consumo pós-treino relaciona-se com discreta elevação no conteúdo muscular de creatina.[27]

Recomenda-se dar preferência à apresentação em pó, devido aos potenciais efeitos colaterais gastrintestinais da apresentação em cápsulas,[21] apesar do escasso respaldo científico sobre o tema. Em comparação à formulação líquida, o pó apresenta maior "tempo de prateleira" (maior durabilidade).[28] Por fim, vale lembrar que, apesar de haver cerca de 17 tipos diferentes de creatina à disposição no mercado, recomenda-se sempre a CrM, por ser esta a mais estudada de todas, a mais barata e por não haver benefício concreto dos outros sais em relação a ela.[18,28,29]

Quadro 78.2 Exemplos de modalidades nas quais há benefício no uso da creatina.

- Musculação
- Futebol
- Basquetebol
- Voleibol
- Tênis
- Corrida (60 a 200 m)
- Natação (50 m)
- Atletismo
- Remo, canoagem, *stand up paddle*
- Esportes de combate (judô, jiu-jítsu, MMA, *muay thai* etc.)

MMA: artes marciais mistas. Adaptado de Kreider et al., 2017.[18]

Cafeína anidra

A cafeína, ou 1,3,7-trimetilxantina, é um estimulante psicoativo de ocorrência natural, considerado o mais consumido no mundo. Presente em bebidas como café, chás, mate, refrigerantes e energéticos, faz parte da dieta de cerca de 90% da população mundial em quantidades variando de 70 a 400 mg/dia.[30] Neste capítulo será abordada apenas a cafeína anidra – o SA – pelo fato de exercer um efeito ergogênico mais pronunciado.[30] Com efeito no desempenho estimado em +3,2%,[31] seu uso estaria melhor indicado em atividades de *endurance* (resistência), ou seja, modalidades como corrida de rua, bicicleta, natação e triátlon, nas quais o sistema bioenergético primordial de fornecimento de ATP é a respiração mitocondrial (exercício aeróbico). Quanto maior a duração da prática esportiva, maior a participação dessa via aeróbica e, com isso, mais sentido faz o uso da cafeína. Entre as vantagens da cafeína, destacam-se: seu ser uso permitido pela WADA (World Anti-doping Agency),[32] ter baixo custo e apresentar grande disponibilidade.

Após sua absorção, a cafeína é metabolizada no fígado, via CYP1A2, em teofilina (84%), teobromina (12%) e paraxantina (4%). Tais subprodutos ainda retêm efeito biológico, mas subsequentemente são convertidos a metabólitos inativos.[33] Quanto maior a eficiência desta isoforma do citocromo P450, menor é a meia-vida ($T_{1/2}$) dos compostos ativos e, com isso, menor seu efeito ergogênico, existindo metabolizadores rápidos e lentos. Alguns polimorfismos conhecidos guardam relação com este fenômeno (genótipos AA e AC → maior efeito no desempenho).[34] A $T_{1/2}$ pode variar de 2,5 até 10 horas, sendo sugerido seu uso até 6 a 10 horas de distância do horário desejado para o sono do paciente. Sabe-se também que o estrogênio atua competindo com a cafeína pelo CYP1A2. Assim, é possível que as mulheres beneficiem-se mais da suplementação com cafeína.

Entre os mecanismos de ação capazes de explicar os benefícios ergogênicos da cafeína, podem-se citar:

- Antagonismo ao receptor de adenosina no sistema nervoso central (SNC) e, com isso, uma modulação na percepção subjetiva de dor, esforço e fadiga
- Estímulo ao sistema nervoso simpático
- Efeito poupador de glicogênio
- Aumento da secreção de cortisol, catecolaminas e betaendorfina
- Estímulo à lipólise (*shift* para consumo de substrato energético lipídico).[35]

■ *Prescrição*

A dose considerada segura e efetiva situa-se entre 3 e 6 mg/kg. A cafeína deve ser tomada, se possível, de 30 a 60 minutos pré-treino ou pré-prova. Existe evidência de aumento de desempenho, quando a cafeína é tomada em duas doses: uma pré-treino e outra (a menor parte) durante a prova.[31] Deve-se dar preferência, como já dito, para as atividades aeróbicas, mas há possibilidade de benefício também em exercício de alta intensidade e de menor duração.[30] Em uma revisão sistemática que incluiu 9 estudos que testaram o uso da cafeína em esportes de combate, resultado positivo foi observado em 6 estudos (66,7%), e nenhum benefício nos demais.[36]

Com relação à segurança do uso da cafeína, percebe-se que há uma série de mitos, assim como com a CrM, porém, neste caso, a maioria relacionada ao aspecto cardiovascular. É claro que se deve seguir sempre a máxima de não prescrever nenhum SA para pessoas com doenças preexistentes, em especial cardiovasculares. No entanto, há uma razoável quantidade de estudos sobre o consumo crônico de café e aspectos relacionados com a segurança cardiovascular. O Quadro 78.3 apresenta algumas percepções equivocadas relacionadas com a cafeína.

Nitrato inorgânico

A suplementação com nitrato inorgânico (NI) é realizada indiretamente, por meio de uso do suco de beterraba (rico em NI) ou do consumo, pelo praticante, de extrato de beterraba. A ideia é aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) na fibra muscular, uma vez que a microbiota da cavidade oral é capaz de reduzir nitrato em nitrito. Este último, por sua vez, quando entra na circulação sanguínea é convertido em NO.[45] Esta via passa a ter importância maior em situações de hipoxia ou em esportes praticados em moderada a alta intensidade.

■ *Qual o benefício de aumentar a oferta de NO ao músculo em atividade?*

Do ponto de vista racional, o NO:

- Aumenta o fluxo sanguíneo muscular
- Estimula a biogênese mitocondrial
- Participa da homeostase da glicose e do cálcio
- Pode melhorar a contratilidade muscular.[46]

De fato, já se relatou benefício modesto em provas do tipo *time trial* (em torno de 3%), assim como um aumento do tempo até a exaustão (*time to exhaustion*) em 16%.[46,47] O principal mecanismo proposto seria uma redução no custo energético do exercício em relação ao ATP e ao O_2.[48] Em outras palavras: há diminuição do volume máximo de oxigênio ($V_O2_{máx}$) durante estímulos submáximos.

Diante do exposto pode-se dizer que seu benefício ergogênico primário ocorre sobretudo em exercícios aeróbicos com duração entre 5 e 30 minutos, nos quais há recrutamento de fibras IIa, como corrida, natação, ciclismo e canoagem.[49-51]

■ *Prescrição*

Deve-se ofertar entre 5 e 7 mmol de NI de forma isolada (cerca de 2,5 horas pré-prova) ou, de maneira mais crônica, 4 a 8 dias antes do evento. Cada 6,4 mg de extrato de beterraba contém 0,1 mmol. Ou seja, são necessários de 320 a 448 mg de beterraba para se atingir a dose ergogênica de 5 a 7 mmol de NI.[30,46] De forma prática, recomenda-se o consumo de um suco de beterraba feito com 1 ou 2 beterrabas (150 a 300 g de beterraba) batida(s) em 400 mℓ de água (ou suco de laranja) 3 horas antes do evento esportivo. Existem suplementos com o extrato de beterraba já pronto para consumo, sob a forma de *shots* (de maneira geral, 1 *shot* de 70 mℓ contém 400 mg de NI), ou em cápsulas (composição variável, mas, de maneira geral, cada cápsula contém 500 mg de extrato de beterraba).[52] Recomenda-se sempre a leitura criteriosa dos rótulos, uma vez que é comum que, em sua composição haja, além do extrato de beterraba, outros ingredientes como a taurina.

Quadro 78.3 Percepções equivocadas relacionadas com a segurança do consumo de cafeína.

Percepções equivocadas	Referências que refutam tal fato	Nível de evidência
A cafeína não aumenta o risco de desidratação	37, 38, 39 e 40	B
A cafeína não eleva o risco cardiovascular	41, 42, 43 e 44	C

Do ponto de vista de segurança, os efeitos colaterais mais frequentes são a *beeturia* (urina tingida de vermelho) e a coloração avermelhada das fezes. Os pacientes devem ser informados de que esses achados não têm significância clínica.[53]

Beta-alanina

A beta-alanina (BA), um dos componentes dos aminoácidos histidina e carnosina, é produzida pelo fígado e funciona como um SA tamponante.[54] Ou seja, seu benefício ocorre pela sua capacidade de retardar a acidose intramuscular, um dos eventos fisiológicos responsáveis pela fadiga que leva o atleta a parar uma determinada atividade antes do planejado.[55] Suplementar um praticante com BA leva ao aumento nos estoques de carnosina, substância que funciona como uma das primeiras defesas do músculo esquelético contra o aumento na concentração de íons H^+ decorrente do exercício de alta intensidade.[55] Seu benefício, portanto, ocorrerá em modalidades cuja via de fornecimento energético primordial é a glicólise anaeróbica/sistema anaeróbico aláctico. Atividades cujo fator limitante principal é justamente a acidose. São, em geral, modalidades de alta intensidade, de caráter intermitente e com duração entre 1 e 4 minutos. Em alguns trabalhos, menciona-se o benefício em atividades de 30 segundos até 10 minutos.[56-58] De maneira geral, pode-se afirmar que a BA não produz ganho de força muscular, mas pode, sim, aumentar o volume de treinamento e melhora a *endurance* anaeróbica. Exemplos: esportes de combate, *crossfit*, exercícios militares, remo, treinos de musculação com característica mais metabólica (circuitos e/ou séries com número mais elevado de repetições).

Após o consumo da BA e subsequente absorção pelo sistema digestório, a BA sofre um transporte ativo para dentro do miócito esquelético por meio de dois transportadores específicos: TauT e PAT1. Depois disso, já dentro da célula muscular, é combinada à L-histidina, via enzima carnosina sintase, para, então, formar a carnosina muscular, grande

responsável final pelo efeito ergolírico da suplementação com BA. A carnosina pode também sofrer ação da enzima carnosinase e ser metabolizada/degradada de volta à L-histidina e à BA.[59] Vale lembrar que existem fontes dietéticas de BA, porém, a exemplo da creatina, para se alcançar pela dieta a quantidade mínima para fins de melhora de desempenho seria necessário um consumo diário e regular de quantidades muito altas de carne vermelha e frango.

■ *Prescrição*

A BA deve ser consumida na dose de 4 a 6 g/dia. O ideal é que este total seja dividido em 4 ou mais tomadas distribuídas ao longo do dia, uma vez que essa estratégia reduz a ocorrência de parestesia.[56-58] Uma outra forma de minimizar esse desconforto é dar preferência à formulação de liberação estendida. No entanto, tal apresentação não é facilmente encontrada no nosso país e a sua solubilidade e palatabilidade não são boas. Vale lembrar que, por ser um SA "de acúmulo", seu efeito não ocorre imediatamente após a primeira dose. São necessárias ao menos 4 semanas para que a sua função tamponante possa iniciar. De fato, se a suplementação com BA tiver início muito perto do evento-chave, seu efeito não ocorrerá. Períodos maiores (p. ex., 10 semanas) são recomendados por algumas entidades (p. ex., o IOC).[5]

Bicarbonato de sódio

O bicarbonato de sódio (BS) ou $NaHCo_3$, a exemplo da BA, deve ser entendido como um suplemento tamponante. Ou seja, seu benefício se deve a sua capacidade de tamponar íons H^+e reduzir a acidose muscular, responsável pelo processo de fadiga que, muitas vezes, acarreta interrupção do exercício de alta intensidade. Desta forma, seu uso faz sentido em modalidades nas quais a glicólise anaeróbica funcione como o sistema principal de fornecimento de energia.[4,5]

A grande diferença entre os dois SA é que a BA (via carnosina) atua como tampão intracelular, e o BS age eminentemente no meio extracelular. Quando estamos em repouso, o pH médiodo meio na fibra muscular é de 7,1. Por outro lado, no momento da fadiga, esse valor diminui para aproximadamente 6,5. Com a suplementação de BS, é possível enriquecer o meio extracelular com bicarbonato (HCO_3^-) e, assim, aumentar a capacidade de tamponamento dos íons H^+ produzidos dentro da fibra muscular durante atividades de alta intensidade.[4,5]

Uma das grandes vantagens do BS é sua ampla disponibilidade e seu baixo custo. Por outro lado, desconforto gastrintestinal é frequente e pode limitar a ingestão desse AS.[4,5]

■ *Prescrição*

A dose sugerida é de 500 mg/kg/dia, ou em tomada única (ingestão aguda) pré-prova, ou de forma mais crônica, dividindo-se este total em 4 ou 5 tomadas ao longo do dia. Quando se opta pelo consumo regular, pode-se iniciar a suplementação 5 a 7 dias antes do evento. Com essa estratégia, consegue-se uma elevação mais duradoura nos níveis de HCO_3^-.[60-64]

Whey protein

O *whey protein* (WP) é um subproduto líquido, rico em proteínas, oriundo do processo de produção do queijo a partir do soro do leite.[65-67] Sua composição consiste de:

- 45 a 57% de betalactoglobulina
- 15 a 25% de alfalactalbumina
- 10 a 15% de imunoglobulinas
- 10 a 15% de glicomacropeptídeos
- 1% de lactoferrina
- < 1% de lactoperoxidase.

Do ponto de vista comercial, existem três tipos principais de WP, discriminados no Quadro 78.4.

O uso do WP pode ser considerado em situações nas quais a cota proteica desejada pelo praticante de exercício não possa ser atendida pela alimentação. Deve-se sempre seguir o princípio conhecido como *food first*, ficando o uso de SA reservado aos casos de falha da dieta.[4,5,67,68] No Quadro 78.5 encontra-se a quantidade de proteína que deve ser ofertada de acordo com o volume e a intensidade de treinamento, e a modalidade esportiva praticada.[4,5,67,68]

Quadro 78.4 Tipos de *whey protein* comercialmente disponíveis.

Tipo	Concentração proteica (%)	Conteúdo de lactose, lipídios e minerais
Concentrado	25 a 90	Maior percentual de carboidratos (incluindo a lactose) e lipídios A quantidade desses macronutrientes se reduz proporcionalmente à medida que a concentração proteica aumenta
Isolado	90 a 95	Pequena, mínima ou nenhuma quantidade
Hidrolisado	Variável	Variável

Adaptado de Marshall, 2004.[67]

Quadro 78.5 Quantidade proteica a ser ofertada de acordo com o volume e a intensidade de treinamento, e a modalidade esportiva praticada.

Situação	Cota proteica recomendada (g/kg/dia)
Indivíduos sedentários	0,8 a 1
Exercício resistido – fase inicial de treinamento	1,5 a 1,7
Exercício resistido – fase de manutenção do treinamento	1 a 1,2
Exercício de *endurance* – intensidade moderada	1,2 a 1,4
Exercício de *endurance* – intensidade elevada	1,6
Esportes de força ou explosão	1,4 a 1,7
Levantamento de peso	1,3 a 2
Praticante do sexo feminino	Necessidades 15% menores

Adaptado de Kerksick et al., 2018;[4] Maughan et al., 2018;[5] Marshall, 2004;[67] Stark et al., 2012.[68]

Além de dar suporte à prática esportiva, atendendo às demandas que são criadas, o WP apresenta uma característica bastante interessante do ponto de vista de composição corporal. Trata-se de uma fonte proteica de alta qualidade, com elevada biodisponibilidade e ótimo escore de digestibilidade dos aminoácidos.[65,68] Ademais, ele é capaz de estimular de forma muito eficiente a síntese proteica muscular, mais intensamente do que a proteína da soja e a caseína.[67-69] Cerca de 3 g de leucina por porção de WP tomada estimulam a via da mTOR, principal via anabolizante intracelular.[70] Por outro lado, há um certo limite na capacidade do estímulo da síntese proteica induzida pelo consumo de WP. Tal "teto" encontra-se perto de 25 g de WP por tomada.[71,72]

■ Whey protein *induz ganho de massa magra?*

Em combinação com o exercício de musculação, o uso de WP possibilita, sim, ganho de massa magra.[67,68,73] Um elegante estudo randomizado com 63 indivíduos destreinados que consumiram 22 g de WP, 22 g de proteína de soja ou um suplemento à base de carboidratos.[73]Após um período de 9 meses de um programa de treinamento resistido para corpo inteiro sob supervisão, o grupo que recebeu WP obteve maior ganho de massa magra, sendo a avaliação da composição corporal realizada pela absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA).[73]

Por fim, é importante ressaltar que o padrão de oferta de WP ao longo do dia influencia o resultado obtido. Administrar a dose proteica total dividida em 3 tomadas ao longo do dia produz um resultado mais expressivo do que o

observado quando se toma a dose total do dia de uma única vez ou em 8 tomadas.[74]

Resumo

Para uma correta prescrição de suplementos alimentares (SA), é necessário que o médico tenha conhecimento de seus mecanismos básicos de ação, suas indicações, seus benefícios e eventuais malefícios. Contudo, ele deve inicialmente avaliar se realmente existe indicação para uso de SA. Se for o caso, deve-se escolher o produto que mais se adéque às necessidades do paciente e às modalidades de atividade física que ele pratica. É também fundamental que se escolham os suplementos mais bem "ranqueados" pelas principais entidades da área. Recomenda-se também cautela no momento da decisão de prescrever ou não um SA, uma vez que, quase sempre, não se está diante de atletas, e sim de "amadores ambiciosos", praticantes para os quais os ganhos ergogênicos (em torno de 3%) podem não representar real benefício. Usar o encontro médico (e os SA) como ferramenta de combate ao uso indevido de esteroides anabolizantes também é sempre sensato. A orientação do médico tem um poder que, muitas vezes, se subestima.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia-Cazarin ML, Wambogo EA, Regan KS et al. Dietary supplement research portfolio at the NIH, 2009-2011. J Nutr. 2014; 144:414-8.
2. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and athletic performance. Med Sci Sports Exerc. 2016; 48:543-68.
3. Australian Institute of Sports. Benefits and risks of using supplements and sports foods. Disponível em: https://ais.gov.au/nutrition/supplements. Acesso em: 24/12/2019.
4. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD et al. ISSN Exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. J Int Soc Sports Med. 2018; 15:38.
5. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. Br J Sports Med. 2018; 52:439-55.
6. Conselho Federal de Medicina. Medicamentos e suplementos nos exercícios e esportes: dopagem e antidopagem, orientações de uso, riscos à saúde, responsabilidade profissional. Disponível em: www.cbc.esp.br/img/governanca/medicina_esporte.pdf. Acesso em: 25/02/2020.
7. Maughan RJ, Depiesse F, Geyer H. The use of dietary supplements by athletes. J Sports Sci. 2007; 25:S103-13.
8. Terjung RL, Clarkson P, Eichner R et al. The physiological and health effects of creatine supplementation. Med Sci Sports Exerc. 2000; 32:706-17.
9. Smith J, Dahm DL. Creatine use among a select population of high school athletes. Mayo Clin Proc. 2000; 75:1257-63.
10. Lanhers C, Pereira B, Naughton G et al. Creatine supplementation and lower limb strength performance: a systematic reviews and meta-analyses. Sports Med. 2015; 45:1285-94.
11. Lanhers C, Pereira B, Naughton G et al. Creatine supplementation and upper limb strength performance: a systematic reviews and meta-analyses. Sports Med. 2017; 47:163-73.
12. Devries MC, Phillips SM. Creatine supplementation during resistance training in older adults – a meta-analysis. Med Sci Sports Exerc. 2014; 46:1194-203.
13. Silva AS, Pertille A, Barbosa CGR et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a systematic review and meta-analysis. J Ren Nutr. 2019; 29:480-9.
14. Dempsey RL, Mazzone MF, Meurer LN et al. Does oral creatine supplementation improve strength? A meta-analysis. J Fam Pract. 2002; 51:945-52.
15. Branch JD. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. J Sport Nutr Exerc Metab. 2003; 13:198-226.
16. Lanhers C, Pereria B, Naughton G et al. Creatine supplementation and upper limb strength performance: a systematic review and meta-analysis. Sports Med. 2017; 47:163-73.
17. Lanhers C, Pereria B, Naughton G et al. Creatine supplementation and lower limb strength performance: a systematic review and meta-analysis. Sports Med. 2015; 45:1285-94.
18. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport and medicine. J Int Soc Sports Med. 2017; 14:18.
19. Lattavo A, Kopperud A, Rogers PD. Creatine and other supplements. Pediatr Clin North Am. 2007; 54:735-60.
20. Robinson TM, Sewell DA, Hultman E et al. Role of submaximal exercise in promoting creatine and glycogen accumulation in human skeletal muscle. J Appl Physiol. 1999; 87:598-604.
21. Groeneveld GJ, Beijer C, Veldink JH et al. Few advere effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial. Int J Sports Med. 2005; 26:307-13.
22. Devries MC, Phillips SM. Creatine supplementation during resistance training in older adults – a meta-analysis. Med Sci Sports Exerc. 2014; 46:1194-203.
23. Silva AS, Pertille A, Barbosa CGR et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a systematic review and meta-analysis. J Ren Nutr. 2019; 29:480-9.

24. Kieburtz K, Tilley BC, Elm JJ et al. Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease – a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 313:584-93.
25. Poortmans JR, Francaux M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. Med Sci Sports Exerc. 1999; 31:1108-10.
26. Vandenberghe K, Gillis N, Van Leemputte M et al. Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. J Appl Physiol. 1996; 80:452-7.
27. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. Clin Sci (Lond). 1992; 83:367-74.
28. Jager R, Purpura M, Shao A et al. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. Amino Acids. 2011; 40:1369-83.
29. Jagim AR, Oliver JM, Sanchez A et al. A buffered formof creatine does not promote greater changes in muscle creatine content, body composition, or training adaptations than creatine monohydrate. J Int Soc Sports Nutr. 2012; 9:43.
30. Naderi A, Oliveira EP, Ziegenfuss TN et al. Timing, optimal dose and intake duration of dietary supplements with evidence-based use in sports nutrition. J Exerc Nutr Biochem. 2016; 20:1-12.
31. Ganio MS, Klau JF, Casa DJ. Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. J Strenght Cond Res. 2009; 23:315-24.
32. Word Anti-doping Agency. Prohibited list (January 2020). Disponível em: www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2020_english_prohibited_list_0.pdf. Acesso em: 25/02/2020.
33. Arnaud MJ. The pharmacology of caffeine. Prog Drug Res. 1987; 31:273-313.
34. Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK et al. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. J Int Soc Sports Nutr. 2012; 9:7.
35. Sokmen B, Armstrong LE, Kraemer WJ et al. Cafffeine use in sports: considerations for the athlete. J Strenght Cond Res. 2008; 22:978-86.
36. Lopéz-González LM, Sánchez-Oliver AJ, Mata F et al. Acute caffeine supplementation in combat sports: a systematic review. J Int Soc Sports Nutr. 2018; 15:60.
37. Armstrong LE. Caffeine, body fluid-electrolyte balance, and exercise performance. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2002; 12:189-206.
38. Armstrong LE, Pumerantz AC, Roti MW et al. Fluid, electrolyte and renal indices of hydration during eleven days of controlled caffeine consumption. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2005; 15:252-65.
39. Roti MW, Casa DJ, Pumerantz AC et al. Thermoregulatory responses to exercise in the heat: chronic caffeine intake has no effect. Aviat Space Envirom Med. 2006; 77:124-9.
40. Maughan RJ, Griffin J. Caffeine ingestion and fluid balance: a review. J Hum Nutr Dietet. 2003; 16:411-20.
41. Katan MB, Schouten E. Caffeine and arrhythmia. Am J Clin Nutr. 2005; 81:539-40.
42. Peters U, Poole C, Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. Am J Epidemiol. 2001; 154:495-503.
43. Abdelfattah R, Kamran H, Lazar J et al. Does caffeine consumption increase the risk of new-onset atrial fibrillation? Cardiology. 2018; 140:106-14.
44. Park SY, Freedman ND, Haiman CA et al. Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality among nonwhite populations. Ann Intern Med. 2017; 167:228-35.
45. Duncan C, Dougall H, Johnston P et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. Nat Med. 1995; 1:546-51.
46. Jones AM, Haramizu S, Ranchordas M et al. A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrtion foods and ergogenic aids for health and performance – part 27. Br J Sports Med. 2011; 45:1246-8.
47. Montenegro CF, Kwong DA, Minow ZA et al. Betalain-rich concentrate supplementation improves exercise performance and recovery in competitive triathletes. Appl Physiol Nutr Metab. 2017; 42:166-72.
48. Wylie LJ, Ortiz de Zevallos J, Isidore T et al. Dose-dependent effects of dietary nitrate on the oxygen cost of moderate-intensity exercise: acute vs. chronic supplementation. Nitric Oxide. 2016; 57:30-9.
49. Lansley KE, Winyard PG, Fulford J et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O2 cost of walking and running: a placebo-controlled study. J Appl Physiol. 2011; 110:591-600.
50. Lansley KE, Winyard PG, Bailey SJ et al. Acute dietary nitrate supplementation improves cycling time trial performance. Med Sci Sports Exerc. 2011; 43:1125-31.
51. Bailey SJ, Winyard P, Vanhatalo A et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O2 cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans. J Appl Physiol. 2009; 107:1144-55.
52. Tamme T, Reinik M, Roasto M et al. Nitrates and nitrites in vegetables and vegetable-based products and their intakes by the Estonian population. Food Addit Contam. 2006; 23:355-61.
53. Cazassa GA, Tovar AP, Richardson CE et al. Energy availability, macroutrient intake, and nutritional supplementation for improving exercise performance in endurance athletes. Cur Sports Med Rep. 2018; 17:215-23.
54. Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M et al. The absoption of orally supplied B-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. Amino Acids. 2006; 30:279-89.
55. Baguet A, Koppo K, Pottier A et al. Beta-alanine supplementation reduces acidosis but not oxygen uptake response during high-intensity cycling exercise. Eur J Appl Physiol. 2010; 108:495-503.
56. Trexler ET, Smith-Ryan AE, Stout JR et al. International society of sports nutrition position stand: Beta-alanine. J Int Soc Sports Nutr. 2015; 12:30.

57. Saunders B, Elliott-Sale K, Artioli GG et al. B-alanine supplementation to improve exercise capacity and performance: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2017; 51:658-69.
58. Hobson RM, Saunders B, Ball G et al. Effects of B-alanine supplementation on exercise performance: a meta-analysis. Amino Acids. 2012; 43:25-37.
59. Perim P, Marticorena FM, Ribeiro F et al. Can the skeletal muscle carnosine response to beta-alanine supplementation be optimized? Front Nutr. 2019; 6:135.
60. Carr AJ, Hopkins WG, Gore CJ. Effects of acute alkalosis and acidosis on performance: a meta-analysis. Sports Med. 2011; 41:801-14.
61. Douroudos II, Fatouros IG, Gourgolis V et al. Dose-related effect of prolonged NaHCO3 ingestion during high-intensity exercise. Med Sci Sports Exerc. 2006; 38:1746-53.
62. Burke LM. Practical considerations for bicarbonate loading and sports performance. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2013; 75:15-26.
63. Mc Naughton L, Thompson D. Acute versus chronic sodium bicarbonate ingestion and anaerobic work and power output. J Sports Med Phys Fitness. 2001; 41:456-62.
64. Carr AJ, Slater GJ, Gore CJ et al. Effect of sodium bicarbonate on (HCO3), pH, and gastrointestinal symptoms. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2011; 21:189-94.
65. Hoffman JR, Falvo MJ. Protein – which is best? J Sports Sci Med. 2004; 3:118-30.
66. Sousa GT, Lira FS, Rosa JC et al. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. Lipids Health. 2012; 11:67.
67. Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. Altern Med Rev. 2004; 9:136-56.
68. Stark M, Lukaszuk J, Prawitz A et al. Protein timing and its effects on muscular hypertrophy and strength in individuals engaged in weight-training. J Int Soc Sports Nutr. 2012; 9:54.
69. Phillips SM. A brief review of critical processes in exercise-induced muscular hypertrophy. Sports Med. 2014; 44(Suppl 1):S71-7.
70. Dreyer HC, Drummond MJ, Pennings B et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008; 294:E392-400.
71. Phillips SM. The science of muscle hypertrophy: making dietary protein count. Proc Nutr Soc. 2011; 70:100-3.
72. Moore DR, Robinson MJ, Fry JL et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. Am J Clin Nutr. 2009; 89:161-8.
73. Volek JS, Volk BM, Gómez AL et al. Whey protein supplementation during resistance training augments lean body mass. J Am Col Nutr. 2013; 32:122-35.
74. Areta JL, Burke LM, Ross ML et al. Timing and distribution of protein ingestion during prolonged recovery from resistance exercise alters myofibrillar protein synthesis. J Physiol. 2013; 591:2319-31.

79

Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Fernando Kennedy Pereira Chaves • Lyz Bezerra Silva •
Sérgio Siqueira Coutinho • Flavio Kreimer • Josemberg Marins Campos

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica e progressiva que, quando não controlada adequadamente, pode evoluir para comorbidades mais graves. A prevalência mundial de obesidade triplicou desde 1975.[1] Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos de idade ou mais estavam acima do peso, sendo 650 milhões obesos. Nos EUA, estimam-se custos acima de 200 bilhões de dólares anuais.[2,3] No Brasil, houve aumento de 67,8% de pacientes portadores de obesidade nos últimos 13 anos, elevando-se de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018, e mais da metade da população (55,7%) tem excesso de peso.[4] Estimam-se custos equivalentes a 2,4% do produto interno bruto do Brasil com ações de prevenção ou tratamento da obesidade anualmente.[5]

A cirurgia bariátrica e metabólica se consolidou como uma das melhores opções terapêuticas para a obesidade grave, especialmente quando há comorbidades, tendo alto grau de eficácia e reduzida taxa de complicações.[6] No Brasil, o número de cirurgias bariátricas realizadas entre os anos de 2011 e 2018 aumentou em 84,73%. Foram realizadas aproximadamente 424 mil cirurgias no país nesse período. Apesar disso, o número total de cirurgias realizadas no ano de 2018 representa apenas 0,47% (11.402) da população obesa elegível à cirurgia bariátrica.[4,5] Neste capítulo, serão discutidas as indicações e as técnicas cirúrgicas disponíveis, bem como as possíveis complicações e a condução clínica pós-operatória.

INDICAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

Os critérios de indicação de cirurgia bariátrica tiveram mudanças importantes nos últimos anos. O critério de inclusão do índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m^2 como pré-requisito para cirurgia bariátrica e metabólica foi estabelecido arbitrariamente nos anos 1990. Nesse período, a morbimortalidade cirúrgica era significativamente maior do que hoje. Os dados atuais apoiam a redução dos critérios arbitrários de indicação cirúrgica.[7] Particularmente, nos pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) há vários estudos de qualidade mostrando que cirurgia metabólica deve ser fortemente considerada em casos selecionados.

Em janeiro de 2016, o Conselho Federal de Medicina (CFM) lançou a resolução 2.131/2015 que inclui 21 comorbidades que, se associadas a pacientes com IMC > 35 kg/m^2, tornam estes elegíveis à cirurgia bariátrica (Quadro 79.1). A Agência Nacional de Saúde (ANS), por meio da resolução 262 que passou a vigorar em 2012, incluiu a cirurgia bariátrica por via laparoscópica no rol de cobertura mínima obrigatória dos planos privados de assistência à saúde.[8]

Em 2017, o CFM reconheceu a cirurgia metabólica como opção terapêutica para pacientes com DM2 que apresentem IMC > 30 kg/m^2, desde que não tenha sido obtido bom controle da doença com o tratamento clínico. A segurança e a eficácia desses procedimentos em pacientes com IMC mais baixo parecem ser semelhantes aos resultados em pacientes com obesidade grave.[7]

Quadro 79.1 Critérios de indicação de cirurgia bariátrica no Brasil.

IMC	Elegíveis à cirurgia bariátrica
≥ 40 kg/m^2	Todos

≥ 35 kg/m^2	Pacientes com comorbidades: diabetes melito tipo 2 (DM2), apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares (doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, cor pulmonale, síndrome de hipoventilação, asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastresofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor *cerebri*), estigmatização social e depressão.
Entre 30 e 34,9 kg/m^2	Idade mínima de 30 anos e máxima de 70 anos + diagnóstico definido de DM2 há menos de 10 anos + refratariedade comprovada ao tratamento clínico

Adaptado de Conselho Federal de Medicina, 2016.[9]

INDICAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA NOS EXTREMOS DE IDADE

O número de crianças e adolescentes (de 5 a 19 anos de idade) obesos em todo o mundo aumentou 10 vezes nas últimas quatro décadas, sendo 6% em meninas (50 milhões) e quase 8% em meninos (74 milhões) em 2016 no mundo.[10] As crianças e adolescentes obesos apresentam aumento de morbimortalidade ao chegar à idade adulta. Portanto, teoricamente, o tratamento eficaz da obesidade na adolescência pode reduzir potencialmente os riscos de suas comorbidades no futuro. Há estudos mostrando o benefício da cirurgia bariátrica a longo prazo na perda de peso e no tratamento e prevenção do DM2 em adolescentes.[11,12]

No Brasil, a realização de cirurgia bariátrica em adolescente segue critérios estabelecidos pela resolução do CFM 2.131/15.[9] Adolescentes entre 16 e 18 anos de idade necessitam de concordância dos responsáveis legais e avaliação por pediatra, com evidência de consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos. Em menores de 16 anos de idade, só será permitida em caráter experimental e dentro dos protocolos do sistema CEP/Conep (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa).[4] Já em idosos acima de 65 anos, de acordo com dados do sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2016, a prevalência de obesidade foi de 20,3%.[4] Nesses pacientes, a cirurgia pode ser indicada, desde que haja uma avaliação criteriosa, considerando risco-benefício, risco cirúrgico, comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento (CFM 2.131/15).[9] Os resultados e as taxas de complicações da cirurgia bariátrica em pacientes com mais de 60 anos de idade são comparáveis aos verificados em uma população mais jovem, independentemente do tipo de procedimento realizado. A idade por si só não deve ser uma contraindicação absoluta para cirurgia bariátrica. As indicações devem ser cuidadosamente avaliadas e discutidas com os pacientes.[13]

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Além dos critérios citados anteriormente, avaliação e preparo por equipe multidisciplinar são essenciais (endocrinologista, cardiologista, pneumologista, psicólogo e/ou psiquiatra, nutricionista e/ou nutrólogo etc.), com o objetivo de conseguir adequada adaptação às alterações pós-operatórias.

Cada profissional deve solicitar e realizar exames específicos, avaliando a indicação de cirurgia bariátrica e alguma possível contraindicação. Além disso, é necessário que sejam emitidos pareceres favoráveis ao ato cirúrgico. Também são realizados alguns exames, tais como: endoscopia digestiva alta (EDA) com pesquisa de *H. pylori,* ultrassonografia de abdome total e avaliação laboratorial, incluindo hemograma, coagulograma, bioquímica, dosagens hormonais e perfil nutricional (Quadro 79.2).[14]

Além da avaliação de IMC e comorbidades, só devem ser considerados para essa cirurgia os pacientes maiores de 16 anos de idade e com tratamento clínico insatisfatório por pelo menos 2 anos. Pacientes usuários de drogas ilícitas, com evidência de alcoolismo, com quadros psicóticos ou demenciais graves e moderados deverão ser avaliados com cautela pela equipe.

Quadro 79.2 Lista de avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica.

- História clínica e exame físico completo (comorbidades, causas da obesidade, peso/IMC, história de perda ponderal)
- Exames laboratoriais de rotina
- Triagem nutricional com análise do ferro, vitamina B_{12}, ácido fólico e 25-hidroxivitamina D (a dosagem de vitaminas A e E é opcional)
- Avaliação cardiopulmonar com rastreio da apneia do sono (ECG, radiografia de tórax, ecocardiografia se houver suspeita de doença cardíaca ou de hipertensão pulmonar; avaliação de trombose venosa profunda se for clinicamente indicada)
- Avaliação gastrintestinal (endoscopia com pesquisa de *Helicobacter pylori;* avaliação da vesícula biliar por US de abdome)
- Avaliação endócrina; glicemia de jejum e hemoglobina glicada, na investigação de pré-diabetes ou DM2; TSH e T_4livre, se houver sintomas/sinais e/ou risco aumentado de disfunção tireoidiana; andrógenos (testosterona total e livre; sulfato de DHEA e androstenediona), caso haja suspeita de síndrome dos ovários policísticos; rastreio para a síndrome de Cushing, se houver suspeita clínica (teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona; cortisol livre na urina de 24 horas; cortisol salivar entre 23h e meia-noite)
- Avaliação nutricional
- Avaliação do comportamento fisiológico
- Pareceres médicos e de demais profissionais de saúde
- Consentimento informado
- Fornecimento de informações financeiras relevantes
- Esforço continuado para perda de peso pré-operatória
- Otimização do controle da glicemia
- Aconselhamento de gravidez e tabagismo
- Verificação do rastreamento por câncer realizado por médicos de cuidados primários

IMC: índice de massa corporal; ECG: eletrocardiograma; US: ultrassonografia; DM2: diabetes melito tipo 2; DHEA: deidroepiandrosterona; TSH: hormônio tireoestimulante. Adaptado de Mechanick et al., 2013.[14]

Algumas medidas devem ser tomadas pelo endocrinologista no pré-operatório, tais como:

- Otimização de controle glicêmico, visando à hemoglobina glicada (HbA_{1c}) < 7%
- Tratamento de dislipidemias, de acordo com a necessidade
- Tratamento de hipotireoidismo com levotiroxina
- Rastreio de causas raras de obesidade, quando necessário
- Em pacientes com histórico de gota, o tratamento profilático para as crises pode ser iniciado diante de níveis elevados de ácido úrico
- Orientação para perda de peso pré-operatória, de cerca de 10% do peso total, diminuindo a chance de complicações.[14]

TÉCNICAS CIRÚRGICAS ATUAIS

A cirurgia bariátrica constitui uma mudança anatômica do sistema digestório, diminuindo o aporte calórico ao organismo mediante restrição mecânica e desvio de segmentos variáveis do intestino delgado. As técnicas podem ser classificadas em: *restritiva* (restrição mecânica), *disabsortiva* (desvio do intestino delgado, com diminuição da absorção dos alimentos) e *mista* (Quadro 79.3).[15] A cirurgia pode ser executada por laparotomia, videolaparoscopia ou robótica.

Quadro 79.3 Procedimentos cirúrgicos mais comuns.

Técnicas restritivas
• Banda gástrica ajustável
• Gastrectomia vertical (*sleeve gastrectomy)*
Técnicas disabsortivas
• Cirurgia de Scopinaro
• *Duodenal switch*
Cirurgia mista
• Derivação (*bypass*) gástrico em Y de Roux

Restritivas

■ *Banda gástrica ajustável*

A banda gástrica ajustável (BGA) consiste no implante de um dispositivo que envolve o estômago proximal e forma um reservatório gástrico de 20 a 30 mℓ, com uma via de saída ajustada por um portal de insuflação, que é situado no subcutâneo abdominal (Figura 79.1).[15]Essa técnica causa uma sensação de plenitude gástrica, levando a uma perda de peso de 30% em média nos primeiros anos. Contudo, existem elevada recidiva da obesidade e complicações a longo prazo,[14,15] o que tem causado desuso dessa técnica nos últimos anos, correspondendo a menos de 3% dos procedimentos em 2017.[16]

■ *Gastrectomia vertical (*sleeve gastrectomy*)*

Atualmente, gastrectomia vertical (GV) representa o procedimento mais realizado nos EUA, e seu uso vem crescendo bastante nos outros países, inclusive no Brasil. Consiste na confecção de um tubo vertical por meio da retirada da grande curvatura e do fundo gástrico. O estômago remanescente passa a ter volume entre 150 e 200 mℓ (ver Figura 79.1).[15] Originalmente, constituía a primeira etapa da cirurgia de *duodenal switch* em pacientes de alto risco, mas em virtude dos bons resultados e relativa facilidade técnica, GV se consolidou como o tratamento primário da obesidade, contabilizando mais da metade de todos os procedimentos em 2017.[16]

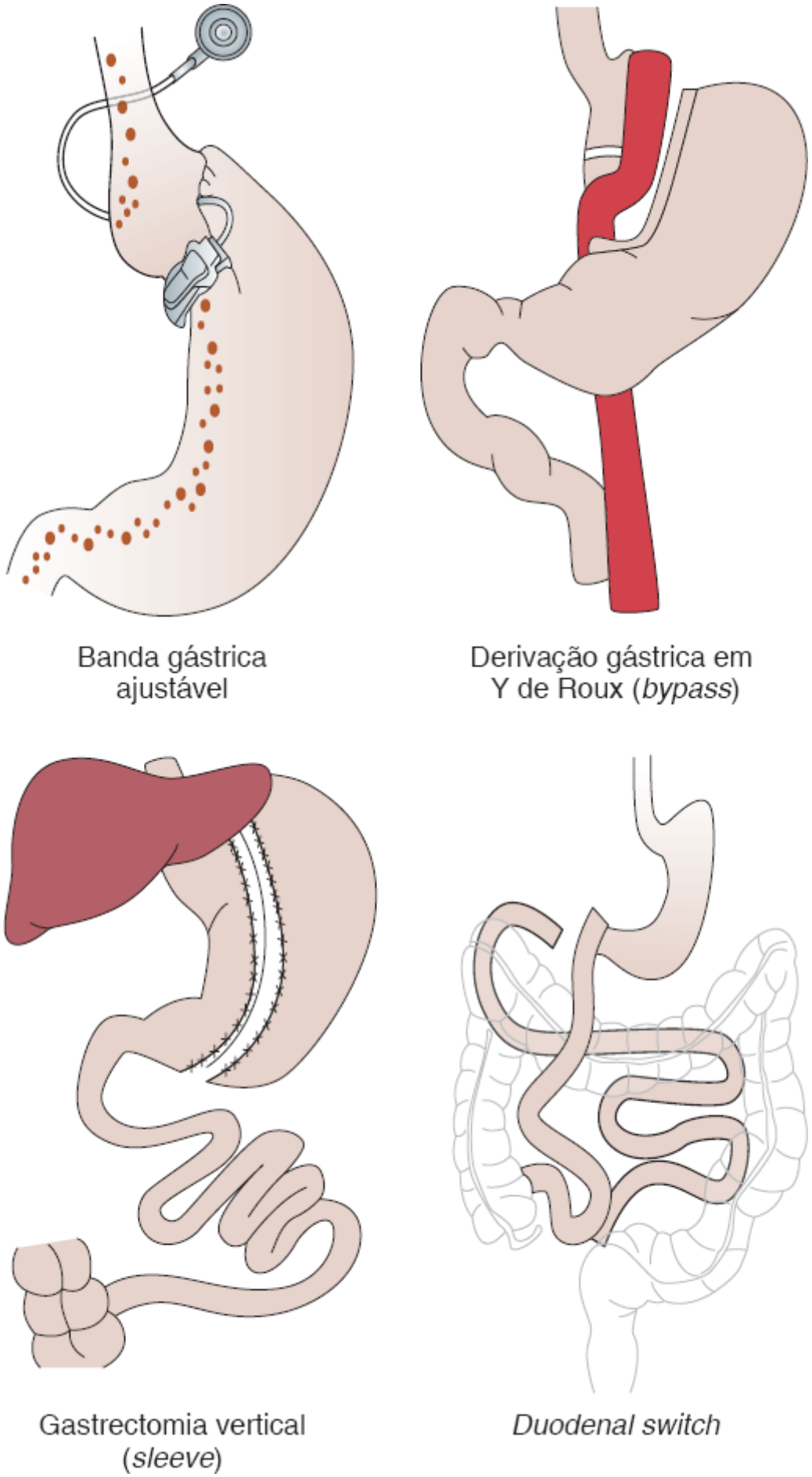


Figura 79.1 Diagrama das técnicas cirúrgicas atuais.

Além da restrição mecânica, há evidências de que essa técnica diminua os níveis de ghrelina (um hormônio estimulante do apetite, produzido no fundo gástrico, área que é ressecada na cirurgia), mantendo-os consistentemente baixos durante

pelo menos 5 anos.[6,17] A perda do excesso de peso após GV é um pouco menor quando comparada à derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), no entanto, sem significância estatística. Apesar de ótimos resultados da GV na resoluções do DM2, da hipertensão e da hiperlipidemia, a DGYR se mostrou ainda superior.[17]

A complicação mais temida da GV, felizmente cada vez mais rara, é a fistula. Ela aparece como uma complicação aguda (dentro de 7 dias), causando taquicardia, taquipneia e febre. Muitas vezes, é necessária a intervenção cirúrgica ou endoscópica de imediato. Outras complicações são: estenose, doença do refluxo gastresofágico (DRGE) intratável e dilatação da bolsa.[17]

A associação entre DRGE e GV tem sido uma das questões mais controversas da técnica cirúrgica. O paciente obeso, mesmo antes da cirurgia, apresenta múltiplas causas de refluxo – pressão intra-abdominal aumentada e maior taxa de hérnia hiatal são duas delas. A DRGE pode ser mais frequente após a GV do que após a DGYR.[17]

Métodos disabsortivos | Derivações biliopancreáticas

■ *Cirurgia de Scopinaro*

Consiste em gastrectomia parcial, com retirada de dois terços do estômago, associada a uma derivação biliopancreática (DBP) a 50 cm da válvula ileocecal. Ela possui, pois, grande componente disabsortivo, sendo bastante eficaz na perda de peso.[15] No entanto, devido ao maior risco de desnutrição proteica, as DBP vêm caindo em desuso, correspondendo a menos de 1% dos procedimentos bariátricos no mundo.[16]

■ *Duodenal switch*

Trata-se de método com predominância disabsortiva, sendo atualmente indicado para pacientes superobesos (IMC > 50 kg/m^2); pode ser realizado em dois passos. A técnica é constituída por uma GV acompanhada de uma DBP, sendo realizada uma anastomose proximal com o duodeno (ver Figura 79.1).[15] Tem efeitos metabólicos por elevar a secreção do hormônios intestinais, como o peptídeo similar ao glucagon 1 (GLP-1), o peptídeo YY (PYY) e a oximodulina, todos com ação anorexígena e efeitos benéficos sobre a homeostase da glicose, o que contribui para remissão do DM2 na maioria dos casos. A redução da glicemia habitualmente antecede a perda de peso.[15,18]

Cirurgia mista

■ *Derivação gástrica em Y de Roux* | Bypass *gástrico*

Por muitos anos, a DGYR foi a cirurgia mais realizada no mundo. Em 2017, nos EUA, representou apenas cerca de 20% do total de procedimentos.[16] O componente restritivo constitui-se na confecção de uma bolsa gástrica, a partir da secção do estômago paralela à pequena curvatura em direção ao ângulo de His, com volume próximo a 30 mℓ. O componente disabsortivo é caracterizado pelo desvio intestinal, em que o duodeno e a porção do jejuno não participam mais do trânsito alimentar, assim como o estômago é excluso (ver Figura 79.1).[15] A anastomose gastrojejunal é confeccionada de maneira a dispor de um diâmetro adequado para que se mantenha o componente restritivo.[15] A DGYR tem ação metabólica tanto por seu componente restritivo quanto pelo desvio intestinal, que causa maior secreção de incretinas pelas células L intestinais. Esse efeito metabólico leva à remissão do DM2 em cerca de 70% dos casos.[18]

As complicações pós-operatórias mais comuns, imediatas e tardias, estão listadas no Quadro 79.4. A fístula gástrica e a trombose venosa são as complicações precoces mais temidas pelo cirurgião, para as quais deve haver um alto grau de suspeição.[15,18]

Deficiência de ferro pode ocorrer pela menor absorção intestinal, visto que o duodeno não participa mais do trânsito, especialmente em mulheres com fluxo menstrual abundante. A reposição de vitaminas e minerais é obrigatória.[14,18]

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE NO PÓS-OPERATÓRIO

A realização da cirurgia bariátrica é a principal etapa na perda de peso, porém não pode ser vista como um processo único, necessitando de mudanças de hábitos e estilo de vida para um bom resultado.[22] A dieta no pós-operatório precoce passa por uma transição lenta de líquida a pastosa, até a dieta sólida cerca de 1 mês após o procedimento, período que pode variar de acordo com o protocolo da equipe cirúrgica. A dieta deve ser rica em proteínas e pobre em carboidratos, a fim de evitar a recidiva de obesidade e hipoproteinemia, sempre acompanhada por equipe multidisciplinar. No pós-operatório precoce, é recomendada a ingestão mínima de 60 g/dia de proteína, chegando a até 1,5 g/kg de peso ideal. As medicações de uso contínuo devem ser utilizadas maceradas ou em versões líquidas de absorção rápida, devendo ser evitadas as versões *extended release*, para maximizar a absorção.[14,23]

A realização de atividade física é útil para controlar o peso a longo prazo, melhorar o resultado estético e reduzir as taxas de sarcopenia. Entretanto, isso deve ser realizado progressivamente e com o acompanhamento de um profissional de educação física.[22] É recomendado um mínimo de 150 minutos/semana e atividade física, com objetivo de atingir 300 min/semana, incluindo treinos de força.[14]

Quadro 79.4 Complicações do *bypass* gástrico em Y de Roux.

Complicações	Frequência (%)
Pós-operatórias	
Estenose e ulceração gástrica	10
Infecção de ferida operatória	5
Peritonite e vazamento na anastomose	1,6 a 2,3
Trombose venosa profunda	0,35
Embolia pulmonar	0,03
Abscesso subfrênico	0,09
Perda de peso insatisfatória	20 a 25
Náuseas e vômitos	10
Tardias	
Colelitíase	36
Má absorção de vitaminas e sais minerais	25
Neuropatia periférica	Comum
Síndrome de *dumping*	Comum
Reganho de peso	20 a 50
Obstrução intestinal	Rara
Hipoglicemia pós-prandial	Rara

Adaptado de Campos et al., 2008;[15] Cui et al., 2011;[19] Sjöholm et al., 2016;[20] Magro et al., 2008.[21]

A reposição de micronutrientes deve seguir as necessidades de cada caso. A recomendação mínima diária para DGYR e GV inclui duas cápsulas de complexos multivitamínicos/multiminerais, 1.200 a 1.500 mg de cálcio elementar (de preferência, o citrato de cálcio, pela melhor absorção), 2.000 UI de vitamina D (buscando alcançar níveis de 25-hidroxivitamina D [25OHD] > 30 ng/mℓ), vitamina B_{12} (de acordo com as necessidades) e 45 a 60 mg de ferro total. É recomendável que os níveis de glicemia sejam determinados nos diabéticos após a alta hospitalar, auxiliando no manejo das doses de medicações antidiabéticas e buscando flagrar possíveis hipoglicemias.[14]

Alimentos hipercalóricos ricos em sacarose podem desencadear a *síndrome de dumping,* caracterizada pela presença da diarreia osmótica, a qual é decorrente das alterações disabsortivas secundárias à DGYR e pode estar associada a náuseas, tontura, mal-estar e sudorese, de ocorrência pós-prandial. Em geral, manifesta-se dentro de 60 a 90 minutos após a alimentação.[18,19]

Diante de episódios de hipoglicemia que não respondam a medidas comportamentais/nutricionais, diagnósticos diferenciais devem ser excluídos (hipoglicemia factícia ou insulinogênica, insulinoma, ou hipoglicemia hiperinsulinêmica

pancreatogênica não insulinoma [HHPNI]). Nos casos de HHPNI podem ser associadas algumas medicações, como octreotide, acarbose, antagonistas do canal de cálcio e, em casos extremos, pode ser necessária reversão da cirurgia.[14]

Nos diabéticos é recomendado que o uso de sulfonilureias e meglitinidas seja suspenso e doses de insulina sejam ajustadas, devido ao risco de hipoglicemia no período pós-operatório precoce, em que a ingesta calórica está reduzida. A metformina pode ser utilizada após passado o período inicial, sendo mantida até que haja evidências de resolução clínica do diabetes.

Cada vez mais, tem sido ressaltada a importância do acompanhamento endocrinológico do paciente no pós-operatório, visando avaliar a evolução de peso, comorbidades e perfil nutricional, aumentando as taxas de sucesso. É recomendado que as avaliações laboratoriais sejam feitas periodicamente, envolvendo hemograma, provas de função hepática e bioquímica,

A frequência das consultas após a cirurgia deve ser ajustada de acordo com o perfil e a gravidade de cada caso. Perda de massa óssea, com surgimento de osteopenia ou osteoporose, é uma sabida complicação da DGYR e da DBP, em consequência de hiperparatireoidismo secundário a má absorção do cálcio e deficiência de vitamina D. Por isso, avaliação periódica com densitometria óssea está indicada nesses casos. A terapia com bisfosfonatos (BFN) somente deve ser considerada após a devida correção das deficiências de cálcio e vitamina D. O uso de BFN em infusão intravenosa (p. ex., zoledronato, 5 mg a cada 12 meses por 3 anos) é preferível, visto que há preocupação com uma inadequada absorção dos BFN orais, bem como com o eventual surgimento de úlceras de boca anastomótica induzidas por esses fármacos.[14,23]

Nos procedimentos puramente disabsortivos, é recomendada a avaliação de deficiência de vitamina A, que pode se apresentar como complicações oculares. Diante de deficiência de ferro, deve ser feita reposição de 150 a 200 mg de ferro elementar/dia, em associação com vitamina C. Em alguns casos, pode ser necessária infusão intravenosa, devido à dificuldade em absorver o ferro administrado oralmente. Em procedimentos e que o estômago distal seja desviado, pode ocorrer deficiência de vitamina B_{12} em até 30 a 40% dos casos. Diante de queixas de astenia, diarreia, queda de cabelo, deficiência de cicatrização, entre outras, devem ser avaliadas deficiências de selênio, cobre e zinco (Quadro 79.5).[14,23]

Quadro 79.5 Diagnósticos e tratamentos das deficiências nutricionais.

Deficiência	Sinais e sintomas	Confirmação	Primeira fase de tratamento	Segunda fase de tratamento
Desnutrição proteica	Fraqueza, perda de massa muscular, cabelos quebradiços e edema generalizado	Níveis de albumina sérica e pré-albumina, creatinina sérica	Suplementação proteica	Nutrição parenteral ou enteral; reversão do procedimento cirúrgico
Cálcio e vitamina D	Hipocalcemia, tetania, formigamento, cólicas, doença óssea metabólica	Cálcio total e ionizado; PTH; 25OHD; N-telopeptídeo urinário; densitometria óssea	Citrato de cálcio 1.200 a 2.000 µg/dia; vitamina D_3 oral, 50.000 UI/dia	Vitamina D_3 1.000 UI/dia
Vitamina B_{12}	Anemia perniciosa, formigamento nos dedos da mão e do pé, depressão, demência	Hemograma total, vitamina B_{12}	B_{12} cristalina oral, 300 µg/dia	Uso de vitamina B_{12}intramuscular 1.000 a 2.000 µg por 2 a 3 meses
Ácido fólico	Anemia macrocítica, palpitações, fadiga,	Hemograma total, níveis de ácido	Folato oral, 400 µg/dia (incluído no	Folato oral 1.000 µg/dia

	defeito no tubo neural	fólico, homocisteína	multivitamínico)	
Ferro	Capacidade para o trabalho diminuída, palpitações, fadiga, baqueteamento digital, anemia, cabelos quebradiços e pica	Hemograma total, ferro sérico, capacidade de ligação do ferro e ferritina	Sulfato ferroso 300 mg, 2 a 3 vezes/dia, ingerido juntamente com vitamina C	Administração parenteral de ferro
Vitamina A	Xeroftalmia, perda da visão noturna, decrescimento da imunidade	Níveis de vitamina A	Vitamina A oral, 5.000 a 10.000 UI/dia	Vitamina A oral, 50.000 UI/dia

Adaptado de Heber et al., 2010.[23]

Exames como EDA e ultrassonografia de abdome total devem ser realizados, buscando avaliar possíveis complicações como fístula, úlceras, alterações hepáticas e colelitíase, além de servirem para acompanhar a evolução da anatomia cirúrgica. No pós-operatório tardio, o paciente deve visitar a equipe multidisciplinar pelo menos anualmente, visando a bom controle de perda de peso e comorbidades.

O Quadro 79.6 sumariza os exames recomendados no seguimento e a periodicidade dos mesmos.

RESULTADOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA

Perda de peso

Desde que a seleção, a preparação e o acompanhamento da cirurgia sejam bem executados, as técnicas cirúrgicas mencionadas resultam em significativa perda de peso. No entanto, a perda do excesso de peso é menor (30 a 50%) com procedimentos restritivos, em comparação com as técnicas disabsortivas que podem alcançar entre 60 e 70% de perda do excesso de peso (Quadro 79.7).[13] Umemura et al.[24] demonstraram maior eficácia da DGYR na manutenção da perda do excesso de peso, quando comparada com a GV. Em contraste, um estudo randomizado multicêntrico suíço mostrou que, em um acompanhamento de 5 anos, não houve diferença na perda de peso entre os dois procedimentos. Há ligeiro aumento no excesso de IMC a cada ano para os dois procedimentos; no entanto, os resultados permanecem bem-sucedidos para ambos: 61,1% de excesso de perda de IMC para GV e 68,3% para DGYR.[25]

Melhora das comorbidades

As cirurgias bariátricas, principalmente aquelas em que há alteração da anatomia intestinal, mostram-se efetivas para a resolução de várias comorbidades. Após a DGYR, é possível observar remissão do DM2 em até 80% dos pacientes e redução de 46,6% das complicações microvasculares e de até 50% nas causas de mortalidade nos pacientes operados, quando comparados aos que não foram submetidos à cirurgia. Outras doenças associadas à obesidade também apresentam melhoras (Quadro 79.8).[25,27]

O estudo SOS (*Swedish Obesity Subjects*) envolveu o acompanhamento de dois grupos de pacientes (controle e grupo da cirurgia) entre 2 e 10 anos após cirurgia, demonstrando melhora nas comorbidades e qualidade de vida no grupo da cirurgia bariátrica, em comparação com o tratamento conservador. O grupo cirúrgico apresentou maior recuperação ou reversão das seguintes variáveis: DM2, hipertrigliceridemia, HDL-colesterol, hipertensão arterial, hiperuricemia, qualidade de vida e perda de peso. No entanto, a taxa de remissão da hipercolesterolemia não diferiu entre os dois grupos após 2 ou 10 anos.[20]

A reversão das comorbidades foi maior na avaliação inicial. Assim, com relação ao DM2, ele foi constatado em 72 e 36% dos pacientes depois de 2 e 10 anos, respectivamente. No entanto, no seguimento de 10 anos, o número de novos casos de DM2 foi 3,4 vezes maior no grupo controle (24 *versus* 70%).[20]

A análise combinada de quatro estudos clínicos randomizados mostra que a taxa de remissão do DM2 foi ligeiramente superior com a DGYR, em comparação com GV (60 *versus* 55%) (Quadro 79.9).[28-31]

A DGYR pode afetar de modo favorável o hipotireoidismo, em decorrência da perda de peso; no entanto, em casos eventuais, pode implicar necessidade de aumento da dose da levotiroxina em virtude da má absorção. Entre 20 pacientes com obesidade grave submetidos à DGYR, houve remissão de hipotireoidismo em 5 (25%); melhora em 2 (10%); ausência de alteração em 8 (40%); e agravamento em 5 (25%), dos quais a maioria tinha doença tireoidiana autoimune.[32]

Observa-se também um efeito positivo sobre parâmetros cardiovasculares (p. ex., melhora da função ventricular esquerda) e respiratórios (p. ex., melhora da função da musculatura respiratória e da função pulmonar, além de reversão completa ou parcial da apneia do sono obstrutiva).[20] Outro benefício importante é a reversão do hipogonadismo secundário induzido pela obesidade.[23]

Ao lado da melhora com relação a essas comorbidades, ocorre aumento da qualidade de vida no que diz respeito a capacidade de trabalho, relações interpessoais, atividade sexual, autoconfiança e autoestima.[20]

Quadro 79.6 Cronograma para a monitoramento clínico e bioquímico.

Exame	Pré-operatório	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Anual
Hemograma completo	X	X	X	X	X	X	X	X
Testes de função hepática	X	X	X	X	X	X	X	X
Glicose	X	X	X	X	X	X	X	X
Creatinina	X	X	X	X	X	X	X	X
Eletrólitos	X	X	X	X	X	X	X	X
Ferro/ferritina	X			Xa	Xa	Xa	Xa	Xa
Vitamina B_{12}	X			Xa	Xa	Xa	Xa	Xa
Folato	X			Xa	Xa	Xa	Xa	Xa
Cálcio	X			Xa	Xa	Xa	Xa	Xa
PTH intacto	X			Xa	Xa	Xa	Xa	Xa
25OHD	X			Xa	Xa	Xa	Xa	Xa
Albumina/pré-albumina	X			Xa	Xa	Xa	Xa	Xa
Vitamina A	X						Opcional	Opcional
Zinco	X			Opcional	Opcional		Opcional	Opcional
Densidade mineral óssea e composição corporal	X				Xa		Xa	Xa
Vitamina B1			Opcional	Opcional	Opcional	Opcional	Opcional	Opcional

Os dados indicam o cronograma sugerido para o monitoramento laboratorial após a cirurgia bariátrica. Xa: exames que só deve ser realizados após DGYR, derivação biliopancreática (DBP) e DBP/DS (*duodenal switch*). Todos eles são considerados como sugerido para pacientes submetidos à cirurgia restritiva em que as deficiências francas são menos comuns. Adaptado de Mechanick et al., 2013;[14]Heber et al., 2010.[23]

Quadro 79.7 Comparação do resultado a longo prazo dos principais procedimentos.

Resultados	GV	DGYR	DBP
Resolução de DM2	++	+++	++++
% excesso de perda de peso	++	+++	++++
Morbimortalidade	++	+++	++++
Deficiências nutricionais	++	+++	++++

GV: gastrectomia vertical; DGYR: derivação gástrica em Y de Roux; DBP: derivações biliopancreáticas; DM2: diabetes melito tipo 2. Adaptado de Cazzo et al., 2014.[26]

Quadro 79.8 Resolução ou melhora das comorbidades após a derivação gástrica em Y de Roux.

Comorbidade	Resolução ou melhora (%)
Diabetes melito tipo 2	86
Hiperlipidemia	70
Hipertensão	78,5
Apneia do sono	83,6

Adaptado de Schauer et al., 2017.[28]

Mecanismos da remissão do diabetes após cirurgia metabólica

Numerosos estudos realizados nos últimos 10 anos demonstraram melhora ou remissão de DM após a intervenção cirúrgica bariátrica.[7] Ao avaliar pacientes com DM2 e obesidade, metanálise mostrou que, em comparação ao tratamento medicamentoso, a cirurgia bariátrica proporcionou maior taxa de resolução do DM2, melhor controle da glicemia e níveis séricos mais de baixos de HbA1c e triglicerídeos.[33]

Quadro 79.9 Taxa de remissão* a longo prazo (%) de diabetes melito tipo 2 (DM2) após derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e gastrectomia vertical (GV) em estudos clínicos randomizados (ECR).

ECR	DGYR % (N com remissão/N com DM2)	GV % (N com remissão/N com DM2)
STAMPEDE[19]	31% (15/49	23% (11/47)
SLEEVEPASS[29]	45% (18/40)	37% (15/41)
SM-BOSS[30]	75% (21/28)	77% (20/26)
Ruiz-Tovar et al.[31]	86% (51/59)	82% (50/61)
Todos	60% (105/176)	55% (96/175)

*A remissão a longo prazo de DM2 foi definida como HbA_{1c} < 6,5% sem uso de medicamentos após 5 anos de cirurgia.

Em metanálise realizada em 2004, incluindo aproximadamente 5.000 pacientes obesos com DM2, remissão do diabetes foi observada em 76,8% dos pacientes submetidos a qualquer tipo de cirurgia bariátrica.[34] No entanto, as taxas de remissão diferiram de acordo com o tipo: 47,9% para BGA, 71,6% para GV, 83,7% para DGYR e 98,9% para DBP.[34] Isso implica que o mecanismo de remissão do DM2 é complexo e abrange uma variedade de alterações anatômicas, fisiológicas e moleculares.[35] Convém comentar que a redução da glicemia antecede a perda de peso, frequentemente ocorrendo já na primeira semana após a cirurgia bariátrica, exceto com BGA, em que a redução da glicemia é gradual e acompanha a perda ponderal.[35,36] Algumas teorias foram criadas para explicar os mecanismos da remissão do DM2 e serão comentadas a seguir.

Hipótese da ingestão alimentar mínima e perda de peso. A diminuição da ingestão calórica contribui para a perda de peso e tem efeitos imediatos na sensibilização hepática à insulina, contribuindo para a remissão da DM2.[37] Essa hipótese falha em explicar a superioridade do controle glicêmico alcançado após DGYR, comparado com a perda de peso equivalente e advinda de dieta ou cirurgia bariátrica bastante restritiva.[35,36]

Hipótese do intestino distal. Após os procedimentos bariátricos, especialmente a DGYR, há uma aceleração do esvaziamento gástrico com aumento da quantidade de alimento não absorvido que chega ao intestino distal, estimulando a secreção pelas células L de GLP-1, PYY e oxintomodulina, os quais regulam a energia e o metabolismo da glicose.[35,36,38] Entre os principais efeitos do GLP-1 que contribuem para a redução da glicemia, incluem-se estímulo da secreção de insulina, inibição da secreção de glucagon, melhora da sensibilidade periférica à insulina, aumento da saciedade e diminuição do apetite.[39] Os níveis plasmáticos de GLP-1 também aumentam significativamente após a DBP[40] e, surpreendentemente, após a GV[41] – uma cirurgia inicialmente considerada apenas como restritiva. Aceleramento do trânsito gastrintestinal (TGI) e alteração da fisiologia gastrintestinal poderiam explicar o drástico aumento no GLP-1 plasmático.[35,36] Já a gastroplastia em banda ajustável (GBA), que simplesmente restringe a ingestão de alimentos, sem acelerar o TGI, não eleva o GLP-1.[35,36]Em contrapartida, a administração de um antagonista do GLP-1 (exendina$_{9\text{-}39}$) dificilmente causa elevação significativa da glicemia em pacientes com DM2 que entraram em remissão após a DGYR.[42] Isso indica que outros fatores além do GLP-1 podem contribuir para a remissão do DM2 após cirurgia bariátrica.[35]

Hipótese do intestino proximal. Aponta que o alimento desviado do duodeno e jejuno proximal evita a secreção de substâncias ainda não identificadas que promovem resistência insulínica e DM2. Rubino[43] submeteu ratos Goto-Kakizaki (GK) não obesos e portadores DM2 à derivação duodenojejunal (DDJ) e à anastomose gastrojejunal, que permite a passagem de alimento pelo intestino proximal, ao contrário da DDJ. Os ratos submetidos à DDJ alcançaram melhora na tolerância à glicose, ao passo que aqueles submetidos à anastomose gastrojejunal não demonstraram melhora no perfil glicêmico.[43]

Alteração da microbiota intestinal. Estudos recentes sugerem que a alteração da microbiota intestinal após a DGYR parece ter efeito positivo na remissão do DM2.[35,44] A DGYR promove um rápido incremento na proporção de algumas espécies de bactérias e, em um estudo recente, a transferência da microbiota dos ratos operados para não operados promoveu perda do excesso de peso e melhora no metabolismo da glicose.[44,45] Esse efeito parece ser devido a um aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta, mas estudos ainda são necessários.[44] A transferência da microbiota intestinal de indivíduos magros saudáveis para indivíduos obesos com DM2 demonstrou, após 6 meses, aumento da sensibilidade hepática e periférica à insulina, redução da produção hepática de glicose e alteração da microbiota intestinal.[45]

Controle da obesidade após cirurgia bariátrica

A principal causa de perda de peso insatisfatória é a ingestão de alimentos com alto teor calórico, ricos em gordura, e a ingestão alcoólica excessiva.[22] Estudos apontam que pessoas com idade avançada e portadoras de diabetes também estão mais propensas a perdas insuficientes de peso após serem submetidas à DGYR. Tal fato pode estar relacionado a alterações metabólicas ligadas ao processo de envelhecimento e a anormalidades na homeostase da glicemia relacionadas ao DM2.[25]

O insucesso está relacionado a fatores ligados ao paciente (comportamentais e biológicos) e às técnicas cirúrgicas. Apesar de a cirurgia bariátrica resultar em perda de peso durável para a maioria dos pacientes, algum grau de recuperação pós-cirúrgica do peso é comum, como observado em metade dos pacientes em 2 anos após a cirurgia.[46] Após 5 anos, cerca de 20% dos pacientes submetidos à DGYR apresentam baixa perda de peso.[47]

A Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) estabeleceu, em 2015, critérios objetivos para o reganho de peso em pacientes que, após um longo período de controle, recuperaram peso, ou nos quais houve reaparecimento de doença associada.[48]Considerou-se recidiva da obesidade a recuperação de 50% do peso perdido alcançado a longo prazo ou recuperação de 20% do peso associado ao reaparecimento de comorbidade (Quadro 79.10).[48]

■ *Não respondedores à cirurgia bariátrica*

As causas do insucesso da cirurgia bariátrica também podem estar relacionadas com fatores ligados ao paciente. Sabemos que alterações hormonais acentuadas ocorrem imediatamente após a cirurgia bariátrica. Essas alterações dos níveis de hormônios como leptina, GLP-1 e PYY estão relacionadas com a resposta do paciente à cirurgia bariátrica, principalmente naqueles portadores de DM2. Os não respondedores estão associados à recuperação do peso e aos efeitos da síndrome metabólica.[47]

Assim, novas estratégias terapêuticas são aplicadas de acordo com: IMC inicial na cirurgia primária, alterações metabólicas e trajetórias das alterações do peso.

■ *Estratégias sequenciais para tratamento de recidiva da obesidade*

O tratamento do reganho de peso deve ter uma estratégia sequencial de processo terapêutico. Um modelo de atendimento crônico deve ser oferecido a esses pacientes, enfatizando a importância da equipe multidisciplinar apoiada por especialistas, a fim de melhorar o manejo da obesidade.[49-51] As causas relacionadas com recidiva, especialmente as comportamentais, devem inicialmente passar por avaliação clínica multidisciplinar; posteriormente, as causas técnicas devem ter solução cirúrgica.[48] É necessário avaliar a aderência do paciente às mudanças de estilo de vida; as possíveis medicações que levem a ganho de peso; o desenvolvimento de comportamentos alimentares nocivos; as complicações psicológicas e a avaliação endoscópica ou radiológica da anatomia cirúrgica.[49-51]

As intervenções devem inicialmente incluir avaliação por equipe multidisciplinar, incluindo mudanças dietéticas, atividade física, mudanças no comportamento com acompanhamento clínico constante e, quando necessário, terapêutica farmacológica ou procedimentos endoscópicos e cirúrgicos.[46,48]

Quadro 79.10 Critérios para reganho de peso após a cirurgia bariátrica propostos pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

Obesidade controlada
• Peso perdido total (PPT) > 20% em 6 meses
Obesidade parcialmente controlada
• PPT entre 10 e 20% em 6 meses
Obesidade não controlada
• PPT < 10% em 6 meses
Recidiva da obesidade
• Recuperação de 50% do peso perdido alcançado a longo prazo ou recuperação de 20% do peso associado ao reaparecimento de comorbidades
Recidiva controlada
• Recuperação entre 20 e 50% do peso perdido a longo prazo
Ganho de peso esperado
• Reganho, a longo prazo, de < 20% da perda de peso

Adaptado de Ruiz-Tovar et al., 2019.[31]

Após adequado tratamento clínico, a endoscopia digestiva terapêutica pode auxiliar na estratégia do tratamento de reganho de peso. Por exemplo, pacientes submetidos à DGYR com anastomose gastrojejunal dilatada podem ser submetidos a tratamento endoluminal, tal como plasma de argônio e/ou sutura endoscópica, a fim de calibrar essa anastomose.[46,52,53]

TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DA OBESIDADE

Balão intragástrico

O balão intragástrico (BIG) é uma opção minimamente invasiva no tratamento da obesidade, de caráter não permanente. Consiste na colocação de prótese esférica de silicone no estômago, preenchida por 600 a 700 mℓ de solução salina, por meio de EDA, sob sedação ou anestesia geral (Figura 79.2).[54] O balão permanece implantado por 6 meses a 1 ano, levando à restrição mecânica de ingestão alimentar e à sensação de saciedade. As indicações para o BIG estão listadas no Quadro 79.11. De maneira geral, o uso do balão associado a terapias conservadoras a curto prazo (6 a 12 meses) apresenta resultados clínicos seguros e satisfatórios relacionados à perda de peso.[54]

As principais contraindicações ao uso do BIG são alterações anatômicas no esôfago ou faringe, grande hérnia hiatal, anormalidades congênitas ou condições que propiciem hemorragia digestiva alta, além de passado de cirurgia abdominal (Quadro 79.12).[54]

Após a colocação do BIG, são fornecidas instruções sobre a dieta líquida a ser adotada (15 dias), a realização de acompanhamento nutricional e o retorno de consultas mensais com o médico durante o período de uso do balão.[54] Após o período estabelecido (6 meses ou 1 ano), o dispositivo deverá ser retirado, devido ao risco de vazamentos e complicações, as quais têm baixa incidência com as novas gerações do BIG.[54]

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas/vômitos e dor epigástrica, especialmente na primeira semana, que, em casos extremos, forçam a retirada do BIG em alguns pacientes. Complicações menores incluem esofagite de refluxo e estase gástrica sintomática. Outras possíveis complicações do BIG são erosão esofágica e/ou gástrica, que podem causar sangramento e perfuração gástrica, impactação do balão e deflação espontânea do BIG, que pode causar obstrução intestinal.[43,54]

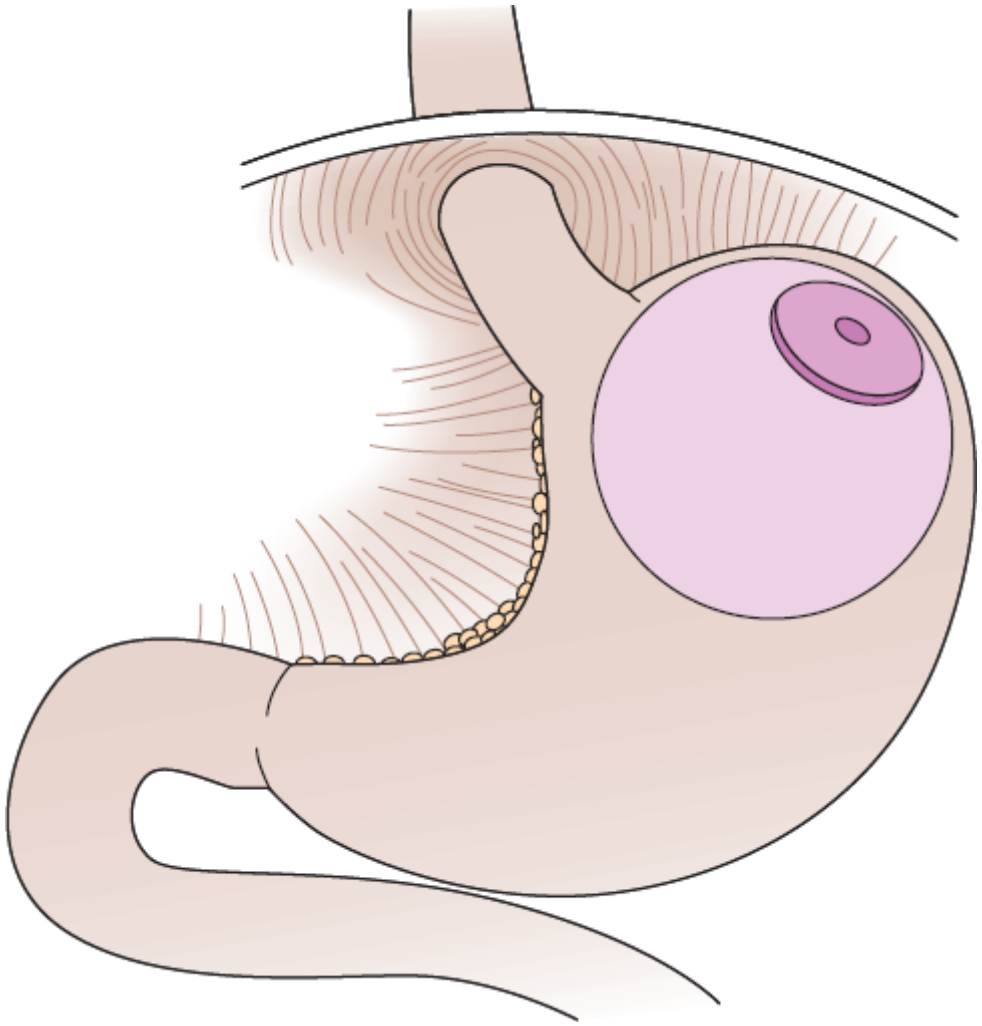


Figura 79.2 Imagem esquemática de balão intragástrico no estômago.

Quadro 79.11 Considerações sobre o uso do balão intragástrico (BIG) no tratamento da obesidade.

- Pode ser considerado diante de IMC > 25 kg/m^2, com ganho de peso progressivo e tratamento clínico sem sucesso
- Para todas as faixas de IMC, a escolha do tipo do balão é a critério do médico
- Idade mínima recomendada é ≥ 12 anos, com puberdade estabelecida, após falha do tratamento clínico e/ou com presença de comorbidades, com avaliação pela equipe multiprofissional e autorização por escrito de ambos os pais
- Não há limite máximo de idade para implante do BIG, se o paciente estiver em uma condição clínica adequada para procedimentos endoscópicos

IMC: índice de massa corporal. Adaptado de Neto et al., 2018.[54]

Quadro 79.12 Contraindicações para o uso do balão intragástrico no tratamento da obesidade.

- Úlceras gástricas ativas
- Úlceras em qualquer outro local
- Cirurgia gástrica prévia
- Varizes do esôfago
- Varizes gástricas
- Hérnia hiatal > 5 cm
- Uso de anticoagulantes

Em 2016, foi elaborado o Consenso Brasileiro de Balão Intragástrico, que reuniu a experiência de 39 endoscopistas. O consenso representa recomendações práticas para a execução de procedimentos de colocação de BIG e reflete a experiência de mais de 40.000 casos. Os dados gerais de especialistas brasileiros mostraram média de perda de peso de 18,4% ± 2,9%. A taxa de eventos adversos após o período de adaptação foi de 2,5%, sendo os mais comuns hiperinsuflação (0,9%) e vazamento espontâneo (0,8%) do dispositivo. A taxa de remoção precoce por intolerância foi de 2,2%.[54]

Endossutura gástrica

A endossutura gástrica (ESG) utiliza o sistema de sutura endoscópica OverStitch® (Apollo Endosurgery, Austin, TX, EUA) que tem como objetivo a redução do lúmen gástrico por meio de sua tubulização. A perda de peso média varia de 15 a 20%. Essa redução de peso pode ser justificada por vários mecanismos: restrição de volume, atraso no esvaziamento gástrico e diminuição dos níveis de ghrelina. Complicações comuns relatadas são náuseas, vômito e dor abdominal.[46] Esse procedimento é relativamente recente e ainda necessita de mais estudos sobre seus efeitos na redução de peso a longo prazo. Como mencionado, a técnica também pode ser usada em pacientes que desenvolvam reganho ponderal após DGYR devido à anastomose gastrojejunal dilatada.[53,55]

Cirurgia revisional

As técnicas de cirurgia bariátrica sofrem constante evolução.[7] Procedimentos se tornam obsoletos, e pode haver evolução desfavorável com as técnicas utilizadas nos dias atuais. Assim, cirurgias de intervenções podem ser realizadas em um paciente que já foi submetido à cirurgia bariátrica e teve alguma complicação, insucesso na melhora das comorbidades ou reganho de peso.[56-59] Esse grupo de procedimentos pode ser dividido em três subgrupos: cirurgia de conversão, cirurgia de revisão e cirurgia de reversão (Quadro 79.13). Atualmente, tais técnicas representam o terceiro tipo de cirurgia mais comum nos EUA[16] e têm maiores taxas de complicações de que a cirurgia bariátrica primária.[58,59]

Quadro 79.13 Classificação das reintervenções cirúrgicas em pacientes submetidos a procedimentos bariátricos prévios.

Subgrupo	Conceito
Cirurgia de conversão	Mudança de uma técnica cirúrgica para outra (p. ex., banda gástrica para *bypass* gástrico)
Cirurgia de revisão	Modificações na cirurgia realizada, mantendo a técnica original (p. ex., correção de fístula gastrogástrica, reconfecção de anastomose gastrojejunal)
Cirurgia de reversão	Restauração da anatomia, desfazimento da cirurgia primária (p. ex., restabelecimento de trânsito normal após *bypass* jejunoileal)

Adaptado de Ma et al., 2016;[56] Pires Souto et al., 2018;[57] Qiu et al., 2018.[58]

A avaliação da anatomia cirúrgica pode ser feita inicialmente com EDA e/ou radiografia contrastada de abdome ou tomografia abdominal com contraste. Se não houver alterações, a cirurgia revisional não estará recomendada. Caso haja alguma alteração estrutural na cirurgia primária, como fístula gastrogástrica, aumento de anastomose gastrojejunal ou alargamento do remanescente gástrico (*pouch*) entre outras, a cirurgia revisional pode ser indicada.[56-59]

Existem algumas situações que podem indicar uma cirurgia revisional. Para efeito didático, é possível identificar dois grupos de pacientes: os que apresentam complicações do procedimento inicial e os que apresentam falha (perda insuficiente e/ou recidiva da obesidade).[56,59] A escolha do melhor procedimento primário visando a resultados duráveis com menos complicações é fundamental e pode determinar as chances de sucesso a longo prazo e, consequentemente, afetar a possibilidade de revisões cirúrgicas.[57,59]

A outra situação prevista para a realização de reintervenções cirúrgicas em pacientes previamente operados é o tratamento de complicações. Na GV, a ocorrência de refluxo gastresofágico grave é uma complicação comum; quando o tratamento clínico não alcança bons resultados, uma opção é a conversão para a DGYR.[51]

Pacientes que desenvolvem desnutrição devido à má absorção intestinal, com consequente anemia e hipoproteinemia, podem ter necessidade de reversão cirúrgica, com o restabelecimento da continuidade intestinal para a anatomia normal.[60,61] Entretanto, é importante destacar que a cirurgia revisional apresenta taxa de risco maior do que a cirurgia primária e sucesso reduzido, sendo fundamental uma análise cautelosa por equipe multidisciplinar da necessidade da realização do procedimento.[56,59,62]

Atualmente, essas cirurgias revisionais podem ser feitas por meio de plataforma robótica por, muitas vezes, serem mais complexas e desafiadoras para o cirurgião.[63]

CIRURGIA BARIÁTRICA ROBÓTICA E DIGITAL

A cirurgia, como outras especialidades, foi profundamente modificada pelos avanços tecnológicos. Em 1999, a Intuitive Surgical Inc. (Sunnyvale, CA, EUA) introduziu o sistema cirúrgico *Da Vinci*. Desde então, houve grande aumento no número de procedimento robóticos (136.000 em 2008 *versus* 877.000 em 2017), incluindo cirurgias cardíacas, no aparelho digestivo, urológicas, ginecológicas e pediátricas.[64,65]

A difícil ergonomia em pacientes com obesidade aumentou a utilização de plataformas robóticas para procedimentos bariátricos. As vantagens da robótica em cirurgia bariátrica são amplificadas pela complexidade que acompanha os pacientes obesos (Quadro 79.14). Em termos de desafio cirúrgico, estes incluem restrições de espaço, muitas vezes causadas pelo aumento da gordura visceral e parede abdominal espessa que dificulta a manipulação de instrumentos laparoscópicos. Esses atributos do paciente limitam o espaço para o pneumoperitônio e resultam em um campo operatório confinado e de difícil acesso.[64,65]

Quadro 79.14 Vantagens da utilização da plataforma robótica em cirurgia bariátrica.

- Melhor visibilidade do campo operatório com imagem tridimensional

- Maior liberdade dos movimentos cirúrgicos
- Melhor ergonomia para o cirurgião
- Maiores destreza e precisão na manipulação tecidual em regiões anatômicas difíceis
- Tecnologia EndoWrist®, que imita os movimentos do punho humano, permitindo grande liberdade de movimentos
- Menos traumatismo e dor no pós-operatório imediato

Adaptado de Clapp et al., 2019;[63] Jung et al., 2017;[64] Domene et al., 2019.[65]

Adicionalmente, a cirurgia robótica em paciente obeso parece estar relacionada com menor incidência de traumatismo e dor no pós-operatório imediato. Os braços do robô ficam ancorados em torno de um ponto fixo, sem exercer força na parede abdominal, assim diminuindo o traumatismo na região. Além disso, eles permitem uma tração no trocarte que eleva a parede abdominal, aumentando a cavidade abdominal. A cirurgia bariátrica robótica não é apenas segura e viável, mas também uma opção válida em comparação à laparoscopia.[63-65]

Cirurgia 4.0

Algumas das limitações da plataforma robótica atual deverão ser superadas com a chamada cirurgia digital (Cirurgia 4.0). A utilização de dispositivos cada vez mais tecnológicos na plataforma robótica conseguirá transpor os limites que a cirurgia minimamente invasiva laparoscópica contém. A cirurgia robótica constitui o melhor exemplo disso, sendo a protagonista da digitalização da cirurgia com o uso de inteligência artificial. A utilização de inteligência artificial poderá transformar o console do robô em ambiente com um sistema de suporte colaborativo ativo. Haverá a combinação de informação, que poderá auxiliar o cirurgião em tempo real na melhor tomada de decisão.[64-66]

Resumo

A cirurgia bariátrica e metabólica vem se consolidando como uma das melhores opções terapêuticas para a obesidade grave, especialmente quando há comorbidades. Está classicamente indicada para indivíduos com obesidade grau III (índice de massa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m^2) e para aqueles com obesidade grau II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m^2), acompanhada de comorbidades. Em 2011, a International Diabetes Federation passou a sugerir também a cirurgia bariátrica e metabólica para indivíduos com diabetes melito tipo 2 (DM2) com obesidade grau I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2), na ausência de um controle glicêmico adequado com a terapia medicamentosa. Em pacientes com DM2 e IMC ≥ 35 kg/m^2, a cirurgia bariátrica e metabólica possibilita reversão do DM2 na maioria dos casos, bem como de outras comorbidades, tais como hipertensão, hipogonadismo hipogonadotrófico e apneia obstrutiva do sono. Na maioria dos países, a técnica ainda mais utilizada é a derivação gástrica em Y de Roux (DGYR). No entanto, a gastrectomia vertical, por sua maior simplicidade, tem ganhado muita popularidade nos últimos anos e, de longe, já é o procedimento mais empregado nos EUA. Reganho de peso após a cirurgia bariátrica e metabólica é observado em até 50% dos casos e pode estar relacionado com um padrão dietético inadequado e com ingestão alcoólica excessiva, bem como com problemas relativos à técnica cirúrgica empregada, como, por exemplo, dilatação da anastomose gastrojejunal ou alargamento do remanescente gástrico. A difícil ergonomia em pacientes com obesidade tem aumentado a utilização de plataformas robóticas para procedimentos bariátricos. Adicionalmente, a cirurgia robótica no paciente obeso parece estar relacionada com menor incidência de traumatismo e dor no pós-operatório imediato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight 2019. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en. Acesso em: 30/09/2019.
2. Campaing to end obesity. Advancing America's journey to healthy weight. Obesity facts & Resources. Disponível em: www.obesitycampaign.org/obesity_facts.asp.
3. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. J Health Econ. 2012; 31:219-30.

4. VIGITEL B. Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasília: Ministério da Saúde. 2018.
5. Rocha MAB. Análise custo-efetividade da cirurgia bariátrica no tratamento da obesidade mórbida. 2018. In: https://hdl.handle.net/10216/116868.
6. Myers SR, McGuirl J, Wang J. Robot-assisted versus laparoscopic gastric bypass: comparison of short-term outcomes. Obes Surg. 2013; 23:467-73.
7. Aminian A. Bariatric procedure selection in patients with type 2 diabetes: choice between Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy. Surg Obes Rel Dis. 2019 Dec 2 [Epub ahead of print].
8. Agência Nacional de Saúde. Resolução Normativa – RN nº 262, de 1 de agosto de 2011. [citado em 24 mar 2012] Disponível em: www.ans.gov.br/index2.php?option=com_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=1786.
9. Conselho Federal de Medicina. Resolução do CFM nº 2.131, de 13 de janeiro de 2016. Disponível em: www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2131_2015.pdf.
10. Organização Panamericana da Saúde obesidade infantil 2017. Disponível em: www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5527:obesidade-entre-criancas-e-adolescentes-aumentou-dez-vezes-em-quatro-decadas-revela-novo-estudo-do-imperial-college-lon-don-e-da-oms&Itemid=820. Acesso em: 30/09/2019.
11. El-Matbouly MA, Khidir N, Touny HA et al. A 5-year follow-up study of laparoscopic sleeve gastrectomy among morbidly obese adolescents: does it improve body image and prevent and treat diabetes? Obes Surg. 2018; 28:513-9.
12. International Diabetes Federation. Position statement: Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2011. Disponível em: www.idf.org/webdata/docs/IDF-Position-Statement-Bariatric-Surgery.pdf.
13. Giordano S, Victorzon M. Bariatric surgery in elderly patients: a systematic review. Clin Interv Aging. 2015; 10:1627.
14. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Surg Obes Relat Dis. 2013; 9:159-91.
15. Campos JM, Galvão Neto MP, Moura EGH (Ed.). Endoscopia em cirurgia da obesidade. São Paulo: Santos, 2008.
16. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Estimate of bariatric surgery numbers. 2011-2017.
17. Zundel N et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: technique and outcomes. In: The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery. Springer, Cham; 2020. pp. 149-59.
18. Yu J, Zhou X, Li L et al. The long-term effects of bariatric surgery for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized evidence. Obes Surg. 2015; 25:143-58.
19. Cui Y, Elahi D, Andersen DK. Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. Journal of Gastrointestinal Surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2011; 15:1879-88.
20. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LM et al. Weight change–adjusted effects of gastric bypass surgery on glucose metabolism: 2-and 10-year results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. Diabetes Care. 2016; 39:625-31.
21. Magro DO, Geloneze B, Delfini R et al. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. Obesity surgery. 2008; 18:648-51.
22. Amerincan Society of Metabolic and Bariatric Surgery. Life after bariatric surgery. Disponível em: https://asmbs.org/patients/life-after-bariatric-surgery
23. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4823-43.
24. Umemura A, Lee WJ, Sasaki A et al. History and current status of bariatric and metabolic surgeries in East Asia. Asian J Endosc Surg. 2015; 8:268-74.
25. Aminian A. Bariatric procedure selection in patients with type 2 diabetes: choice between Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy. Surg Obes Relat Dis. 2019 Dec 2 [Epub ahead of print].
26. Cazzo E, da Silva FP, Pareja JC et al Predictors for weight loss failure following Roux-en-Y gastric bypass. Arq Gastroenterol. 2014; 51:328-30.
27. Schroeder R, Harrison TD, McGraw SL. Treatment of adult obesity with bariatric surgery. Am Family Phys. 2016; 93:31-7.
28. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. N Engl J Med. 2017; 376:641-51.
29. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319:241-54.
30. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319:255-65.
31. Ruiz-Tovar J, Carbajo MA, Jimenez JM et al. Long-term follow-up after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass versus one-anastomosis gastric bypass: a prospective randomized comparative study of weight loss. Surg Endosc. 2019; 33:401-10.
32. Fazylov R, Soto E, Cohen S et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on morbidly obese patients with hypothyroidism. Obes Surg. 2008; 18:644-7.
33. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 292:1724-37.
34. Muller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2015; 261:421-9.
35. Cho YM. A gut feeling to cure diabetes: potential mechanisms of diabetes remission after bariatric surgery. Diabetes Metab J. 2014; 38:406-15.

36. Bojsen-Moller KN. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. Dan Med J. 2015; 62:B5057.
37. Bojsen-Moller KN, Dirksen C, Jorgensen NB et al. Early enhancements of hepatic and later of peripheral insulin sensitivity combined with increased postprandial insulin secretion contribute to improved glycemic control after Roux-en-Y gastric bypass. Diabetes. 2014; 63:1725-37.
38. Cho YM, Merchant CE, Kieffer TJ. Targeting the glucagon receptor family for diabetes and obesity therapy. Pharmacol Ther. 2012; 135:247-78.
39. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. Diabetes Care. 2009; 32:375-80.
40. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. Annu Rev Physiol. 2014; 76:535-59.
41. Romero F, Nicolau J, Flores L et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. Surg Endosc. 2012; 26:2231-9.
42. Jiménez A, Casamitjana R, Viaplana-Masclans J et al. GLP-1 action and glucose tolerance in subjects with remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. Diabetes Care. 2013; 36:2062-9.
43. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. Diabetes Care. 2008; 31(Suppl 2):S290-6.
44. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. Science translational medicine. 2013; 5:178ra41.
45. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012; 143:913-6-7.
46. Scerbo MH, Felinski MM, Bajwa KS et al. Endoscopic primary bariatric procedures. In: The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery. Springer, Cham; 2020. pp. 391-402.
47. Sima E, Webb DL, Hellström PM et al. Non-responders after gastric bypass surgery for morbid obesity: peptide hormones and glucose homeostasis. Obes Surg. 2019; 29:4008-17.
48. Berti LV, Campos J, Ramos A et al. Position of the SBCBM – Nomenclature and definition of outcomes of bariatric and metabolic surgery. ABCD. 2015; 28(Suppl 1):2.
49. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the fourth IFSO global Registry report 2018. Obes Surg. 2019; 29:782-95.
50. Gutt S, Schraier S, González Bagnes MF et al. Long-term pharmacotherapy of obesity in patients that have undergone bariatric surgery: pharmacological prevention and management of body weight regain. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20:939-47.
51. Shukla AP, He D, Saunders KH et al. Current concepts in management of weight regain following bariatric surgery. Expert Rev Endocrinol Metab. 2018; 13:67-76.
52. Horgan S, Jacobsen G, Weiss GD et al. Incisionless revision of post-Roux-en-Y bypass stomal and pouch dilation: multicenter registry results. Surg Obes Relat Dis. 2010; 6:290-5.
53. Kumar N. Endoscopic therapy for weight loss: Gastroplasty, duodenal sleeves, intragastric balloons, and aspiration. World J Gastrointest Endosc. 2015; 7:847-59.
54. Neto MG, Silva LB, Grecco E et al. Brazilian Intragastric Balloon Consensus Statement (BIBC): practical guidelines based on experience of over 40,000 cases. Surg Obes Relat Dis. 2018; 14(2):151-9.
55. Vargas EJ, Bazerbachi F, Rizk M et al. Transoral outlet reduction with full thickness endoscopic suturing for weight regain after gastric bypass: a large multicenter international experience and meta-analysis. Surg Endosc. 2018; 32:252-9.
56. Ma P, Reddy S, Higa KD. Revisional bariatric/metabolic surgery: what dictates its indications? Curr Atheroscler Rep. 2016; 18:42.
57. Pires Souto K, Meinhardt NG, de Azevedo Dossin I et al. Revisional malabsorptive bariatric surgery: 29-year follow-up in a Brazilian public hospital. Obes Surg. 2018; 28:1504-10.
58. Qiu J, Lundberg PW, Javier Birriel T et al. Revisional bariatric surgery for weight regain and refractory complications in a single MBSAQIP accredited center: what are we dealing with? Obes Surg. 2018; 28:2789-95.
59. Switzer NJ, Karmali S, Gill RS et al. Revisional bariatric surgery. Surg Clin North Am. 2016; 96:827-42.
60. Chen CY, Lee WJ, Lee HM et al. Laparoscopic Conversion of gastric bypass complication to sleeve gastrectomy: technique and early results. Obes Surg. 2016; 26:2014-21.
61. Baretta GA, Alhinho HC, Matias JE et al. Argon plasma coagulation of gastrojejunal anastomosis for weight regain after gastric bypass. Obes Surg. 2015; 25:72-9.
62. Pok EH, Lee WJ, Ser KH et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in Asia: Long term outcome and revisional surgery. Asian J Surg. 2016; 39:21-8.
63. Clapp B, Liggett E, Jones R et al. Comparison of robotic revisional weight loss surgery and laparoscopic revisional weight loss surgery using the MBSAQIP database. Surg Obes Relat Dis. 2019; 15:909-19.
64. Jung MK, Hagen ME, Buchs NC et al. Robotic bariatric surgery: a general review of the current status. Intern J Med Rob Comp Assist Surg. 2017; 13:e1834.
65. Domene CE, Volpe P, Heitor FA et al. Bariatric surgery: an overview. In: Bariatric robotic surgery. Springer, Cham; 2019. pp. 1-5.
66. Ritter C. User-based barriers to the adoption of artificial intelligence in healthcare. Capella University, ProQuest Dissertations Publishing, 2019. 22583285.

Parte 8

Doenças Osteometabólicas

80 Vitamina D e seu Impacto sobre a Saúde
81 Hiperparatireoidismo Primário | Diagnóstico e Tratamento
82 Manejo do Hiperparatireoidismo Secundário
83 Hipoparatireoidismo | Etiologia e Quadro Clínico
84 Hipoparatireoidismo | Avaliação Diagnóstica e Tratamento
85 Osteoporose | Etiopatogenia e Avaliação Diagnóstica
86 Tratamento da Osteoporose
87 Osteoporose Induzida por Glicocorticoides | Prevenção e Tratamento
88 Doença de Paget Óssea
89 Raquitismo e Osteomalacia
90 Osteogênese Imperfeita
91 Osteoescleroses

80

Vitamina D e seu Impacto sobre a Saúde

Carolina Aguiar Moreira • Nádila Cecyn P. Mañas • Victória Z. Cochenski Borba

INTRODUÇÃO

O papel da vitamina D (VD) na saúde óssea é bem estabelecido, sendo a sua deficiência responsável por defeito na mineralização óssea, com consequentes raquitismo e osteomalacia. A hipovitaminose D pode ainda causar quadro de hiperparatireoidismo secundário, perda óssea e fraturas. Foram também descritas propriedades pleiotrópicas da VD, como influência na proliferação celular, desempenho muscular e metabolismo energético.[1,2]

O caminho para a descoberta da VD teve origem com o reconhecimento do raquitismo, cujo primeiro relato foi publicado por Francis Glisson em 1650. No início do século XVII, a ingestão de óleo de fígado de bacalhau foi estabelecida como tratamento eficaz para o raquitismo. Posteriormente, Mellanby e McCollum identificaram que a VD era o agente terapêutico que compunha o óleo, o que possibilitou a fortificação do leite e de outros alimentos com essa vitamina em 1930, reduzindo o raquitismo na América do Norte e na Europa.[3]

A VD faz parte da evolução da vida e está presente na natureza há bilhões de anos[4] (Figura 80.1). Essencial para a homeostase do cálcio e para o metabolismo ósseo de vertebrados e animais terrestres, atualmente é reconhecida como hormônio.[4] Além do seu papel no metabolismo ósseo, a VD apresenta ações em diferentes tecidos, regulando mais de 900 genes, o que corresponde a 3% do genoma humano.

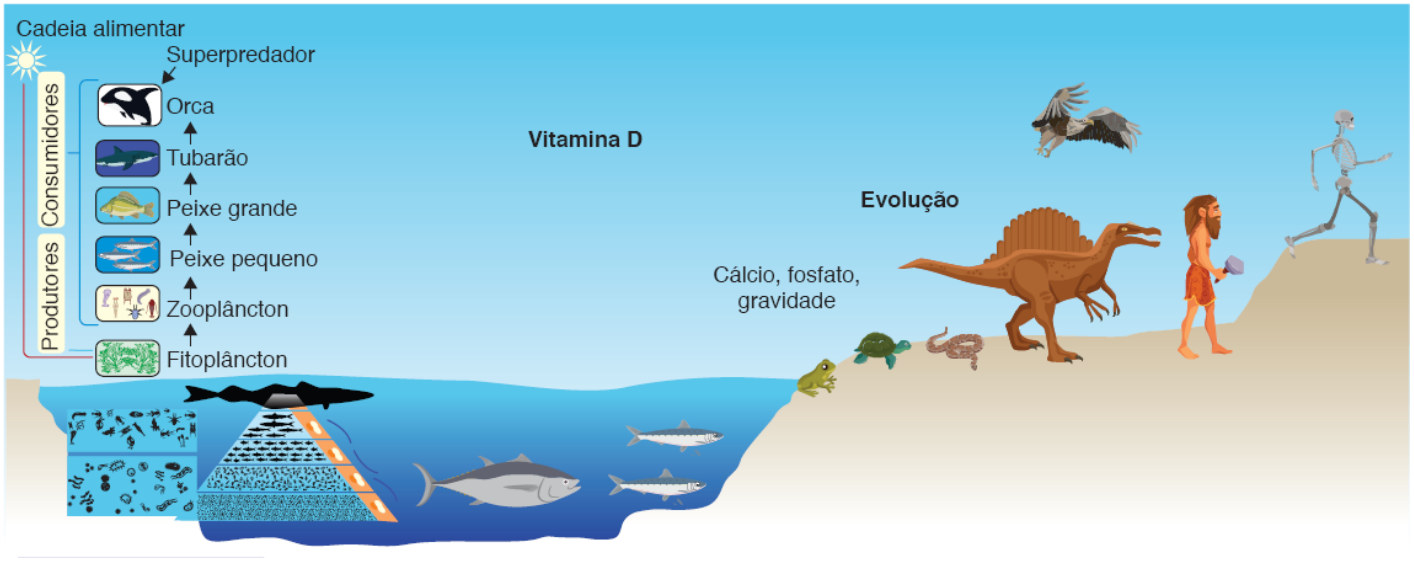


Figura 80.1 Esquematização da origem do sistema endócrino envolvendo a vitamina D (VD), a partir do plâncton até os seres vertebrados. Formas mais primitivas como o fitoplâncton, o zooplâncton e a maioria das plantas e dos animais expostos à luz solar têm a capacidade de produzir VD. Devido à ausência da camada de ozônio na atmosfera, acredita-se que a VD protegia os organismos contra danos no DNA induzidos por radiação ultravioleta B há alguns bilhões de anos. A VD encontrada no fitoplâncton e no zooplâncton foi transferida, ao longo da cadeia alimentar, aos animais marinhos e, posteriormente, aos terrestres para a sustentação do esqueleto. (Adaptada de Hernigou et al., 2018.)[4]

METABOLISMO DA VITAMINA D

A VD é um hormônio lipossolúvel com duas formas principais e vários metabólitos: vitamina D2 (VD2) e vitamina D3 (VD3), também denominadas ergocalciferol e colecalciferol, respectivamente. A VD3 é sintetizada na pele a partir do precursor 7-deidrocolesterol em resposta à radiação solar ultravioleta B (UVB). Ela também pode ser obtida a partir da dieta, porém está presente em apenas alguns alimentos como: peixes gordurosos de águas profundas, gema de ovo e fígado bovino.[5,6] A VD2, encontrada em algumas plantas, é produzida comercialmente pela irradiação de levedura. Tanto a VD2 como a VD3 podem ser suplementadas na dieta.[3]

O colecalciferol e o ergocalciferol são carreados pela proteína de ligação da vitamina D (VDBP; do inglês, *vitamin D binding protein*) até o fígado, onde ocorre uma hidroxilação do carbono 25, formando a 25(OH) vitamina D (25-OHD [calcidiol]), que é a principal forma circulante da VD e cujo nível sérico é usado para determinar se a quantidade corporal dessa vitamina está adequada. No rim, acontece uma segunda hidroxilação no carbono C1 pela enzima 1α-hidroxilase, resultando na forma biologicamente ativa da VD, a $1,25(OH)_2$ vitamina D ($1,25\text{-}OH_2D$ [calcitriol]). Esta etapa também ocorre em variados tecidos em que a enzima está presente, como próstata, mama, cólon e sistema imune, entre outros.[7,8] Importante ressaltar que as fontes de VD são escassas e os seres humanos dependem principalmente da produção cutânea catalisada pela radiação solar UVB (Figura 80.2).[6]

Acoplada à VDBP, a $1,25(OH)_2D$ é transportada até a célula, onde pode agir de forma genômica, ligando-se ao receptor de vitamina D (VDR) no citosol, com fosforilação e heterodimerização com o receptor do ácido retinoico (RXR) e ligação ao elemento responsivo do receptor da vitamina D (VDRE) na região promotora do gene-alvo, o que regula positiva ou negativamente a expressão de mRNA. Na ação não genômica, a $1,25(OH)_2D$ se liga ao VDR da membrana e à proteína de ligação esteroide de resposta rápida (MARRS), o que induz mudanças rápidas nas vias de sinalização, como a da proteinoquinase ativada por mitógeno (MAPK) (ver Figura 80.2).[8]

A principal ação da VD é o controle dos níveis séricos de cálcio e fósforo e a mineralização do esqueleto. A $1,25(OH)_2D$ atua principalmente no duodeno, aumentando a absorção de cálcio. Na ausência de VD, somente 10 a 15% do cálcio ingerido são absorvidos. Age também nos osteoblastos, estimulando a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa beta (RANKL), que, por sua vez, interage com o RANK e induz a diferenciação de monócitos em osteoclastos, os quais mobilizam o cálcio do osso.[3,5,9]

A $1,25(OH)_2D$ apresenta também outras ações biológicas, incluindo inibição da diferenciação celular e da angiogênese, estímulo da produção de insulina e inibição da produção de renina. Além disso, ela estimula sua própria degradação, por aumentar a expressão da 24-hidroxilase, que metaboliza a 25-OHD e a $1,25(OH)_2D$ em formas inativas hidrossolúveis.[10,11] O VDR é expresso em quase todas as células humanas e parece participar de maneira direta ou indireta da regulação do genoma humano.[12]

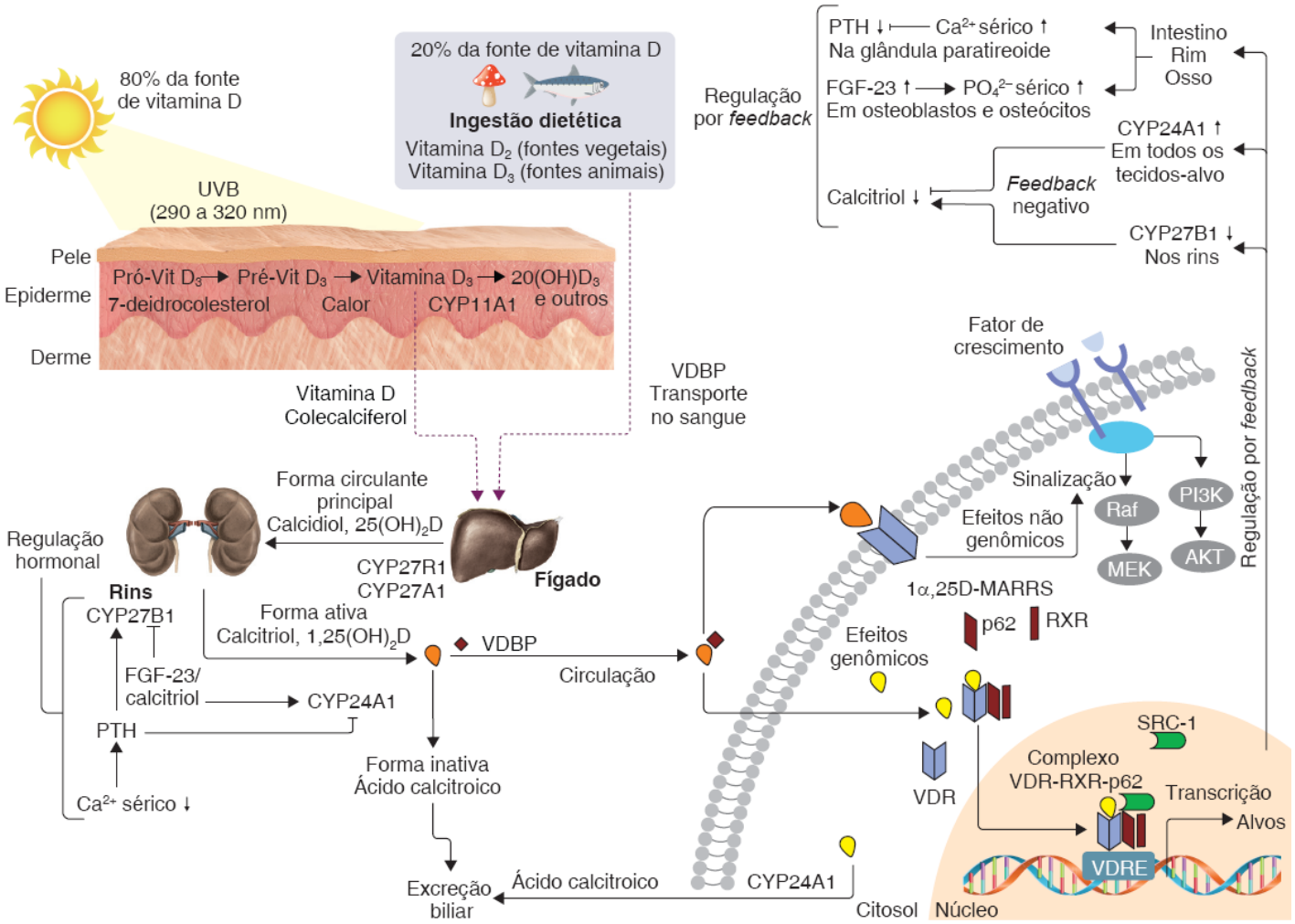


Figura 80.2 Esquematização da síntese da 1,25(OH)$_2$D. Por meio da ação da radiação ultravioleta e do calor, o 7-deidrocolesterol isomeriza-se em colecalciferol na pele. No fígado, o colecalciferol é transformado em 25(OH) vitamina D (25-OHD) sob a ação da 25-hidroxilase. Nos rins, a 25-OHD pode transformar-se tanto na forma ativa quanto na inativa do hormônio, quando submetida à ação da 1α-hidroxilase ou da 24-hidroxilase, respectivamente. (Adaptada de Jeon e Shin, 2018.)[8]

A síntese da 1,25(OH)$_2$D é regulada principalmente pelo paratormônio (PTH), bem como pelos baixos níveis séricos de cálcio e fósforo. É inibida pelo fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23), produzido pelos osteócitos, hormônio que reduz a reabsorção tubular de fosfato (ver Figura 80.2).[1]

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE 25-OHD

A VD sérica sintetizada pela pele não é um bom marcador para avaliação do nível da VD, pois, pouco tempo após a sua síntese ou sua absorção intestinal, desaparece da circulação. Assim, a determinação do *status* da VD baseia-se na medição sérica da 25-OHD, que é o metabólito mais estável e abundante no soro humano, com meia-vida de aproximadamente 3 semanas, enquanto a da 1,25(OH)$_2$D é de apenas 4 horas.[2,3,13] Ainda não há consenso sobre se as concentrações de 25-OHD livre ou biodisponível seriam um marcador confiável do nível da VD em comparação com suas concentrações totais.[2]

A dosagem laboratorial da 25-OHD apresenta dificuldades, entre elas, o fato de ser moderadamente lipofílica, ligar-se avidamente à VDBP, estar presente em concentrações baixas (nanomolar) e existirem duas estruturas similares (25-OH$_2$D e 25-OH$_3$D).[1]

Há controvérsias em relação ao melhor método para a dosagem da 25-OHD. O radioimunoensaio (RIA) foi muito utilizado inicialmente, porém novos imunoensaios, que utilizam plataformas quimioluminescentes automatizadas ou ensaios imunoenzimáticos, substituíram os RIA. Eles medem a 25-OHD total, não diferenciando a 25-OH$_2$D da 25-OH$_3$D. O RIA subestimava os níveis de 25-OHD, quando os níveis dominantes eram de 25-OH$_2$D; já a quimioluminescência tende a propiciar resultados mais elevados. No entanto, o método considerado padrão-ouro de avaliação é a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS). Entre suas vantagens, está o fato de poder distinguir níveis

individuais de 25-OH_2D e 25-OH_3D, sendo útil no controle da suplementação com 25-OH_2D, quando ela é usada para tratamento.[13]

A acurácia das dosagens da VD varia amplamente entre os laboratórios e entre os diferentes ensaios. Mesmo com amostras idênticas, essa variação pode alcançar até 17 ng/mℓ.[14] O uso de um valor de corte padrão para avaliar o nível de VD é, portanto, problemático se aplicado para todos os laboratórios e todos os métodos.[2] Por esse motivo, foram criadas ferramentas de controle de qualidade, como o *International vitamin D external quality assessment scheme* (DEQAS), na tentativa de diminuir essas variações na análise dos dados.[15]

A doença óssea causada pela deficiência de VD (raquitismo e/ou osteomalacia) está associada a níveis séricos de 25-OHD < 10 a 12 ng/mℓ, consensualmente considerada deficiência grave.[2] Mais recentemente, o termo insuficiência de VD tem sido usado para descrever valores subótimos de 25-OHD que podem ser associados a outras doenças. A definição de "deficiência" ou "insuficiência" ainda é uma questão de debate.[3]

Níveis séricos ideais de vitamina D

Os níveis séricos ideais de VD são discutíveis. Para o Institute of Medicine (IOM), os níveis > 20 ng/mℓ protegem 97,5% da população saudável de doenças como osteoporose e osteomalacia.[1,16] A Sociedade Brasileira de Farmacologia Clínica também estabelece o ponto de corte > 20 ng/mℓ como o ideal. Já a International Osteoporosis Foundation (IOF) recomenda, em seu posicionamento de 2010, um limiar de 30 ng/mℓ para maior redução de quedas e fraturas.[17] A Endocrine Society, por sua vez, em seu posicionamento de 2011, definiu, como deficiência, níveis de 25-OHD < 20 ng/mℓ, e insuficiência, valores entre 21 e 29 ng/mℓ.[18]

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), em seus posicionamentos oficiais sobre os intervalos de referência da 25-OHD para a população, estratificaram os níveis séricos ideais, de acordo com idade e características individuais, da seguinte forma: > 20 ng/mℓ para a população saudável abaixo de 60 anos de idade; entre 30 e 60 ng/mℓ para a população de risco (idosos, gestantes, lactantes, indivíduos com osteoporose, história de quedas e fraturas, raquitismo/osteomalacia, causas secundárias de osteoporose, hiperparatireoidismo, síndromes de má absorção, doenças autoimunes, doenças inflamatórias e doença renal crônica); > 100 ng/mℓ como risco de toxicidade e hipercalcemia.[5]

A incerteza em relação aos níveis ideais de VD tem origem em dois fatores: diferenças nos objetivos dos estudos (avaliação de fratura, concentrações de PTH, absorção de cálcio) e também no método bioquímico usado na dosagem da 25-OHD. A identificação dos níveis circulantes de 25-OHD necessários para prevenir hiperparatireoidismo secundário é um dos parâmetros preferidos para a definição dos níveis ideais de 25-OHD, sendo, para isso, considerado ideal o nível de 30 ng/mℓ. No entanto, esse valor representa a média populacional e não a realidade individual. Em alguns indivíduos, inclusive, níveis muito baixos de VD podem não elevar o PTH.[11]

Outra definição sobre o nível ótimo de VD seria aquele necessário para não causar elevação da 1,25$(OH)_2$D ou, então, concentrações de 25-OHD que promovam a máxima absorção intestinal de cálcio. Heaney concluiu que essa absorção ocorre com níveis superiores ou iguais a 32 ng/mℓ.[19]

Fontes de variação no nível de 25-OHD

Fatores que reconhecidamente influenciam os níveis de 25-OHD incluem raça, ingestão de VD, exposição ao sol, uso de protetor solar, adiposidade e idade.

Indivíduos de áreas geográficas de alta latitude podem ter risco aumentado para a deficiência dessa vitamina, devido à falta de exposição à luz solar e à radiação UVB. A pigmentação da pele está associada à redução dos níveis séricos de VD devido à sua menor produção na pele, pois a melanina compete pelo fóton da radiação UVB.[12] Idosos apresentam afinamento de epiderme e derme com o processo de envelhecimento, com consequente redução da reserva do precursor da VD.[12]

Indivíduos com síndromes de má absorção intestinal ou após realização de cirurgia bariátrica são incapazes de absorver bem a VD, e pacientes com síndrome nefrótica perdem na urina a VDBP.[3] O uso de medicações, como anticonvulsivantes e antirretrovirais, aumenta o catabolismo da 25-OHD, com menor produção de 1,25$(OH)_2$D.[3] Glicocorticoides, antifúngicos, colestiramina e orlistate também aumentam o risco de deficiência de VD.[6]

Vale ressaltar também que os níveis de 25-OHD alcançados após a mesma dose oral de reposição de VD variam muito entre os indivíduos.[1,20] A variação genética representada pelos polimorfismos do VDR e da VDBP poderia explicar, em parte, essa variabilidade.[21]

INDICAÇÕES PARA DOSAGEM DA 25-OHD

O consenso da Endocrine Society recomenda a dosagem de VD em pacientes com risco de deficiência.[18] Situações especiais de risco são: suspeita clínica de raquitismo ou osteomalacia, adultos e crianças com dor óssea, elevação da fosfatase alcalina ou PTH e baixos níveis séricos de cálcio ou fósforo. Pacientes com idade avançada, alto risco de quedas e com osteoporose podem também beneficiar-se dessa dosagem. Entretanto, ainda é controverso se a reposição rotineira de VD em grupos de alto risco poderia tornar a mensuração da VD desnecessária.[3] Ademais, não há evidências de benefícios da triagem rotineira para deficiência de VD.[18]

A SBEM não recomenda a mensuração da 25-OHD para a população geral, sendo indicada para a população de risco (quadro clínico de osteomalacia ou raquitismo; osteoporose; idosos com história de quedas ou fraturas; obesos; grávidas e lactentes; pacientes com síndromes de má absorção, hiperparatireoidismo, insuficiência renal ou hepática, doenças granulomatosas ou linfomas; indivíduos em uso de medicamentos que interfiram no metabolismo da VD). Condições que limitem a exposição solar também devem ser consideradas.[6]

EPIDEMIOLOGIA DA HIPOVITAMINOSE D

Os estudos de prevalência de hipovitaminose D têm alta variabilidade em seus resultados. Primeiramente, os mesmos têm como população-alvo grupos distintos, como a população geral, pacientes com fratura de quadril, hospitalizados ou idosos que vivem em asilos. Além disso, a deficiência apresenta um caráter sazonal, sendo mais prevalente nos meses de inverno. Essa sazonalidade pode contribuir para um aumento de até 15% nos níveis ao final do verão.[22]Há também diferenças geográficas, que refletem não somente o nível de exposição solar e variação dietética de diferentes povos, mas também o tipo de suplementação existente em vários países.

Sendo assim, considerando deficiência de VD como < 10 a 12 ng/mℓ, a prevalência varia de 7 a 27% na população adulta da Europa, 8 a 17% no Sudeste Asiático e Austrália e 5% nos EUA. No entanto, se o nível normal for considerado como 20 ng/mℓ, a prevalência chega a 50% na Europa, no Canadá, na Austrália e na Nova Zelândia, bem como a 30% nos EUA.[22]

No Brasil, não se dispõe de um estudo nacional, porém dados regionais têm demonstrado alta prevalência de insuficiência em diversas cidades, inclusive nas mais ensolaradas, como Recife. Nesta cidade, observou-se, entre mulheres pós-menopausadas, que 8% apresentavam valores de 25-OHD < 15 ng/mℓ e 24% < 20 ng/mℓ.[23] Em um estudo de São Paulo, a prevalência de hipovitaminose D foi de 71,2% no grupo de idosos institucionalizados e de 43,8% nos idosos atendidos em ambulatório.[24] No estudo SPADES, realizado em diversas populações da cidade de São Paulo, hipovitaminose D foi observada em 91,5% dos institucionalizados, 87,6% dos idosos da comunidade, 48,5% dos idosos fisicamente ativos e 40,3% dos jovens.[25] A avaliação de 1.933 mulheres osteopênicas ou osteoporóticas brasileiras participantes do estudo Arzoxifeno mostrou que a maior prevalência de hipovitaminose D (níveis < 20 ng/mℓ) foi registrada na Região Sul, com média de 24,5%, duas vezes maior que em Recife e Salvador. A prevalência de hipovitaminose D nesta população aumentou mais de 60% considerando o nível de 30 ng/mℓ como normal.[26]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

A VD parece ser importante para uma série de processos fisiológicos, incluindo saúde musculoesquelética, desenvolvimento cerebral, reparo do DNA, regulação de diversos genes, ação em doenças autoimunes e cardiovasculares, além de possível proteção contra cânceres, sobretudo o colorretal.[3] Os efeitos extraósseos da VD resultam do VDR e da enzima 1α-hidroxilase em diversos tecidos, incluindo pâncreas, sistema imune, macrófagos, endotélio vascular, estômago, epiderme, cólon e placenta. Nesses tecidos, a 25-OHD pode ser convertida em $1,25(OH)_2D$, sendo esse um efeito parácrino na regulação local da expressão dos genes.[12]Entretanto, os benefícios extraósseos da VD não são tão evidentes quanto os efeitos musculoesqueléticos.[27]

Efeitos musculoesqueléticos

A manifestação clássica da deficiência é o raquitismo e/ou a osteomalacia, resultantes de defeito na mineralização do osso (ver Capítulo 89, *Raquitismo e Osteomalacia*).[28,29] Contudo, mesmo na ausência dessas condições, há efeitos benéficos potenciais da VD na saúde óssea relacionados com o aumento na densidade mineral óssea (DMO) de quadril em mulheres e homens, como observado nos participantes do NHANES III.[30]

Por outro lado, ensaio clínico randomizado com adultos saudáveis tratados com VD não resultou em melhora da saúde óssea medida por tomografia quantitativa periférica de alta resolução (DMO volumétrica) nem da resistência óssea (combinação da avaliação da massa, morfologia e microarquitetura ósseas).[31] Há dúvidas também em relação ao efeito da deficiência e da suplementação da VD no risco de fraturas.

Uma metanálise de 12 ensaios clínicos randomizados mostrou redução do risco de fraturas não vertebrais com doses de reposição superiores a 400 UI/dia.[32] Segundo a recomendação da força-tarefa dos serviços preventivos dos EUA (USPSTF), a suplementação de 400 UI/dia de VD e 1.000 mg de cálcio não mostrou benefício na prevenção primária de fraturas em mulheres na pós-menopausa e homens da comunidade, o que não se aplica a pessoas com história de osteoporose ou com aumento do risco de quedas.[33] Por outro lado, a suplementação diária combinada de VD e cálcio em 6 estudos randomizados mostrou redução de 16% no risco de fraturas de quadril.[34]

Há relatos de efeitos da VD durante o desenvolvimento das células musculares, associando a sua deficiência com fraqueza muscular proximal e aumento no risco de quedas na população idosa.[35-37] Metanálise de 8 estudos demonstrou a redução do risco de quedas com doses > 700 UI/dia e níveis séricos acima de 25 ng/mℓ.[35]

Efeitos extraesqueléticos

Até o momento, não há relação de causalidade comprovada entre o *status* de VD e a maioria de seus possíveis efeitos extraesqueléticos. Logo, a maioria dos consensos não recomenda a reposição de VD, além daquela necessária para manter a saúde óssea. Recente revisão sistemática de metanálises, que compilou 83 estudos, não demonstrou novas evidências de que a suplementação de VD proporcionaria efeitos na maioria das condições extraesqueléticas, incluindo-se doença cardiovascular, adiposidade, metabolismo da glicose, transtornos do humor, função muscular, adenomas colorretais ou condições maternas e perinatais.[38]

Outra revisão sistemática, incluindo cerca de 290 estudos de coorte prospectivos e 172 estudos randomizados, mostrou associação inversa entre as concentrações de 25-OHD e doenças cardiovasculares, concentrações de lipídios séricos, inflamação, distúrbios do metabolismo da glicose, ganho de peso, doenças infecciosas, esclerose múltipla, transtornos do humor, declínio da função cognitiva e todas as causas de mortalidade. Altas concentrações de 25-OHD não foram associadas à redução do risco de cânceres, exceto para câncer colorretal. Resultados de estudos de intervenção não demonstraram efeito da suplementação de VD na ocorrência de doenças, inclusive de câncer colorretal. Processos inflamatórios envolvidos na ocorrência de doenças podem reduzir os níveis de 25-OHD, de forma que a hipovitaminose D poderia ser apenas um marcador deste amplo espectro de distúrbios clínicos.[39]

A potencial relação entre VD e redução da progressão tumoral pode ocorrer por promoção da diferenciação celular, inibição da proliferação de células cancerígenas e ações anti-inflamatórias, imunomoduladoras, pró-apoptóticas e antiangiogênicas.[12] Em pacientes portadores de câncer, níveis mais altos de VD ao diagnóstico ou tratamento já foram associados a maior sobrevida.[40] Em metanálise recente, que incluiu 10 estudos randomizados para avaliar o efeito da suplementação de VD *versus* placebo na prevenção de qualquer tipo de câncer com pelo menos 3 anos de acompanhamento, a VD foi associada à redução significativa na mortalidade relacionada ao câncer, porém não à sua incidência.[41]

Há evidências de aumento do risco de infecções (virais e bacterianas) por deficiência de VD e de que a hipovitaminose D promove aumento do risco de doenças autoimunes, tuberculose e síndrome da imunodeficiência humana (AIDS). Porém, estudos de intervenção em humanos não reduziram de maneira uniforme o risco de infecções.[36] Recente revisão sistemática de metanálises ressaltou que a suplementação de VD pode ajudar a prevenir infecções comuns do trato respiratório superior e exacerbações da asma.[38]

Muitos estudos observacionais associam a hipovitaminose D com alterações metabólicas, como resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, síndrome metabólica, diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral e aterosclerose.[42,43] Apesar dessa plausibilidade verificada em estudos *in vitro* e epidemiológicos, estudos de intervenção não validaram um nível ótimo de VD para reduzir o risco cardiovascular.[40,44]

Tanto adipócitos quanto o pâncreas são alvos potenciais para a VD, pois expressam VDR e isto pode estar associado ao gasto energético, secreção de insulina e tolerância à glicose. Estudos em humanos demonstram uma associação entre os baixos níveis de VD e obesidade, podendo isto ocorrer por diluição/sequestro da VD no maior tecido adiposo presente, fato que pode ser revertido com a perda de peso.[45] A maioria dos estudos, porém, não conseguiu demonstrar efeito

benéfico da suplementação de VD em indivíduos com resistência insulínica, marcadores inflamatórios ou outros aspectos da síndrome metabólica.[37]

Algumas metanálises de estudos de intervenção sugerem uma redução no risco de mortalidade em 6 a 8% com a suplementação, e outras não registram diminuição significativa.[36,46] O estudo Hisayama, realizado na população japonesa, sugeriu que nível baixo de $1,25(OH)_2D$ é um fator de risco potencial, especialmente para morte cardiovascular e morte por infecção respiratória.[47] O estudo D-Health, realizado em idosos da Austrália, apresentou efeitos nulos na redução de todas as causas de mortalidade, sugerindo que o incremento no nível sérico de VD na população geral não promove melhora no *status* de saúde.[48] Em pacientes gravemente enfermos com deficiência de VD e com alto risco de morte, a suplementação de VD não proporcionou vantagem sobre o placebo em relação à mortalidade.[49]

Algumas condições neurológicas, como autismo, doenças de Alzheimer e Parkinson, podem ter correlação com os níveis de VD. Consenso internacional sobre hipovitaminose D e cognição relata aumento do risco de declínio cognitivo e demência em idosos, mas afirma que a deficiência dessa vitamina não deve ser usada como biomarcador de diagnóstico ou prognóstico na doença de Alzheimer, devido à falta de especificidade e a evidências insuficientes.[50]

RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS

Segundo a Endocrine Society, crianças entre 0 e 1 ano de idade requerem, pelo menos, 400 UI/dia de VD (1 U = 25 ng) e crianças acima de 1 ano de idade requerem, no mínimo, 600 UI/dia para manter a saúde óssea. Adultos entre 19 e 70 anos de idade necessitam de 600 UI/dia, e acima de 70 anos de idade, 800 UI/dia. Ainda são necessários mais dados para comprovar se esses níveis são suficientes em propiciar todos os benefícios não esqueléticos da VD. Em pacientes específicos, doses maiores que as recomendadas podem ser necessárias para se alcançar um nível mínimo de 30 ng/mℓ, como, por exemplo, pacientes em uso de anticonvulsivantes, glicocorticoides, cetoconazol ou antifúngicos. Grávidas e lactantes necessitam de 600 UI/dia (Quadro 80.1).[18]

O IOM recentemente atualizou as referências dietéticas de VD nos EUA e no Canadá. Propôs-se um aumento moderado na ingestão diária e reconheceu-se que as evidências atuais ainda não comprovam os benefícios não esqueléticos dessa vitamina e que ingestões elevadas da mesma podem ter efeitos adversos. O IOM postula, para a maioria dos grupos, uma ingestão de 600 UI/dia e aumentou o limite superior de tolerância para 4.000 UI/dia. Indivíduos acima de 71 anos de idade podem requerer até 800 UI/dia, devido às mudanças físicas e comportamentais decorrentes de sua faixa etária. Essas recomendações baseiam-se nas necessidades de pessoas com baixa exposição solar. O limite superior de tolerância em crianças de 1 a 3 anos de idade é de 2.500 UI/dia, 3.000 UI/dia para crianças entre 4 e 8 anos de idade e 4.000 UI/dia para as outras faixas etárias.[51]

Quadro 80.1 Recomendações de doses de vitamina D para prevenção e tratamento de insuficiência e deficiência dessa vitamina.

Prevenção de insuficiência e deficiência			Tratamento de insuficiência e deficiência
Idade	**Dose mínima diária**	**Dose máxima diária recomendada**	
0 a 1 ano	400 UI (25 ng)	< 6 meses: 1.000 UI > 6 meses a 1 ano: 1.500 UI	2.000 UI/dia, por 6 semanas, *ou* 50.000 UI/semana, por 6 semanas, ou até que o nível sérico desejado seja alcançado
> 1 a 18 anos	600 UI	1 a 3 anos: 2.500 UI 4 a 8 anos: 3.000 UI > 8 anos: 4.000 UI	
19 a 50 anos	600 UI	4.000 UI	50.000 UI/semana, por 8 semanas, ou até que o

			nível sérico desejado seja alcançado, *ou* 7.000 UI/dia, até que o nível sérico desejado seja alcançado
> 50 a 70 anos	600 UI	4.000 UI	
> 70 anos	800 UI	4.000 UI	
Grávidas ou lactantes	600 UI	4.000 UI	Evitar doses semanais
Obesos, síndrome de má absorção, fármacos que interfiram com VD	–	–	3.000 a 10.000 UI/dia

Adaptado de Dusso et al., 2005.[9]

TRATAMENTO

Em relação à saúde óssea e à prevenção de quedas, a necessidade de tratamento, assim como os níveis séricos ideais, está mais bem definida. Para a prevenção de câncer ou em relação às doenças cardiovasculares, não há dados que comprovem seu benefício. A SBEM não indica a suplementação generalizada de VD para toda a população, sendo os benefícios do tratamento mais evidentes nas populações em risco para deficiência.[6]

A suplementação pode ser realizada tanto com VD3 como com VD2, embora a VD3 apresente algumas vantagens: maior disponibilidade no mercado, maior utilização em estudos clínicos, posologias mais versáteis e elevações mais efetivas da 25-OHD.[6] As formas ativas da VD, como calcitriol ou alfacalcidiol, não devem ser utilizadas, por terem meia-vida curta e maior custo, não corrigirem o estado de hipovitaminose D e implicarem maior risco de efeitos colaterais.[6]

As doses de VD necessárias para se alcançarem os objetivos em relação à saúde óssea variam (ver Quadro 80.1). Existe uma recomendação especial para crianças e adultos obesos ou em situações de alto risco de deficiência, em que a dose deve ser dobrada ou até mesmo triplicada.

Nos casos de deficiência, o tratamento pode exigir uma reposição mais agressiva, com doses diárias de 7.000 UI ou semanais de 50.000 UI, por 6 a 8 semanas, até que o nível ótimo seja alcançado. O tratamento pode ser repetido, se necessário, e deve ser seguido da dose de manutenção, de acordo com a faixa etária. Em pacientes portadores de má absorção intestinal, recomenda-se a dose diária de 6.000 a 10.000 UI, embora doses mais altas possam ser necessárias. Pacientes com hiperparatireoidismo primário e deficiência de VD também devem ser tratados conforme a necessidade.[18]

Em gestantes, devem-se evitar doses semanais de suplementação. A placenta possui a enzima 1α-hidroxilase, cuja função independe dos níveis de PTH, sendo responsiva à quantidade disponível desse substrato. Deste modo, altas doses semanais poderiam induzir produção aumentada de calcitriol com potencial efeito deletério no feto, devendo-se dar preferência, assim, à reposição diária.[6]

Segurança da suplementação de vitamina D

A VD é uma molécula complexa que age concomitantemente como hormônio e vitamina; assim sendo, os efeitos da sua suplementação são complexos. Existe um paradoxo inerente, quando se considera a reposição de vitaminas, havendo uma curva em "J" ou "U" na relação entre a VD e todas as causas de mortalidade, com elevação de mortalidade com níveis de 25-OHD < 20 ng/dℓ e > 50 ng/dℓ.[52] Entretanto, esses dados são de estudos de coorte observacionais, ainda sendo necessários estudos a longo prazo para elucidar esta questão.

A intoxicação pela VD ocorre com níveis altos (25-OHD > 90 ng/mℓ) e promove a redução da produção de $1,25(OH)_2D$ em parte pela supressão do PTH. Pode causar hipercalcemia grave, hipercalciúria e insuficiência renal, sendo uma condição potencialmente fatal, se não adequadamente tratada. Suplementação de VD em altas doses em idosos com função renal prejudicada pode acelerar o risco cardiovascular, necessitando ainda de mais estudos conclusivos.[1]

A síntese endógena mediada pela produção solar supre 60 a 80% das necessidades de VD, sendo este processo finamente regulado para evitar a sua excessiva produção. A exposição prolongada ao sol direciona a conversão da pré-

vitamina D3 em um fotoisômero inativo (lumisterol ou taquisterol). Por outro lado, a suplementação oral de VD2 ou VD3 não passa por esse processo de termorregulação, demandando mais atenção em sua suplementação.[1]

Mesmo doses baixas de 400 UI/dia combinadas com reposição de cálcio podem ser associadas à litíase urinária, como demonstrado no estudo WHI, que relatou aumento de nefrolitíase em 17% no grupo tratado com VD e cálcio, em comparação ao grupo placebo.[53]Esse aumento, no entanto, parece estar mais relacionado com a reposição de cálcio do que com a VD, pois o estudo ViDA, com a reposição de 100.000 UI de VD3 mensal, não mostrou aumento do risco de litíase renal.[44]

Outro estudo avaliou a reposição de 500.000 UI oral uma vez ao ano para uma população de mulheres idosas e resultou em aumento do risco de fraturas e quedas.[54] Portanto, altas doses anuais não são recomendadas.[54]

De todo modo, quanto às respostas nas doses recomendadas, a vitamina D costuma ser segura, já que, dificilmente, alcança concentrações tóxicas de 25-OHD.[6]

Resumo

O papel da vitamina D (VD) na saúde óssea é bem estabelecido, sendo a sua deficiência responsável por defeito na mineralização óssea, com consequentes raquitismo e osteomalacia. A hipovitaminose D pode causar quadros de hiperparatireoidismo secundário, perda óssea e fraturas. Foram também descritas propriedades pleiotrópicas da VD, como influência em proliferação celular, desempenho muscular e metabolismo energético. Há alta prevalência de hipovitaminose D no mundo, e, portanto, medidas preventivas são recomendadas. Apesar da controvérsia em torno dos níveis séricos ideais de VD, devem-se considerar o quadro clínico e o risco para a saúde óssea de cada paciente na decisão terapêutica. O tratamento da deficiência de VD é realizado preferencialmente com a vitamina D3. É importante ressaltar que valores de 25-OHD > 60 ng/mℓ não apresentam benefícios comprovados, e os valores > 100 ng/mℓ aumentam o risco de hipercalcemia e intoxicação por VD.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosen CJ, De Paula FJA. Vitamin D safety and requirements. Arch Biochem Biophys. 2012; 523:64-72.
2. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:669-84.
3. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc. 2011; 86:50-60.
4. Hernigou P, Auregan JC, Dubory A. Vitamin D: part I; from plankton and calcified skeletons (500 million years ago) to rickets. Int Orthop. 2018; 42:2273-85.
5. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC et al. Consensus – reference ranges of vitamin D from Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). J Bras Patol Med Lab. 2017; 53:377-81.
6. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58:411-33.
7. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004; 80(6 Suppl):1689S-96S.
8. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Exp Mol Med. 2018; 50:20.
9. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 289:F8-28.
10. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:471-8.
11. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. 2005; 26:662-87.
12. Castro LCG. O sistema endocrinológico da vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55:566-75.
13. Lai JKC, Lucas RM, Clements MS et al. Review. Assessing vitamin D status: pitfalls for the unwary. Mol Nutr Food Res. 2010; 54:1-10.
14. Granado-Lorencio F, Mosteiro JS, Herrero-Barbudo C et al. 25-OH-vitamin D assay variation and subject management in clinical practice. Clin Biochem. 2010; 4:531-3.
15. Carter GD, Berry JL, Gunter E et al. Proficiency testing of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) assays. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010; 12:176-9.
16. Aloia JF. Clinical Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:2987-96.
17. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int. 2010; 21:1151-4.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1911-30.

19. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycho-lecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2003; 77:204-10.
20. Aloia JF, Patel M, Dimaano R et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Am J Clin Nutr. 2008; 87:1952-8.
21. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. Hum Mol Genet. 2010; 19:2739-45.
22. Peterlik M, Boonen S, Heide S et al. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem. Int J Environ Res Public Health. 2009; 6:2585-607.
23. Bandeira F, Griz L, Freese E et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54:227-32.
24. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:437-42.
25. Setsuo MS, Saraiva GL, Hayashi L et al. 25-hydroxyvitamin D delayed response to seasonal ultraviolet type B radiation: The Sao Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). In: The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting: ENDO 2011, 2011, Boston. ENDO 2011. Chevy Chase: EndoSociety. 2011; 93:93.
26. Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the arzoxifene generations Trial. Osteoporos Int. 2013; 24:2707-12.
27. Mitchell D. The relationship between vitamin D and cancer. Clin J Uncool Nurs. 2011; 15:557-60.
28. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. J Trop Pediatr. 2000; 46:132-9.
29. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. Am J Med. 1993; 95:519-23.
30. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. J Bone Miner Res. 2009; 24:935-42.
31. Burt LA, Billington EO, Rose MS. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength. JAMA. 2019; 322:736-45.
32. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009; 169:551-61.
33. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018; 319:1592-9.
34. Yao P, Bennett D, Mafhan M et al. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture. A systematic review and meta-analyses. JAMA Network Open. 2019; 2:e1917789.
35. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ. 2009; 339:b3692.
36. Bouillon R. Extra-skeletal effects of vitamin D. In: Giustina A, Bilezikian JP (Eds.). Vitamin D in clinical practice. Front Horm Res. 2018; 50:72-88.
37. Tang O, JuraschekSp, Appel LJ. Design features of randomized clinical trials of vitamin D and falls: a systematic review. Nutrients. 2018; 10. Pii:E964.
38. Autier P, Macacu A, Dragomkir M et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomized trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5:986-1004.
39. Autier P, Boniol M, Pizot C et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet. 2015; 2:76-89.
40. Manson J, Cook N, Lee M et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2018; 380:33-44.
41. Hayka, T, Samji V, Zayed Y et al. The role of vitamin D supplementation for primary prevention of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. J Comm Hosp Intern Med Perspect. 2019; 9:480-8.
42. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? J Am Coll Cardiol. 2011; 58:1547-56.
43. Pliz S, Kienreich K, Tomaschitz A et al. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2012; 243:83-91.
44. Sragg RKR. Overview of results from vitamin D assessment (ViDA) study. J Clin Invest. 2019; 42:1391-9.
45. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R et al. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women. J Bone Miner Res. 2017; 32:237-42.
46. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2007; 167:1730-7.
47. Umehara K, Mukai N, Hata J et al. Association between serum vitamin D and all-cause and cause-specific death in a general japanese population – The Hisayama Study. Circ J. 2017; 81:1315-21.
48. Neale RE, Armstrong BK, Baxter C et al. The D-Health Trial: a randomized trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer. Contemp Clin Trials. 2016; 48:83-90.
49. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all cause mortality in older U.S. adults. J Am Geriatr Soc. 2009; 57:1595-603.
50. Anmweiler C, Féron F, Gezen-AK D et al. Vitamine D et cognition chez La personne âgée: consensus et recommandations d'um groupe d'experts internationaux. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Veieil. 2016; 14:265-73.
51. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2010.

52. Melamed ML, Michos ED, Post W et al. 25OH vitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Arch Intern Med. 2008; 168:1629-37.
53. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Womens health initiative investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 2006; 354:669-83.
54. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303:1815-22.

81

Hiperparatireoidismo Primário | Diagnóstico e Tratamento

Lucio Vilar • Erico Higino de Carvalho • Erik Trovão Diniz • Renata de Oliveira Campos

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPTP), distúrbio que resulta da hipersecreção do hormônio da paratireoide ou paratormônio (PTH), é a causa mais comum de hipercalcemia diagnosticada ambulatorialmente.[1,2] Pode ocorrer a qualquer tempo, porém é mais frequente entre os 40 e 65 anos de idade. Mostra-se pouco comum na adolescência e, menos ainda, na infância. Predomina no sexo feminino, em uma proporção de aproximadamente 3:1.[3,4] O HPTP é uma doença relativamente comum, com estimada prevalência de 1 a 7 casos por 1.000 adultos e 0,78% em serviços de referência.[4-6] Em estudo recente realizado em Recife, observou-se uma prevalência de 1,62% em 371 mulheres na pós-menopausa.[7] A incidência de HPTP tem sido difícil de ser avaliada, com estimativas bastante variáveis (0,4 a 21,6 casos por 100.000 pessoas/ano). Dados recentes da Califórnia mostraram que a incidência anual de HPTP flutuou ao longo do estudo em 36,3 e 120,2/100.000 em mulheres (média de 65,5) e em 13,4 e 35,6 em homens (média de 24,7).[7]

CARACTERÍSTICAS E FUNÇÕES DAS PARATIREOIDES E DO PTH

As paratireoides são pequenas glândulas do sistema endócrino, do tamanho de uma ervilha, que estão geralmente localizadas atrás da tireoide. Localizações ectópicas incluem a tireoide, o mediastino e o ângulo da mandíbula. Em geral, há 4 paratireoides, porém algumas pessoas têm 6 ou, até mesmo, 8 glândulas.[8]

Existem dois tipos de células nas paratireoides (*principais* e *oxifílicas*), sustentadas por matriz de tecido conjuntivo reticular e adiposo. As células principais (eosinófilas) são menores e secretam o PTH. As células oxifílicas são maiores, mais basófilas e têm função desconhecida.[8]

A função principal das paratireoides é manter o nível de cálcio (Ca^{++}) no sangue no estreito limite adequado ao funcionamento dos sistemas nervoso e muscular. Receptores sensores de cálcio (CaSR) nas glândulas são ativados, quando há redução da calcemia, liberando o PTH na corrente sanguínea.[8,9]

Cálcio e fósforo (P) são os principais constituintes do osso, e 99% do Ca^{++} corporal encontram-se nos ossos. Juntos, Ca^{++} e P constituem 65% do peso ósseo. No sangue, cerca de 50% do Ca^{++} total está ligado a proteínas, principalmente albumina e globulinas. A fração livre do Ca^{++} constitui o cálcio ionizado.[8]

O PTH, proteína que, em mamíferos, contém 84 aminoácidos, é sintetizado como um precursor maior denominado pré-pró-PTH. O gene do PTH está localizado no cromossomo 11. A regulação do cálcio ionizado ocorre pela secreção do PTH (1-84) em resposta a mudanças na concentração desse mineral em uma faixa fisiológica relativamente estreita. A secreção de PTH é, por sua vez, regulada negativamente pelo CaSR, localizado na superfície das células principais paratireóideas, bem como pelo aumento no sangue do cálcio e da $1,25(OH)_2D$ (calcitriol). Hipomagnesemia grave também inibe a secreção do PTH. Em contraste, hipocalcemia, hipomagnesemia leve, deficiência de vitamina D e insuficiente produção renal de calcitriol estimulam a secreção desse hormônio. O PTH mantém o cálcio sérico em parâmetros normais, por intermédio de três mecanismos principais: estimulação da reabsorção de cálcio no túbulo distal do rim, estímulo da reabsorção osteoclástica no osso e ativação da 1a-hidroxilase no túbulo proximal renal, levando à síntese de calcitriol, que,

por sua vez, promove a absorção de cálcio no intestino delgado. Paratireoides, ossos, rins e intestino são, portanto, órgãos essenciais para a homeostase do cálcio.[5,8,9]

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Adenomas solitários das paratireoides são responsáveis por cerca de 85 a 90% dos casos de HPTP.[2,10] Hiperfunção em múltiplas glândulas paratireoides (uma categoria ampla que inclui hiperplasia e adenomas múltiplos) ocorre na maior parte dos casos restantes.[11] Na maioria das séries, o carcinoma de paratireoide é responsável por menos de 1% dos casos de HPTP;[11,12]adenomas podem ser múltiplos (2 a 4%).[13] Em 145 pacientes com HPTP tratados cirurgicamente, foram detectados 13 casos (9%) de paratireoides ectópicas, assim distribuídas: 4 (31%) no sulco traqueoesofágico, 4 (31%) intratímicas, 2 (15%) intratireoidianas, e as restantes foram localizadas na janela aortopulmonar, no mediastino anterior e na região submandibular.[14]

Doença em múltiplas glândulas representa o achado mais comum em indivíduos com as síndromes de hiperparatireoidismo familiar.[5,11] Raramente, adenomas e carcinomas de paratireoides podem cursar sem hiperparatireoidismo.[12,15,16] Também raros são cistos paratireóideos intratireoidianos hiperfuncionantes.[17] Os resultados de uma revisão sistemática quanto à etiologia de 20.225 casos de HPTP estão resumidos no Quadro 81.1.

Hiperparatireoidismo leve a moderado ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes submetidos à terapia crônica com lítio e frequentemente persiste após a suspensão do medicamento.[18] Pode também estar associado à irradiação externa do pescoço.[19] Incidência aumentada de HPTP tem sido relatada em indivíduos expostos à radiação em função do acidente nuclear em Chernobyl.[20]

Quadro 81.1 Etiologia do hiperparatireoidismo primário entre 20.225 pacientes.

Etiologia	Frequência (%)
Adenoma único	88,90
Hiperplasia	5,74
Adenoma duplo	4,14
Carcinoma	0,74

Adaptado de Ruda et al., 2005.[4]

Quadro 81.2 Genes implicados na tumorigênese paratireoidiana sindrômica e esporádica e síndromes relacionadas.

Gene	Proteína codificada	Síndromes associadas ao hiperparatireoidismo	Aspectos dos tumores paratireóideos sindrômicos	Defeitos nos tumores paratireóideos esporádicos
MEN-1	Menina	MEN-1: hipófise anterior, paratireoides e tumores enteropancreáticos	Tumores múltiplos assimétricos (> 99% benignos) ou hiperplasia	Inativação em ± 25 a 35% dos tumores benignos; mutações extremamente raras nos carcinomas
CDKN1B	p27	MEN-4: hipófise anterior, paratireoides e tumores enteropancreáticos	Tumores múltiplos assimétricos (> 99% benignos) ou hiperplasia	–

		HPTP em ≈ 80%; tumores da adeno-hipófise; tumores neuroendócrinos pancreáticos; outros potenciais achados: tumores carcinoides, tumores do córtex adrenal, neoplasias tireoidianas etc.		
HRPT2/CDC73	Parafibromina	Síndrome de hiperparatireoidismo–tumor de mandíbula; tumores uterinos e paratireóideos; cistos renais	Tumor único, comum (15% malignos)	Inativação em 70% dos cânceres; mutações raras nos adenomas
CASR	Receptor sensor de cálcio	FHH com inativação heterozigota; NSHPT com inativação homozigota	FHH: paratireoides com tamanho quase normal; alteração do *set-point* do cálcio sérico para a liberação do PTH NSHPT: marcante aumento de múltiplas glândulas	Expressão diminuída, comum; mutações extremamente raras
RET	c-Ret	MEN-2A: carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, hiperparatireoidismo primário	Tumor único, comum (> 99% benignos)	Mutações extremamente raras
CCND1/PRAD1	Ciclina D1	NA	NA	Expressão exagerada resulta de rearranjo no DNA que envolve o gene do PTH

DNA: ácido desoxirribonucleico; MEN-1/MEN-2A/MEN-4: neoplasia endócrina múltipla tipos 1, 2A e 4; FHH: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HPTP: hiperparatireoidismo primário; NSHPT: hiperparatireoidismo neonatal grave; PTH: paratormônio; NA: não aplicável. Adaptado de Segiet et al., 2015;[21] Groussin, 2015.[23]

O oncogene ciclina D1 (*PRAD1*) está exageradamente expresso em 20 a 40% dos casos de adenomas paratireóideos esporádicos e em uma proporção ainda maior de carcinomas.[21] No entanto, nenhuma mutação ativadora *missense* do *PRAD1* foi identificada nesses tumores (Quadro 81.2).[21] A expressão aumentada da ciclina D1 (e outras isoformas da ciclina D) aumenta a transcrição de múltiplos genes necessários para a síntese do DNA e a progressão do ciclo celular.[21-23]

A etiologia do carcinoma de paratireoide é desconhecida; entretanto, o recém-descoberto gene *HRPT2* tem sido implicado em sua patogênese.[12,24] Esse gene é um supressor tumoral, está localizado no cromossomo 1q21-q31 e codifica uma proteína denominada parafibromina.[22,24] Mutações no *HRPT2* são raras em adenomas esporádicos, mas são

encontradas em 20% dos casos de carcinomas aparentemente esporádicos e na maioria dos pacientes com a *síndrome de hiperparatireoidismo–tumor de mandíbula* (ver adiante).[21-24]

SÍNDROMES DE HIPERPARATIREOIDISMO FAMILIAR

Cerca de 10% dos casos de HPTP correspondem a tipos de hiperparatireoidismo familiar que podem surgir isoladamente ou associar-se a doenças endócrinas hereditárias autossômicas dominantes, como as neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (MEN-1), tipo 2A (MEN-2A) e tipo 4 (MEN-4), a síndrome do hiperparatireoidismo–tumor de mandíbula (HTM) e a hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) (ver Quadro 81.2).[5,21-28]

A *MEN-1* consiste primariamente em tumores ou hiperplasia de paratireoide, adenomas hipofisários e neoplasias pancreáticas. Ela relaciona-se a apenas 2 a 4% dos casos de HPTP. A *MEN-2A*, por sua vez, caracteriza-se por carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma e HPTP. Este último representa a manifestação mais comum da MEN-1 (presente em até 100% dos casos) e ocorre em 20 a 30% dos pacientes com MEN-2A.[25] Mais recentemente descrita, a *MEN-4* é causada por mutações germinativas no gene *CDKN1B* e tem como manifestações mais frequentes os adenomas paratireóideos e hipofisários.[25]

A *HTM* resulta de mutações no gene *HRPT2* (em cerca de 50 a 75% dos casos), que codifica a parafibromina, e caracteriza-se por tumores de paratireoides e fibromas ossificantes da mandíbula.[21,26] Clinicamente exterioriza-se por hipercalcemia na infância ou na adolescência e, ao contrário das outras síndromes herdadas, o adenoma da paratireoide é mais comum do que a hiperplasia. Também existe risco aumentado para carcinoma de paratireoide (em 15 a 20% dos casos). Outras possíveis manifestações são lesões renais, como tumor de Wilms, rins policísticos e hamartomas.[5,10,26]

A FHH, também conhecida como *hipercalcemia benigna familiar*, parece responder por cerca de 2% dos casos assintomáticos de hipercalcemia.[27,28] Trata-se de uma síndrome geneticamente heterogênea, de transmissão autossômica dominante, que resulta de mutações de perda de função em 3 genes distintos (*CASR*, *GNA11* e *AP2S1*).[27] Mutações no *CASR*, que codifica o receptor sensor de cálcio (CaSR), caracterizam a FHH tipo 1 (FHH1). Mutações no *GNA11*, codificador da subunidade G-11 (Gα11), causam a FHH2, ao passo que a FHH3 decorre de mutações no *AP2S1*, gene que codifica a subunidade -2σ da proteína adaptadora.[2,27-29]

Mutações inativadores no gene *CASR* causam aumento no limiar de supressão do cálcio sobre a secreção do PTH, que se traduz por pequena elevação nos níveis desse hormônio e hipercalcemia leve a moderada, não progressiva, presente desde o nascimento e, na maioria dos pacientes, não responsiva à cirurgia.[27,28] Indivíduos homozigotos para o gene apresentam hiperparatireoidismo neonatal grave, que se caracteriza por hipercalcemia, desmineralização óssea e hiperplasia das paratireoides.[5,27,28] Nos rins, o defeito no CaSR causa aumento da reabsorção tubular de cálcio, o que justifica a hipocalciúria característica da FHH.[22,27]

A FHH geralmente se manifesta na infância ou na adolescência, e há história familiar de hipercalcemia.[27,28] Ela é caracterizada por elevações do cálcio sérico com baixa excreção urinária de cálcio nas 24 horas, evidenciada pela razão cálcio:*clearance* de creatinina [CCCR] tipicamente < 0,01, observada em 80% dos casos. As concentrações do PTH são normais em 80% dos pacientes, com mínima elevação no restante[22,29] No HPTP, a CCCR geralmente é > 0,02 e a elevação dos níveis de PTH é mais marcante, embora eles possam ser normais em pelo menos 10% dos casos. Contudo, pode haver uma superposição nos valores de CCCR e PTH nas duas condições.[27,29] Nestes casos, testes genéticos tornam-se necessários.

Recentemente foi proposta uma nova ferramenta na distinção entre FHH e HPTP, denominada Pro-FHH. Nesta ferramenta, medem-se o cálcio sérico, o PTH, a osteocalcina sérica e a CCCR. Na coorte de Paris, com um ponto de corte de 0,928, o Pro-FHH teve 100% de especificidade e 100% de valor preditivo positivo para o HPTP.[30] Como limitação, o teste somente foi validado em adultos com níveis normais de PTH.[30]

O *hiperparatireoidismo familiar isolado* (HFI) é uma doença rara em adultos. Para seu diagnóstico, é preciso excluir outras causas de hipercalcemia familiar mencionadas.[28] Em algumas famílias, representa uma variante alélica da MEN-1, pois seu gene foi mapeado no *locus* dela. Em outras famílias, pode resultar de mutação no *CASR* ou, mais raramente, ser uma variante da síndrome HTM.[23] Em um recente estudo,[31] com 22 indivíduos com HFI, os percentuais encontrados de mutações nos genes *MEN-1*, *CASR* e *HRPT2* foram, respectivamente, de 23%, 18% e 0%. Em outros dois estudos,[32,33] a prevalência de mutação no *HRPT2* variou de 3 a 14%.

QUADRO CLÍNICO

O HPTP clássico, na forma originalmente descrita por Albright e Reifenstein na década de 1930, associava-se à nefrolitíase em cerca de metade dos casos e à doença óssea (*osteíte fibrosa cística*) em aproximadamente 25%.[5,11] A adoção da dosagem sistemática do cálcio sérico resultou tanto em um aumento significativo na incidência da doença como no surgimento de uma nova apresentação clínica, a *forma assintomática* do HPTP. Esta última caracteriza-se pela ausência de envolvimento ósseo e renal, porém muitos pacientes podem apresentar sintomas vagos ou inespecíficos, como astenia, cansaço fácil, depressão, transtornos da memória etc.[5,11] Atualmente, em várias séries, a maioria dos pacientes (80 a 90%) tem a forma assintomática – sendo o HPTP um achado, quando se diagnostica hipercalcemia em exames de rotina –, ao passo que cálculos renais são vistos em 15 a 20% dos pacientes, e doença óssea acomete menos de 5% deles.[10,34,35] Entretanto, em alguns outros países, como Índia e China, a doença óssea ainda prepondera.[36] Entre as variadas casuísticas, a discrepância na prevalência de doença óssea grave parece estar relacionada à deficiência de vitamina D, que exacerbaria a gravidade do envolvimento esquelético, mesmo em países tropicais.[10,35]

Manifestações renais

Nefrolitíase recorrente é a manifestação renal mais característica do HPTP (Figura 81.1), sendo relatada em cerca de 15 a 20% dos casos. Perda gradativa da função renal e, mais raramente, nefrocalcinose podem também ocorrer.[37]

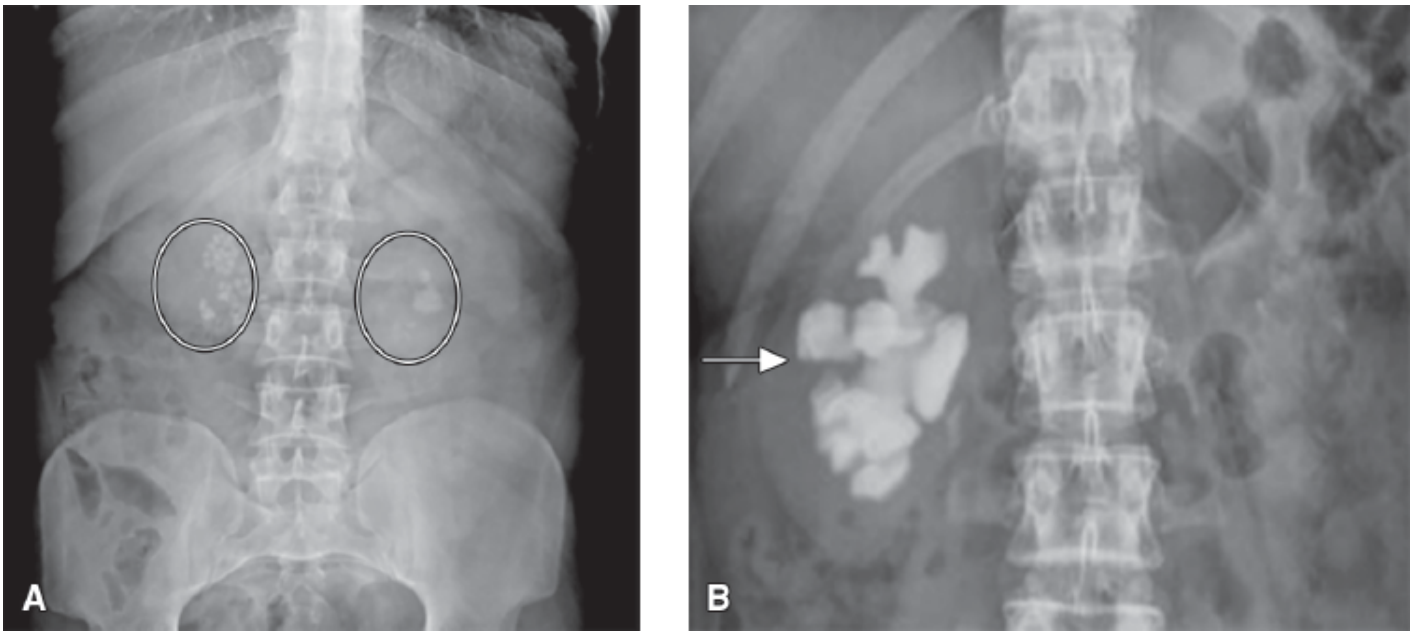


Figura 81.1 Nefrolitíase recorrente é a manifestação renal mais característica do hiperparatireoidismo primário. **A.** Presença de múltiplos cálculos renais bilaterais (*círculos*). **B.** Cálculo coraliforme (*seta*).

Envolvimento ósseo

Caracteristicamente, no HPTP há maior perda de osso cortical do que trabecular (Figura 81.2). Isso ocorre em função de o PTH ter ação catabólica no esqueleto apendicular (sobretudo nos terços médio e distal do rádio) e ação anabólica no esqueleto axial (vértebras).[10,37] Dores ósseas (de intensidade e localização variáveis), fraturas patológicas (Figuras 81.3 e 81.4) e fraqueza muscular (geralmente proximal) são as queixas mais frequentes relacionadas à doença óssea. Deformidades e comprometimento progressivo da deambulação também podem ocorrer. Entretanto, eventualmente os pacientes podem ser assintomáticos e ter seu envolvimento ósseo apenas revelado por radiografia simples, densitometria óssea e/ou cintilografia óssea.[37,38]

O achado radiológico mais sensível e específico da osteíte fibrosa cística é a reabsorção óssea subperiosteal, mais bem evidenciada nas falanges (Figura 81.5) e porções distais das clavículas. Outras manifestações incluem osteopenia generalizada (nos casos mais graves), desmineralização "em sal e pimenta" do crânio (Figura 81.6) e os *tumores marrons* ou osteoclastomas. Estes últimos representam um processo reativo não neoplásico, devido a reabsorção óssea e lesão óssea localizada, induzido pelo PTH. Seu nome deriva de seu aspecto marrom-avermelhado decorrente de micro-hemorragias e deposição de hemossiderina. Radiologicamente, os tumores marrons caracterizam-se como lesões líticas, bem definidas, que expandem ou erodem o osso afetado (Figura 81.7), e podem simular uma neoplasia primária óssea ou lesão metastática. Esses tumores ocorrem mais frequentemente na pelve, em ossos longos e na clavícula, mas podem também acometer a maxila, a mandíbula, as costelas e o crânio (Figura 81.8).[39-41] Tumor marrom mandibular ou

maxilofacial pode eventualmente ser a manifestação inicial do HPTP.[39,40] Muito raramente os tumores marrons podem invadir a órbita, resultando em proptose.[41] Perda da lâmina dura dos dentes pode também ser observada no HPTP, mas é um achado inespecífico, encontrado em doenças periodontais.[37]

Figura 81.2 A. Paciente de 15 anos de idade com hiperparatireoidismo primário grave e deformidades resultantes de múltiplas fraturas. **B.** Observar a intensa reabsorção óssea e a deformidade no úmero esquerdo.

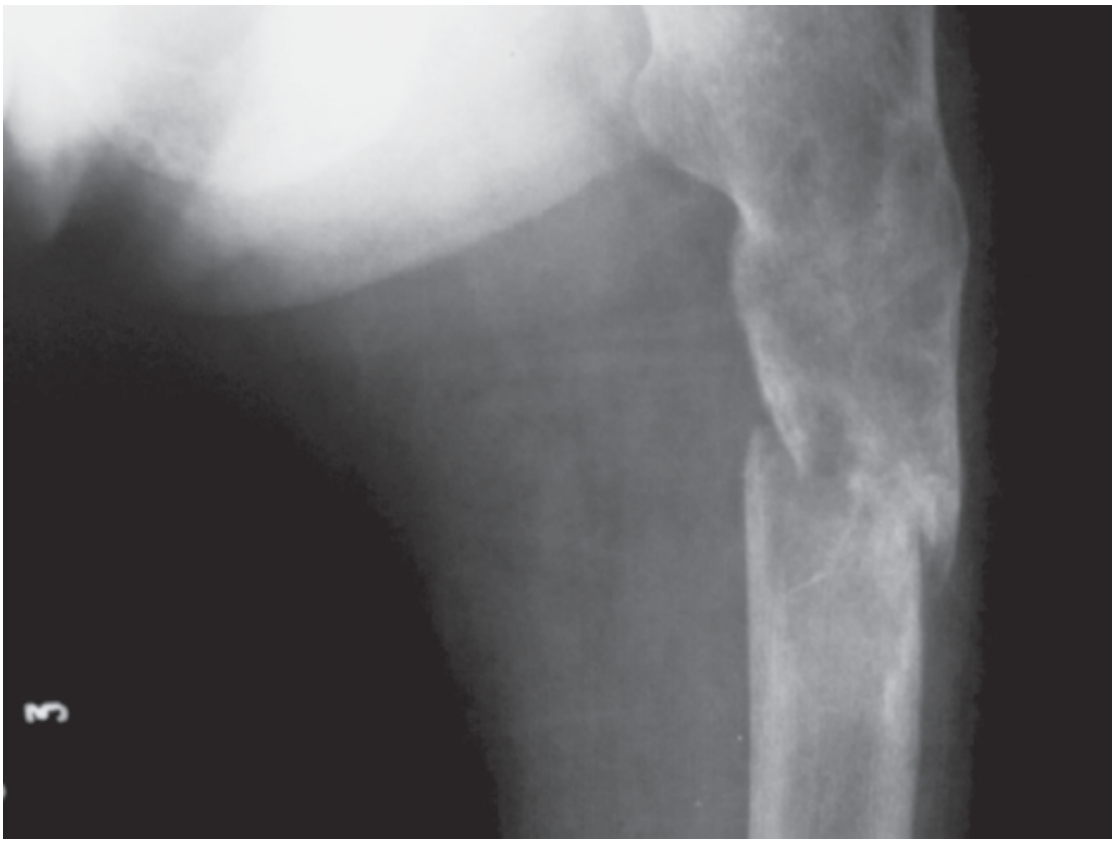


Figura 81.3 Fratura espontânea de fêmur em caso de hiperparatireoidismo primário grave.

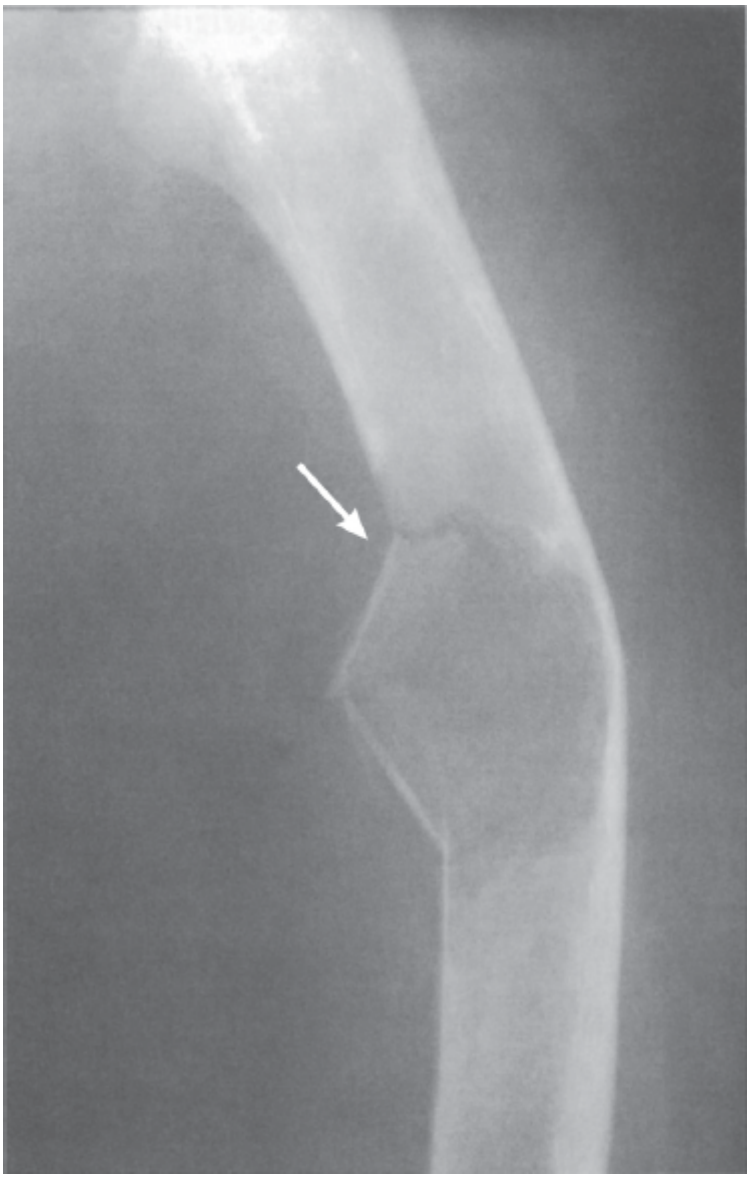


Figura 81.4 Fratura em fêmur, ocorrendo sobre um osteoclastoma (*seta*), após mínimo traumatismo, em uma paciente com hiperparatireoidismo primário grave (cálcio > 14 mg/dℓ e paratormônio > 1.000 pg/mℓ).

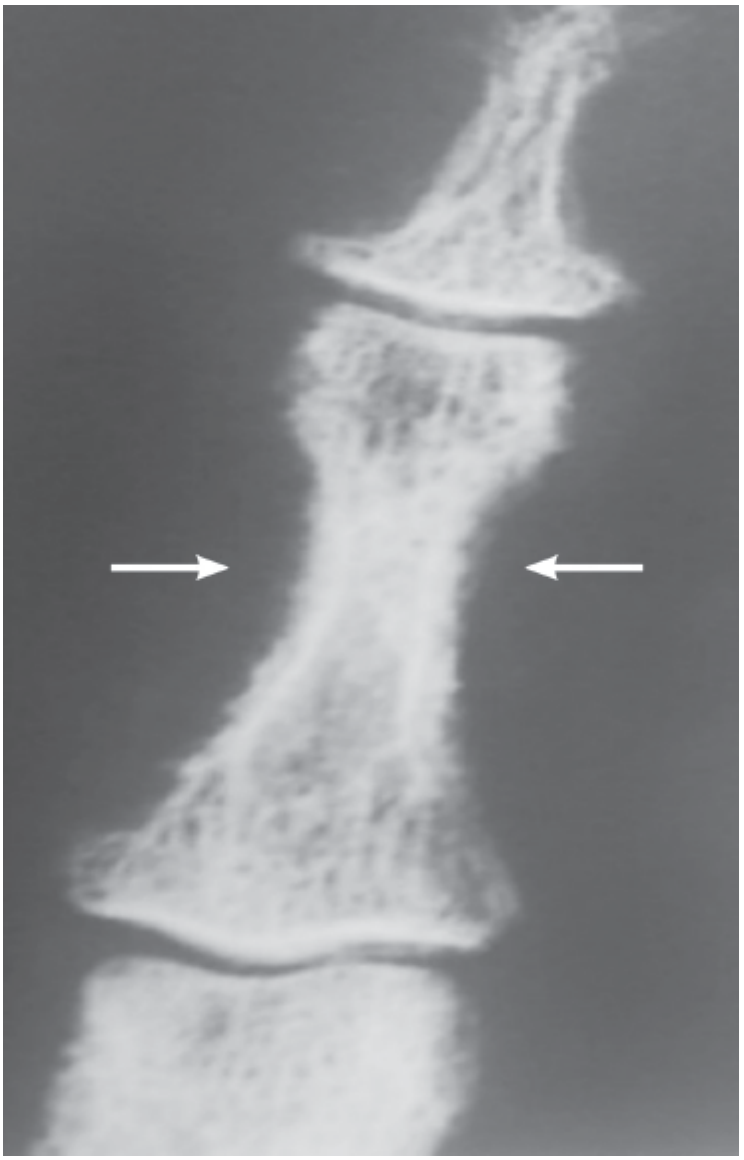


Figura 81.5 Aspecto característico da reabsorção subperióstea nas falanges (*setas*).

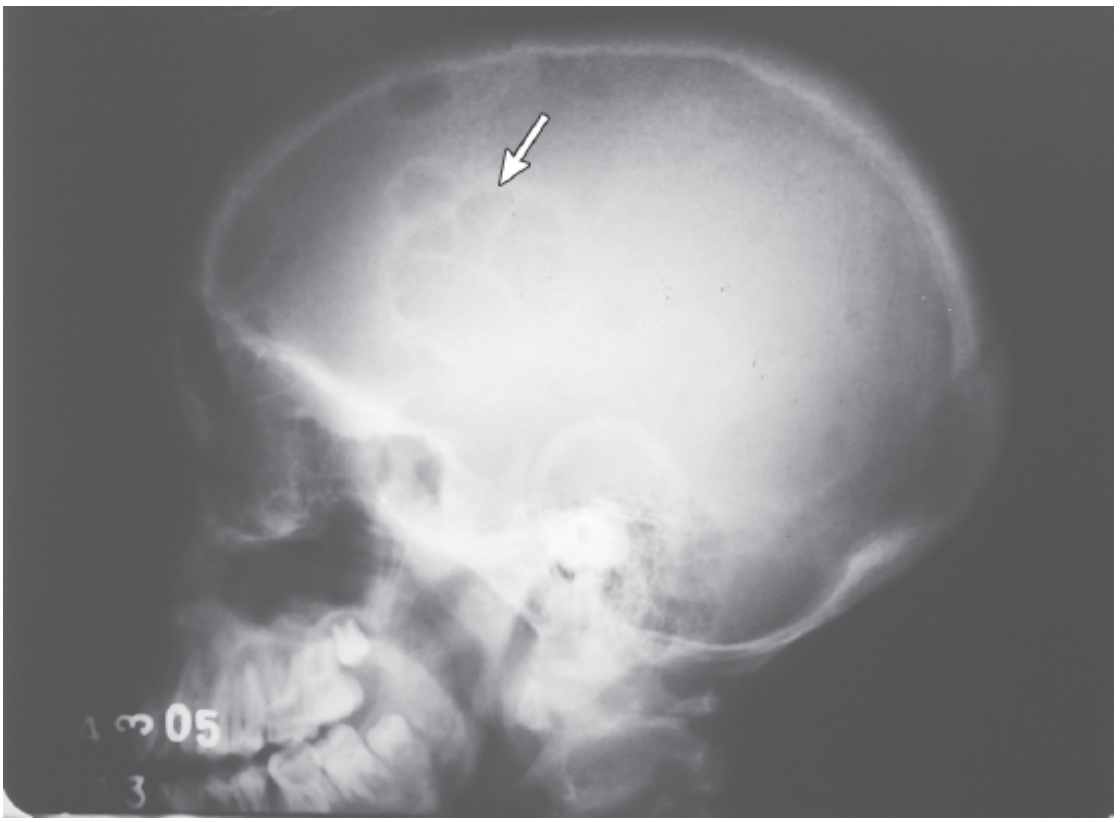


Figura 81.6 Desmineralização craniana no hiperparatireoidismo primário, com o clássico aspecto de "sal e pimenta". Importante observar também lesões ósseas líticas (*seta*).

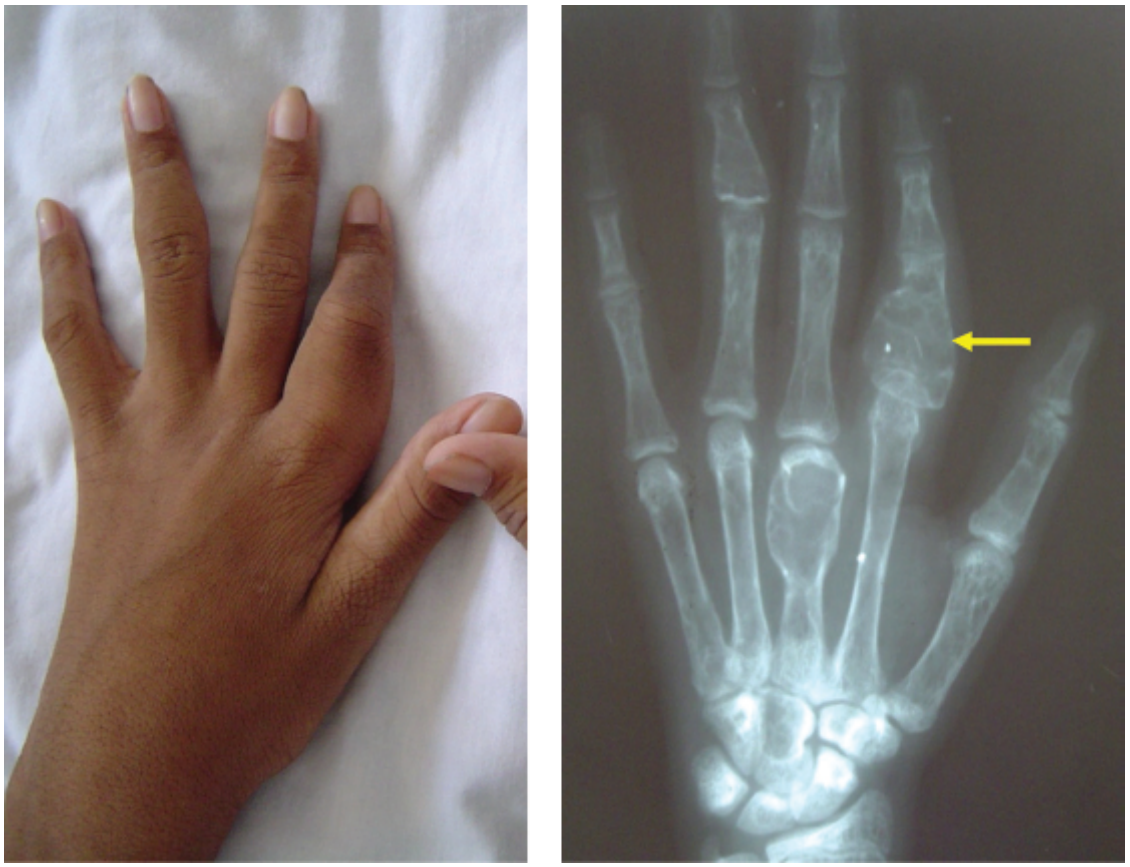


Figura 81.7 Paciente de 15 anos de idade com hiperparatireoidismo primário grave e deformidades nas mãos. Os osteoclastomas eram palpáveis (*seta*).

Caracteristicamente, à densitometria óssea, observa-se predomínio de perda no osso cortical. Entretanto, quando o HPTP é mais avançado, o envolvimento ósseo será mais generalizado, e todo o esqueleto pode estar envolvido. Na cintilografia óssea, podem ser visualizadas áreas de hipercaptação focal ou difusa (Figura 81.9).[9,30,31]

Manifestações cardiovasculares

Alguns estudos relataram taxas variáveis de distúrbios cardiovasculares no HPTP, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrofia ventricular esquerda, doença arterial coronariana, calcificações valvulares e miocárdicas, além de anormalidades nas funções cardíaca e vascular. Dislipidemia, caracterizada por diminuição da fração de colesterol ligada à lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e aumento dos triglicerídeos, também foi relatada.[10,42] Os dados sobre os efeitos benéficos da paratireoidectomia nessas manifestações ainda são conflitantes.[10,43]

Por outro lado, estudos populacionais mais recentes têm sugerido que uma forma mais branda da doença pode estar associada a aumento da mortalidade por todas as causas e a aumento na ocorrência de doença cardiovascular fatal e não fatal.[10,44]

Manifestações psiquiátricas

Sintomas psiquiátricos podem ocorrer em até 23% dos pacientes com HPTP; destes, 78% apresentam depressão e ansiedade.[45] Outras manifestações relatadas são fadiga, perda de memória, dificuldade de concentração, irritabilidade, somatização, bem como transtornos do humor e do sono.[34,45,46]

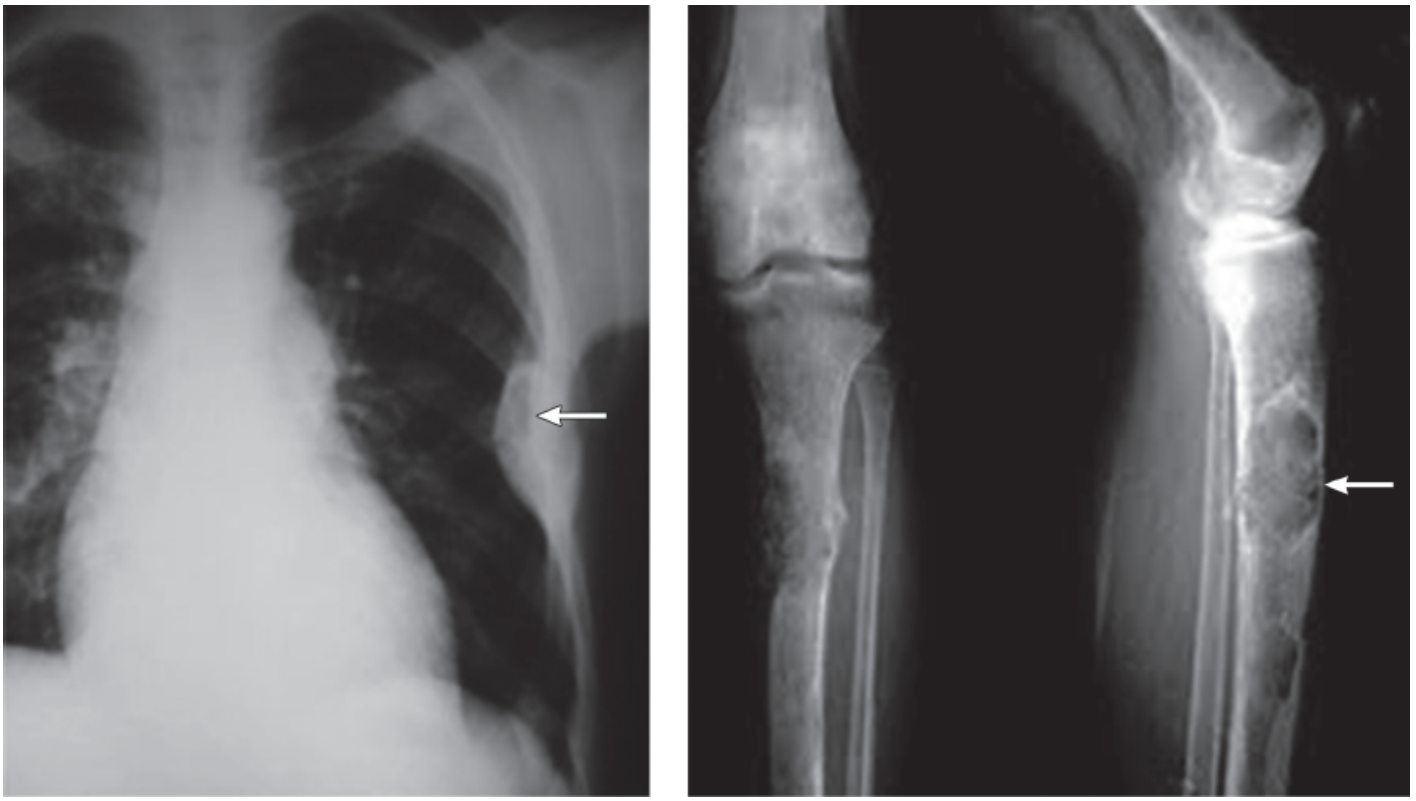


Figura 81.8 Lesões líticas (tumores marrons) em costela e tíbia (*setas*).

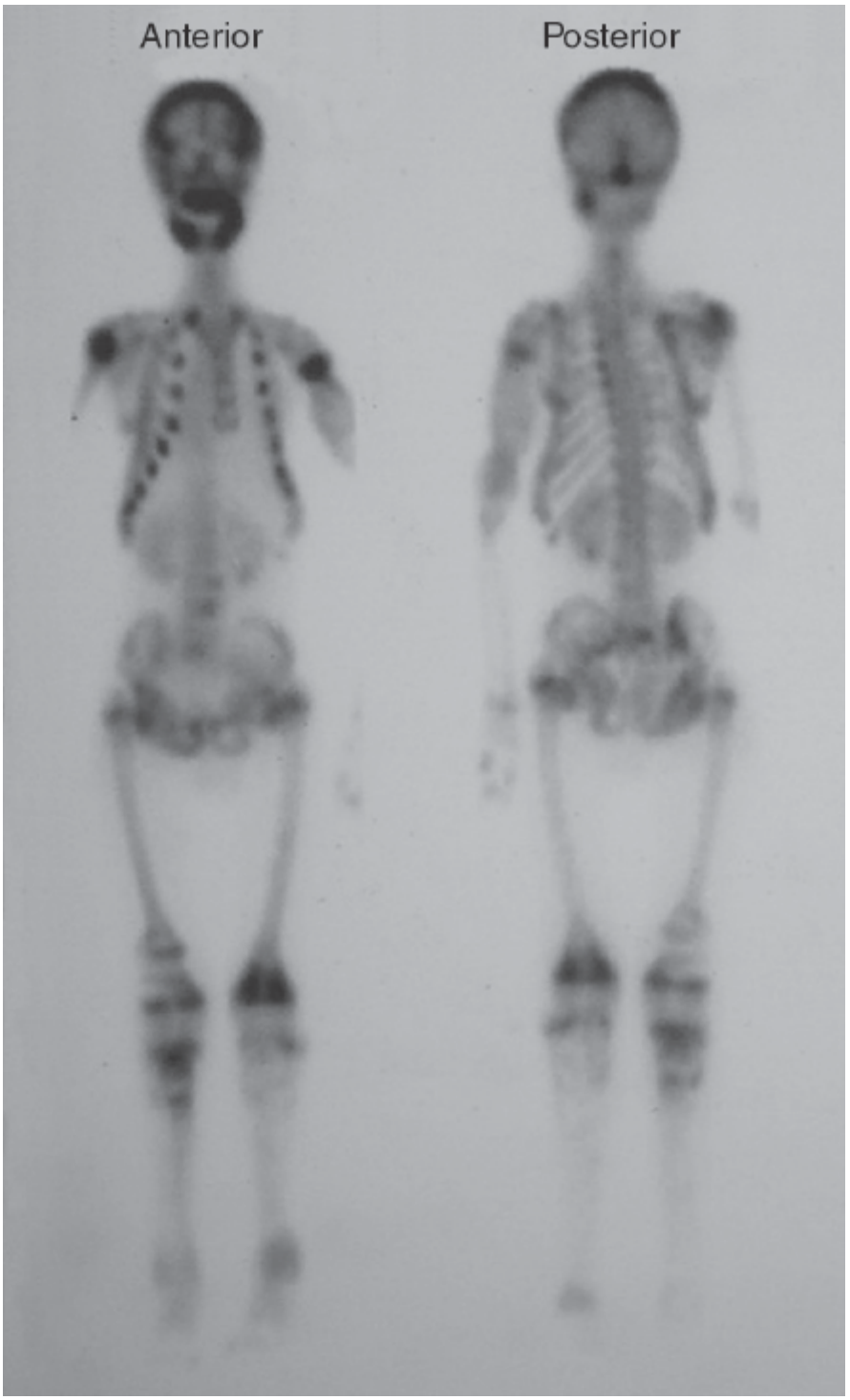


Figura 81.9 Cintilografia óssea, em caso de hiperparatireoidismo primário grave, com múltiplas áreas de hipercaptação do traçador (crânio, costelas, bacia, úmeros etc.).

Outras manifestações clínicas

Doença ulcerosa péptica e pancreatite são relacionadas com HPTP, mas não há uma evidência definitiva de relação causal. Há relatos de que pancreatite aguda ou crônica pode ser uma rara complicação do HPTP e, até mesmo, a manifestação inicial da doença,[47] incluindo raros casos de pancreatite aguda necrosante com óbito.[48] Na maioria dos grandes estudos, não se observou incidência aumentada de pancreatite no HPTP.[37,49] Na série da Mayo Clinic, pancreatite foi relatada em apenas 1,5% dos casos de HPTP.[50] Devido à hipercalcemia, podem também ocorrer poliúria, polidipsia, prurido e alterações gastrintestinais (anorexia, constipação intestinal e, nos casos graves, náuseas/vômitos).[10,34]

Calcificações ectópicas (pulmões, rins, artérias e pele) e ceratopatia em banda são raras, e neuropatia periférica é mencionada ocasionalmente.[34,37] Manifestações articulares podem ocasionalmente ser observadas, dentre as quais se incluem condrocalcinose (com ou sem ataques agudos de pseudogota), erosões justarticulares, fraturas subcondrais, sinovites traumáticas e gota úrica. Baqueteamento digital pode estar presente nos casos mais graves.[5,37]

Crise hipercalcêmica

Raramente, o HPTP pode se manifestar por uma crise hipercalcêmica ou crise paratireóidea, que é uma emergência médica e se caracteriza por hipercalcemia muito grave (cálcio sérico > 14 mg/dℓ [3,5 mmol/ℓ]).[4,5,37] Esta situação é mais frequente em pacientes com carcinoma paratireóideo (vista em cerca de 15% dos casos) do que com adenomas (< 2%).[34,37] Os sinais e sintomas mais usuais incluem desidratação (decorrente de poliúria e vômitos), arritmias cardíacas e sintomas neurológicos variando de sonolência e confusão mental a estupor e coma. Níveis de cálcio sérico > 15 a 16 mg/dℓ [3,75 a 4 mmol/ℓ]) implicam risco aumentado de coma, fibrilação ventricular e parada cardíaca.[4,5,37,38]

HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO NORMOCALCÊMICO

O hiperparatireoidismo primário normocalcêmico (HPTPN) tem sido descrito com frequência crescente na última década, caracterizando-se por elevação dos níveis séricos do PTH, pelo menos em duas ocasiões, associada a valores do cálcio sérico persistentemente normais, na ausência de causas secundárias de elevação do PTH (Quadro 81.3).[1,51] Por definição, cálcio ionizado, 25(OH) vitamina D (25-OHD), excreção urinária de cálcio e função renal precisam estar normais, para diferenciar o HPTPN do hiperparatireoidismo secundário[1,10] (ver Quadro 81.3). Atualmente, deficiência de vitamina D é a causa mais comum de elevação isolada do PTH.[6] Em geral, este hormônio começa a se elevar quando a taxa de filtração glomerular decai para menos de 60 mℓ/min e os níveis de 25-OHD são < 20 ng/mℓ.[6,52] O HPTPN tem sido diagnosticado em cerca um terço dos incidentalomas paratireóideos, identificados por meio de ultrassonografia (US) tireoidiana.[10]

A história natural do HPTPN ainda não está plenamente estabelecida, e permanece incerto se ele representa uma forma incipiente do HPTP clássico ou um diferente espectro dessa doença.[10,51] Progressão para hipercalcemia tem sido relatada em até 22% dos casos.[51,52,54,55] Em uma pequena coorte de 37 pacientes com HPTPN, 40% apresentaram evidência de progressão da doença (desenvolvimento de nefrolitíase, fraturas, marcante hipercalciúria ou declínio na densidade mineral óssea [DMO] > 10%) e 19% desenvolveram hipercalcemia.[54] Outros dados mostram que, quando pacientes com HPTPN são acompanhados durante uma média de 4 anos, 22% progredirão para hipercalcemia.[55] Dados mais recentes evidenciaram que, durante os 6 anos do estudo, 36 de 187 (19%) pacientes tornaram-se hipercalcêmicos, 67% em 2 anos e 5,5% após 4 anos.[55] Contudo, em dois outros estudos, todos os pacientes permaneceram com níveis normais durante o acompanhamento.[51]

Tampouco está estabelecida a prevalência do HPTPN. No *Osteoporotic Fractures in Men Study* (MrOS),[56] registrou-se uma prevalência de 0,4% em uma população de 2.364 homens, e de 3,1% no *Dallas Heart Study* (DHS), que avaliou 3.450 indivíduos de ambos os gêneros.[56] Em mulheres na pós-menopausa, a prevalência de HPTPN variou de 0,4 a 6% em populações não selecionadas,[55] atingindo 8,9% de mulheres brasileiras submetidas à investigação de osteoporose.[57] No entanto, nos estudos com maior prevalência, o cálcio ionizado não foi dosado. Em Recife, entre 371 mulheres na menopausa, foram detectados 4 casos de HPTPN (prevalência de 1,085), com cálcio total e cálcio ionizado normais.[7]

Quadro 81.3 Causas secundárias de elevação do paratormônio.

- Deficiência de vitamina D (25-OHD < 20 ng/mℓ ou 50 nmol/ℓ)
- Insuficiência renal crônica (TFG < 60 mℓ/min)
- Medicamentos (lítio, bisfosfonatos, anticonvulsivantes, hidroclorotiazida, denosumabe, furosemida, fósforo)
- Hipercalciúria renal
- Síndrome de má absorção (doença celíaca, fibrose cística, *bypass* gástrico etc.)
- Pseudo-hipoparatireoidismo

TFG: taxa de filtração glomerular. Adaptado de Bilezikian et al., 2005;[3] Bilezikian, 2012;[5] Bilezikian et al., 2014.[53]

Alguns estudos têm sugerido que o HPTPN não é uma condição indolente, revelando que a frequência de nefrolitíase, HAS e redução na DMO mostrou-se similar à observada no HPTP leve.[55,58,59]

É importante salientar que até 10% dos casos de aparente HPTPN têm cálcio sérico normal, mas valores elevados do cálcio ionizado e do PTH, caracterizando o HPTP clássico.[5,55]

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A rotina diagnóstica do HPTP inclui a dosagem sérica de cálcio, fósforo, albumina, fosfatase alcalina, PTH intacto, 25-OHD e creatinina. A urina de 24 horas deve ser coletada para dosagem de cálcio. Uma vez que as manifestações ósseas do HPTP são comuns, todos os pacientes devem ser submetidos a investigação óssea radiológica e densitometria óssea em coluna, fêmur proximal e rádio (terço distal). Além disso, deve ser pesquisada a litíase renal, de preferência por meio de US, mesmo em pacientes assintomáticos ou com HPTPN.[5,10]

Bioquimicamente, o HPTP caracteriza-se pela associação de hipercalcemia e PTH elevado ou inapropriadamente normal, enquanto nas outras condições de hipercalcemia há inibição das paratireoides, que se traduz por níveis séricos baixos do PTH.[3,5,34] A maioria dos pacientes com HPTP têm níveis de PTH elevados, mas em 8 a 12% dos casos eles estão normais, em geral, no limite superior da normalidade (em apenas 1%, PTH < 40 pg/mℓ) (Quadro 81.4).[1-3] Neste contexto, o diagnóstico de HPTP deve sempre ser considerado.

A dosagem de cálcio ionizado pode ser útil em casos selecionados, tais como em pacientes com hiper ou hipoalbuminemia, trombocitose, macroglobulinemia de Waldenström e mieloma. Nas duas últimas situações, a hipercalcemia pode estar presente, mas o cálcio ionizado no soro é normal (hipercalcemia artefatual).[10] Deve-se também sempre dosar o cálcio ionizado diante da suspeita de HPTPN.[55] Havendo hipoalbuminemia, pode-se corrigir a calcemia de acordo com os níveis de albumina, por meio da equação:[3,5]

$$\text{Cálcio sérico encontrado} - [0{,}8 \times (4 - \text{Albumina sérica encontrada})]$$

Quadro 81.4 Diagnóstico do hiperparatireoidismo primário.

Alterações laboratoriais
• PTH elevado (± *90% dos casos*)
• Cálcio sérico elevado (± *90% dos casos*) ou normal
• Hipercalciúria (*35 a 40%*)
• Fósforo sérico baixo (*25 a 50%*) ou normal
• Fosfatase alcalina, osteocalcina e cAMP urinário elevados
• Acidose metabólica hiperclorêmica (*eventualmente*)
• Hipomagnesemia (*eventualmente*)
• Anemia (± *50%*) e VHS aumentada
Possíveis alterações radiológicas
• Reabsorção óssea subperiosteal (falanges, clavículas etc.)
• Aspecto em “sal e pimenta” do crânio
• Lesões osteolíticas (*tumores marrons*)
• Perda da lâmina dura dos dentes
• Osteopenia/fraturas vertebrais etc.
• Nefrolitíase, nefrocalcinose
• Condrocalcinose (*em até 10%*)
Possíveis alterações à densitometria óssea
• Osteopenia ou osteoporose (predominantemente em osso cortical)
Possíveis alterações à cintilografia óssea

- Áreas de hipercaptação focal ou difusa

cAMP: monofosfato de adenosina cíclico; VHS: velocidade de hemossedimentação. Adaptado de Eastell et al., 2014.[34]

Outras alterações bioquímicas do HPTP com menor valor diagnóstico incluem hipofosfatemia (aproximadamente 25% dos pacientes), hipercalciúria (em cerca de 40% [e em 100%, quando há nefrolitíase]), aumento da $1,25(OH)_2D$ (em um terço dos casos), elevação do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) urinário e, com menos frequência, acidose metabólica hiperclorêmica. Esta última é observada nos casos com níveis muito altos de PTH, com consequente inibição da reabsorção tubular de fosfato. Portanto, hipercloremia e diminuição do bicarbonato sérico são achados úteis na diferenciação entre HPTP e outras causas de hipercalcemia. No HPTP, os marcadores bioquímicos de formação óssea (p. ex., fosfatase alcalina e osteocalcina séricas) e reabsorção óssea, como o C-telopeptídeo, com frequência estão aumentados.[3,5,8,34]

Hipomagnesemia pode eventualmente ocorrer, já que a reabsorção tubular de magnésio, ainda que estimulada pelo PTH, é inibida pela hipercalcemia. A magnitude da elevação do PTH e das demais alterações bioquímicas é mais pronunciada em pacientes com envolvimento esquelético do que naqueles com a forma assintomática.[3,37]

Os níveis séricos da 25-OHD estão frequentemente reduzidos em pacientes com HPTP e, como comentado, podem mascarar a hipercalcemia em alguns pacientes, mimetizando, assim, o HPTPN.[5,60,61] Acredita-se que os baixos níveis séricos de 25-OHD resultem da aceleração da conversão dessa vitamina em $1,25(OH)_2D$, mediada pelos altos níveis de PTH, bem como encurtamento da meia-vida da 25-OHD. Os valores séricos da $1,25(OH)_2D$ encontram-se no limite superior da normalidade ou francamente elevados (em até um terço dos casos).[1,5]

O HPTP pode, em alguns casos, manifestar-se por uma crise hipercalcêmica (cálcio sérico > 15 mg/dℓ). Em uma série recente,[62] tal situação foi detectada em 35 de 638 casos de HPTP e mostrou-se mais frequente em carcinomas, adenomas duplos ou lesões com aparência cística. A taxa de mortalidade foi também maior do que em pacientes submetidos à paratireoidectomia sem crise hipercalcêmica (2,8% *versus* 0,1%).[62]

Características clínicas e laboratoriais do carcinoma de paratireoide

O carcinoma de paratireoide, caracterizado por adesão do tecido glandular às estruturas adjacentes, tem crescimento lento e, de certa maneira, é indolente. Metástases geralmente são manifestação tardia desse carcinoma. À ocasião do diagnóstico, localizam-se em gânglios regionais e em outros órgãos em menos de 5% e 2% dos casos, respectivamente, enquanto a invasão para a tireoide e outras estruturas adjacentes é relatada em cerca de 25% (Quadro 81.5). As metástases a distância ocorrem por via hematogênica ou linfática, sendo mais comuns para pulmão (40%) e fígado (10%). Relatou-se também comprometimento de ossos, pleura, pericárdio e pâncreas.[12,63,64] Raramente, os carcinomas podem ser duplos ou localizados no mediastino.[64,65]

Em geral, o tamanho do carcinoma é muito maior do que o das lesões benignas. Na maioria dos estudos, seu diâmetro médio situa-se entre 3 e 3,5 cm, comparado com cerca de 1,5 cm para os adenomas. Por isso, 22 a 48% dos carcinomas são palpáveis, contra menos de 2% dos adenomas.[24,63,64]

Carcinomas caracterizam-se por níveis séricos do PTH intacto (10 a 65 pg/mℓ) bastante elevados (> 5 vezes o limite superior em mais de 70% dos pacientes, excedendo 1.000 pg/mℓ) e do cálcio (> 14 mg/dℓ em 50 a 75% dos pacientes, com crise hipercalcêmica em 14%).[24,63-65]Os níveis séricos de α e β-hCG podem estar elevados em pacientes com carcinoma.[63,64]Pacientes com adenomas de células oxifílicas podem ter elevação da calcemia e do PTH semelhante à de carcinomas, além de massa palpável.[66]

Quadro 81.5 Apresentação inicial em 163 pacientes com carcinoma de paratireoide.

Apresentação	Frequência (%)
Invasão local	23
Tireoide	15
Nervo laríngeo recorrente	4
Outros (músculo, traqueia, esôfago)	4

Metástases para linfonodos	4
Metástases a distância	2

Adaptado de Tuna et al., 2016.[58]

As manifestações renais e ósseas ocorrem em até 90% e 70% dos casos, respectivamente, sendo infrequente a forma assintomática.[24,63] Em até 50% dos pacientes, o envolvimento ósseo e renal ocorre simultaneamente à ocasião do diagnóstico, sendo menos comuns em pacientes com adenomas (Quadro 81.6). Em 10% dos casos de carcinoma, rouquidão pode estar presente, devido a compressão ou invasão do nervo laríngeo recorrente e paresia das cordas vocais.[12,24]Os carcinomas raramente são não funcionantes.[12]

Em resumo, algumas características são bastante indicativas de carcinoma em casos de HPTP: massa cervical palpável, concomitância de doença óssea e renal, marcantes elevações do PTH e do cálcio sérico (> 14 mg/dℓ) e sintomas compressivos.[24,63,64]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O HPTP precisa ser diferenciado de outras causas de hipercalcemia (Quadro 81.7), bem como de doenças que provoquem osteoporose, nefrolitíase, nefrocalcinose e hipofosfatemia. HPTP e neoplasias são responsáveis por cerca de 90% dos casos de hipercalcemia. Dados da literatura mostram que 50 a 60% dos pacientes ambulatoriais com hipercalcemia são portadores de HPTP e aproximadamente 31% deles têm neoplasias. Em pacientes hospitalizados, malignidades são a causa de 65% das hipercalcemias, e o HPTP, de 27%.[67-70]

A hipercalcemia relacionada às malignidades pode decorrer do envolvimento do esqueleto por metástases e é denominada *hipercalcemia osteolítica local* (LOH) ou, sobretudo, pela produção de um peptídeo relacionado com o PTH (PTH-rP), caracterizando a *hipercalcemia humoral da malignidade* (HHM).[67,71,72] LOH está classicamente associada a carcinoma de mama, de pulmão (exceto o de pequenas células), mieloma múltiplo e outras malignidades de origem hematológica. Nesses casos, a hipercalcemia resulta, sobretudo, da produção, na medula óssea, de citocinas capazes de estimular a reabsorção óssea, como o fator de necrose tumoral-β (TNF-β), o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e os fatores transformadores de crescimento α e β (TGF-α e TGF-β). A produção de PTH-rP em virtude de metástases pode também contribuir para a osteólise. Produção de linfocinas e PTH-rP pelo tumor primário é fator adicional para o surgimento de hipercalcemia em pacientes com carcinoma de mama. Por fim, em casos de mieloma múltiplo, o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa β (RANKL) pode igualmente estimular a atividade osteoclástica.[71-73]

Quadro 81.6 Comparação da incidência de sinais e sintomas, na ocasião do diagnóstico, em pacientes com adenomas ou carcinomas de paratireoide.

Manifestação	Adenoma	Carcinoma
Razão fem.:masc.	3:1	1:1
Doença renal ou óssea	18%	60% (27 a 90%)
Doença óssea	13 a 20%	55% (19 a 64%)
Doença renal e óssea	< 5%	32% (0 a 50%)
Doença ulcerosa péptica	3 a 13%	18% (0 a 22%)
Massa cervical palpável	< 2%	38% (22 a 48%)
Crise paratireóidea	< 2%	14% (0 a 27%)
Doença assintomática	38 a 61%	3% (0 a 27%)
Cálcio sérico	11 a 12 mg/dℓ	14 a 16 mg/dℓ

PTH	Moderadamente elevado	Muito elevado

Adaptado de McClenaghan e Qureshi, 2015;[12] Fraker, 1997;[63] Shane, 2001.[64]

Quadro 81.7 Causas de hipercalcemia.

Relacionadas com o PTH

- Hiperparatireoidismo primário
  - Adenoma
  - Hiperplasia
  - Carcinoma
  - Neoplasia endócrina múltipla
- Terapia com lítio
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Relacionadas com neoplasias malignas

- Tumores sólidos, com metástases ósseas [hipercalcemia osteolítica local] (mecanismo principal → produção pela medula óssea ou metástases de citocinas estimuladoras da reabsorção óssea e PTH-rP)
  - CA de mama e pulmão
- Tumores sólidos com hipercalcemia humoral (mecanismo principal → produção de PTH-rP)
  - Carcinomas escamosos (pulmão, laringe, esôfago, pele, cérvice e vulva); CA de rim, bexiga, mama, ovário, anaplásico de tireoide e adrenocortical; tumores carcinoides; colangiocarcinoma; feocromocitoma, insulinoma, neoplasias pancreáticas, tumores benignos da mama, leiomioma uterino etc.
- Neoplasias hematológicas (mecanismo principal → produção de citocinas estimuladoras da reabsorção óssea)
  - Mieloma múltiplo, leucemias e linfomas
- Produção ectópica de PTH (muito rara)
  - CA de tireoide (papilífero, medular e anaplásico); CA ovariano; CA pulmonar de pequenas células, CA pancreático, CA de colo do útero (colo e endométrio), timoma; CA de células escamosas, CA escamoso de amígdala, CA hepatocelular e tumor ectodérmico primário altamente metastático; tumores neuroendócrinos

Relacionadas com a vitamina D

- Intoxicação pela vitamina D
- Doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, hanseníase)
- Hipercalcemia idiopática da infância

Outras causas

- Doenças endócrinas (insuficiência adrenal, hipertireoidismo, feocromocitoma, insulinoma, vipoma)

- Imobilização
- Intoxicação pela vitamina A
- Fármacos (tiazídicos, teofilina, berílio etc.)
- Doença hepática crônica avançada
- Infecção disseminada por citomegalovírus na AIDS
- Intoxicação por alumínio
- Insuficiência renal crônica
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Síndrome do leite-alcalino
- Condrodisplasia metafisária de Jansen

CA: carcinoma; AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida; PTH-rP: peptídeo relacionado com o paratormônio. Adaptado de Martin e Kayath, 1999;[67] Minisola et al., 2015;[68] Meng e Wagar, 2015;[69]Machenahalli e Shotliff, 2015.[70]

A HHM é frequentemente encontrada principalmente em pacientes com carcinomas escamosos (pulmão, rim, esôfago, língua, pele, cérvice e vulva) e carcinomas de rim, bexiga e ovário.[69-73] Nesses casos, a produção de citocinas possivelmente também contribui para a hipercalcemia. Hipersecreção de PTH-rP também já foi descrita em colangiocarcinoma, carcinoma do córtex adrenal, feocromocitoma, carcinoma anaplásico de tireoide, insulinoma, tumores carcinoides, neoplasias pancreáticas e carcinoma de mama, bem como na hipercalcemia secundária a tumores benignos da mama e leiomioma uterino.[71-75]

Excepcionalmente, pode acontecer produção ectópica tumoral de PTH. Até recentemente, havia na literatura 32 casos relatados, incluindo carcinomas tireoidianos (papilífero e medular), tumores neuroendócrinos, paraganglioma cervical, tumor ectodérmico primário altamente metastático, carcinoide gástrico, melanoma, outros carcinomas (endométrio, ovário, pâncreas, fígado, pulmão, esôfago, bexiga, amígdalas) etc.[67,71,72,76] Já foi relatado caso de CA de bexiga que secretava tanto PTH como PTH-rP.[77]

Hipercalcemia pode também ser observada em pacientes com vipomas, tumores pancreáticos secretores do polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP). Nesses casos, também está presente a síndrome WDHA (diarreia aquosa, hipocalemia e acloridria).[67,71,72]

Entre as principais causas de *hipercalcemia não tumoral*, incluem-se terapia com carbonato de lítio ou tiazídicos, doenças granulomatosas e infecciosas (tuberculose, sarcoidose, síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS] etc.), doenças endócrinas (insuficiência adrenal, hipertireoidismo etc.), FHH, síndrome do leite-alcalino, intoxicação por vitamina A ou D, imobilização prolongada, insuficiência renal crônica (IRC) etc. (ver Quadro 81.7).[67-70] A tríade característica da síndrome do leite-alcalino consiste em hipercalcemia, alcalose metabólica e insuficiência renal. Esta síndrome resulta da ingestão excessiva de leite e carbonato de cálcio. Sua patogênese não está esclarecida, mas pode envolver um círculo vicioso em que a alcalose reduz a depuração renal de cálcio, e a hipercalcemia, por sua vez, ajuda a manter a alcalose.[78]

Aumento da concentração da $1,25(OH)_2D$, por hidroxilação extrarrenal da mesma, é o mecanismo principal da hipercalcemia em pacientes com doenças granulomatosas. Pode também causar elevação da calcemia em alguns casos de linfomas.[67,70-72]

Um importante diagnóstico diferencial do HPTP é a FHH. Nesta última, a calciúria geralmente é < 100 mg/24 h, e há história familiar de hipercalcemia. Além disso, a razão cálcio urinário/*clearance* de creatinina (CCCR) tipicamente é < 0,01 na FHH e > 0,02 no HPTP.[5,10,34] Contudo, 10 a 20% dos casos de HPTP podem também apresentar valores < 0,01, enquanto 20 a 25% dos pacientes com HFF têm valores > 0,01.[2,10,27] Nesta situação, os níveis de PTH podem ser úteis, já que na FHH eles estão normais (em 80 a 85% dos casos) ou apenas minimamente alterados (geralmente < 90 pg/ml). História familiar de hipercalcemia também aponta para o diagnóstico de HFF. Alguns grupos preconizam a pesquisa de mutações gene *CASR* em todos pacientes com CCCR ≤ 0,02, o que propicia uma sensibilidade diagnóstica de 98%.[27] Por

outro lado, raros casos de concomitância de FHH e HPTP já foram relatados.[5,10]Para o cálculo da CCCR, utiliza-se a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Cálcio urinário} \times \text{creatinina sérica}}{\text{Cálcio sérico} \times \text{creatinina urinária}}$$

Hipercalcemia pode raramente estar presente em casos de lúpus eritematoso sistêmico.[79]Também rara é a condrodisplasia metafisária de Jansen, que se manifesta por baixa estatura, hipercalcemia e hipofosfatemia, com PTH e PTH-rP normais ou baixos. O defeito básico nessa doença é uma mutação no gene do receptor tipo 1 do PTH (PTH-R1), que leva à ativação contínua desse receptor.[80]

É preciso também estar atento à possibilidade de concomitância do HPTP com outras causas benignas[81] ou malignas[82] de hipercalcemia.

O *hiperparatireoidismo secundário* (HPTS) tem como causa principal a IRC (ver Quadro 81.3). Resulta de hipocalcemia crônica e produção deficiente de $1,25(OH)_2D$, comuns na IRC. O HPTS pode evoluir para um estado de hipersecreção autônoma de PTH, que, ao se acompanhar de hipercalcemia, caracteriza o *hiperparatireoidismo terciário* (ver Capítulo 82, *Manejo do Hiperparatireoidismo Secundário*).[83] Nas Figuras 81.10 e 81.11, constam dois fluxogramas para investigação da hipercalcemia.

EXAMES DE IMAGEM E PROCEDIMENTOS DE LOCALIZAÇÃO

Diante de dados laboratoriais indicativos ou sugestivos de HPTP, devem-se solicitar exames de imagem para avaliação das paratireoides (Quadro 81.8). Tais exames são também úteis na identificação de glândulas ectópicas no pescoço ou no mediastino (Figura 81.12), bem como em casos de hiperparatireoidismo persistente ou recidivante após a cirurgia.[10,53] Na prática, os mais utilizados são a cintilografia com sestamibi marcado com tecnécio-99 (^{99}Tc-sestamibi) e a US cervical.[3,6] Recomenda-se a realização dos dois exames, sempre que possível, visto que, ocasionalmente, apenas um dos dois identifica o adenoma paratireóideo.[3,6]

Cintilografia com sestamibi

A cintilografia com sestamibi (MIBI) é classicamente considerada o exame padrão-ouro (Figuras 81.13 e 81.14), mas sua efetividade depende do tamanho e do peso da lesão paratireóidea.[3,4,10] Em 64 pacientes com graus variados de gravidade do HPTP, resultados positivos ocorreram em 64% dos pacientes com HPTP assintomático, 83% no grupo com nefrolitíase sem envolvimento ósseo e 100% naqueles com doença grave caracterizada por osteíte fibrosa cística.[10] Em uma revisão de 20.225 casos de HPTP, a sensibilidade da cintilografia com ^{99}Tc-sestamibi foi de 88,4% para adenomas únicos; 44,4% para hiperplasia; e 30% para adenomas duplos. Com a US, os percentuais correspondentes foram de 78,5%, 35% e 16,2%.[4]

Maior sensibilidade diagnóstica é obtida, quando se usa a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (^{99m}Tc-MIBI SPECT) (Figura 81.15), que produz uma imagem tridimensional e, mais ainda, quando as imagens são fundidas com as da tomografia computadorizada (^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT) (Figura 81.16).[84] Em uma metanálise, as sensibilidades para SPECT/CT, SPECT e da imagem plana à cintilografia foram 86%, 74% e 70%, respectivamente.[85]

Convém salientar que a cintilografia pode apresentar resultados falso-positivos na presença de nódulos tireoidianos, bem como resultados falso-negativos, em função do tamanho e da localização das paratireoides acometidas.[10] Ademais, o ^{99}Tc-sestamibi pode ser captado por osteoclastomas, simulando a existência de metástases.[86]

Ultrassonografia de paratireoides

A US deve ser realizada em todo paciente com diagnóstico laboratorial de HPTP. Ela é eficaz (sensibilidade de 64 a 100% na detecção dos adenomas paratireóideos), barata e não invasiva[3,53,84] (ver Figura 81.13). Em metanálise de 19 estudos, a US teve sensibilidade combinada de 76,1%.[87] Eventualmente, a US pode detectar adenomas não visualizados pela cintilografia.[6] Também relatou-se que a combinação da US com ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT pode propiciar sensibilidade e especificidade de 97% e 100%, respectivamente.[87] US apresenta como principais desvantagens o fato de ser operador-dependente e a dificuldade na distinção entre adenomas paratireóideos intratireoidianos e nódulos tireoidianos.[10]

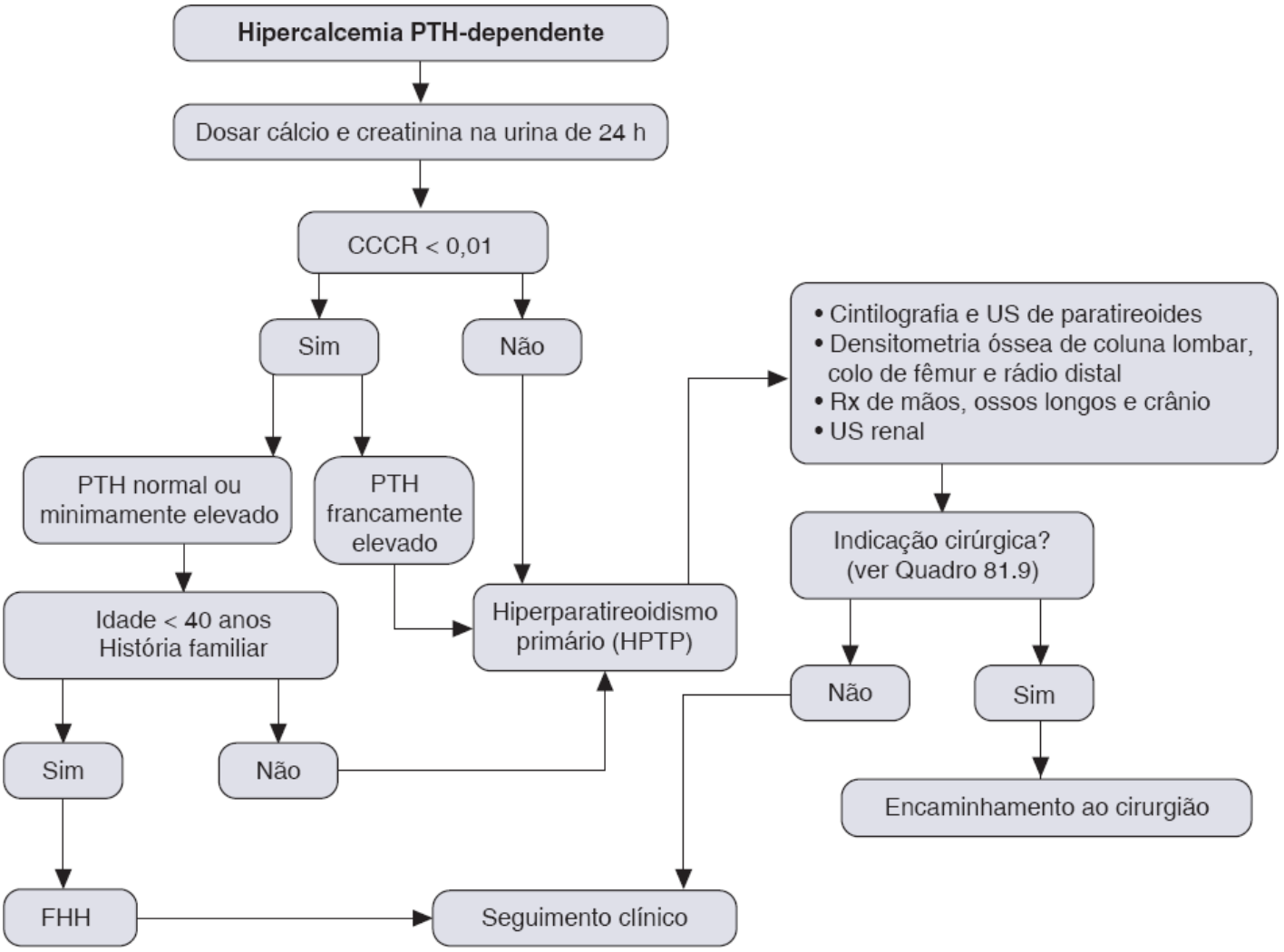


Figura 81.10 Fluxograma para investigação da hipercalcemia. CCCR: razão cálcio:*clearance* de creatinina, calculada em amostra urinária de 24 horas; FHH: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HPTP: hiperparatireoidismo primário; Rx: radiografia; US: ultrassonografia. (Adaptada de Lorenzo et al., 2011;[8] Sitges-Serra et al., 1988.)[49]

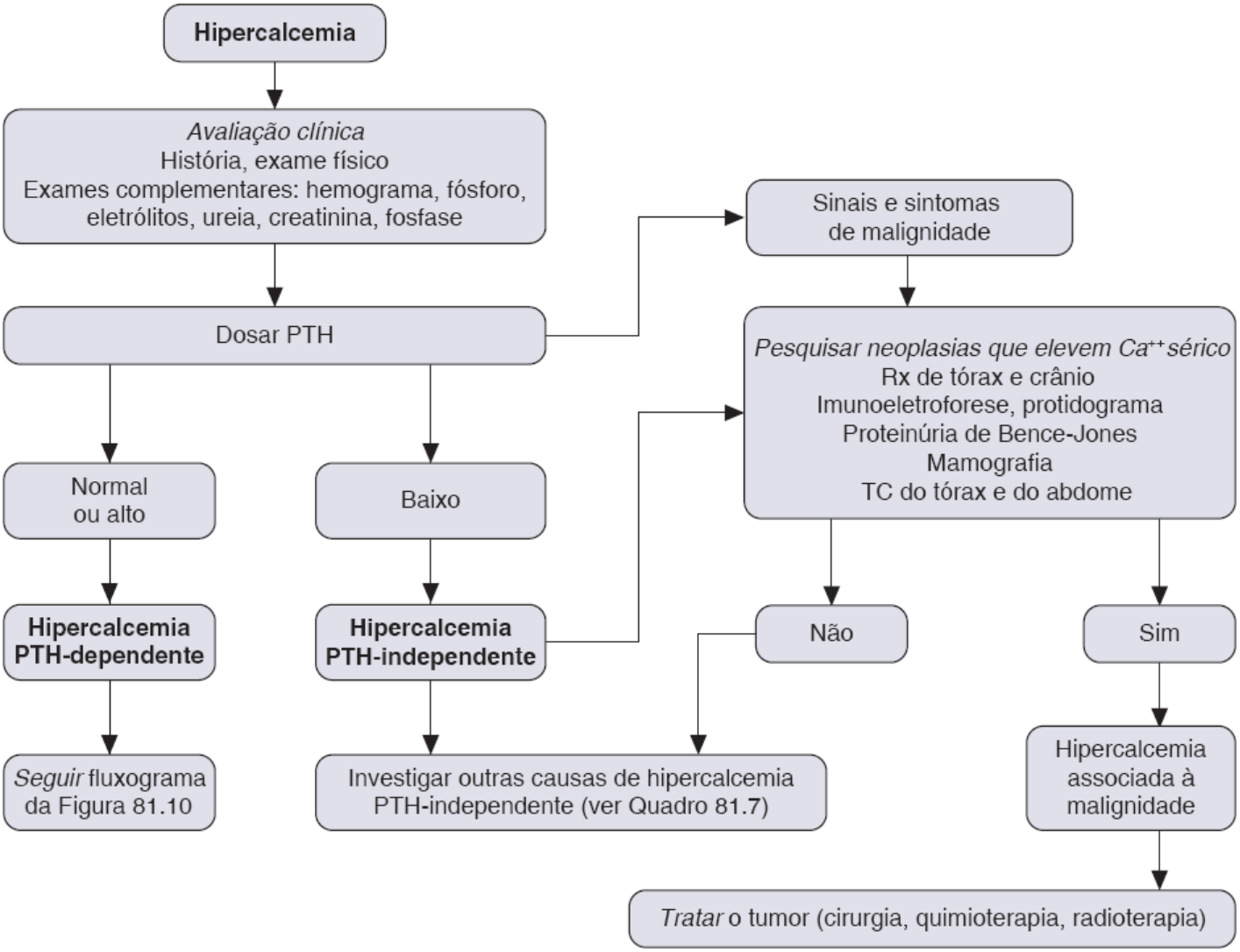


Figura 81.11 Fluxograma para investigação e manejo da hipercalcemia dependente de paratormônio (PTH). (Adaptada de Lorenzo et al., 2011;[8] Sitges-Serra et al., 1988.)[49]

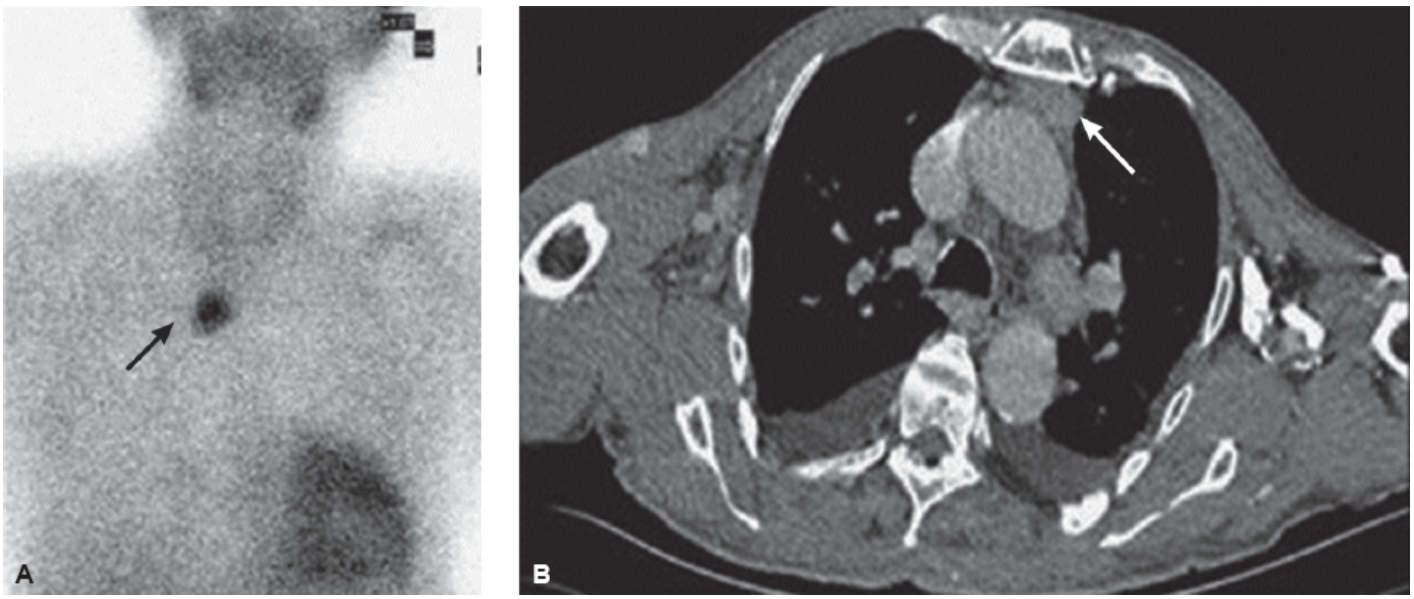


Figura 81.12 Adenoma paratireóideo no mediastino (*setas*), visualizado por cintilografia com ^{99}Tc-sestamibi (**A**) e tomografia computadorizada (**B**).

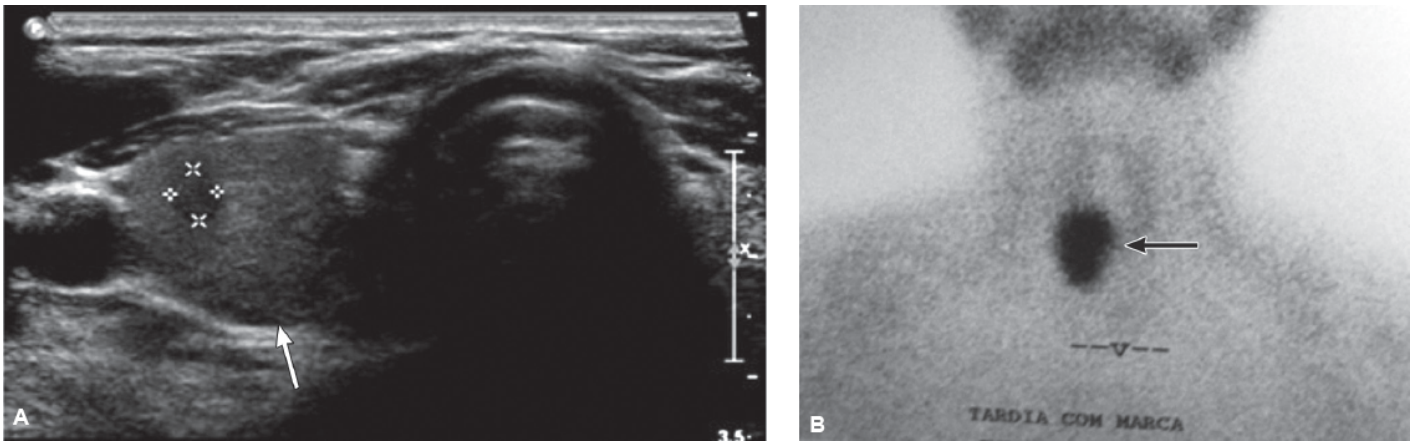


Figura 81.13 Ultrassonografia tireoidiana mostrando nódulo posterior ao lobo direito (*setas*), indicativo de adenoma paratireóideo (**A**), confirmado pela cintilografia com ^{99}Tc-sestamibi (**B**).

Quadro 81.8 Exames para identificação das lesões paratireóideas em casos de hiperparatireoidismo primário.

- Ultrassonografia cervical
- Cintilografia com ^{99}Tc-sestamibi
- Dosagem do PTH no aspirado de PAAF
- Tomografia computadorizada
- Tomografia computadorizada em 4D
- Ressonância magnética
- PET/CT *scan* com ^{18}F-fluorocolina

PAAF: punção aspirativa por agulha fina; PET/CT: tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada.

Dosagem do PTH no aspirado de PAAF

Nos casos com diagnóstico de HPTP em que a US cervical mostrar um nódulo não evidenciado pela cintilografia, pode-se ocasionalmente fazer uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e dosar o PTH no aspirado.[35] Em adenoma paratireóideo, os valores de PTH não raramente excedem 4.000 a 5.000 pg/mℓ.[88] Na série de Ketha et al.,[89] uma concentração de PTH $\geq$ 100 pg/mℓ teve 100% de especificidade e 82% de sensibilidade para identificar o tecido paratireóideo. Em recente revisão sistemática e metanálise sobre casos de HPTP confirmados laboratorialmente, mas com exames de imagem discordantes, a dosagem do PTH no aspirado da PAAF teve sensibilidade de 95% e valor preditivo positivo de 97%.[90] Este procedimento é *contraindicado* diante da possibilidade de carcinoma paratireóideo, devido ao risco de disseminação das células tumorais ao longo do trajeto da agulha.[1]

Tomografia computadorizada e ressonância magnética

Tomografia computadorizada (TC) (Figura 81.17) e ressonância magnética (RM) (Figura 81.18) podem ocasionalmente também ser úteis na localização das paratireoides, quando os procedimentos já mencionados não forem conclusivos.[5,10] RM com contraste pode ser particularmente apropriada em casos de lesões no mediastino (Figura 81.19) e para indivíduos com doença persistente após a paratireoidectomia.[10,53] A TC tem sido usada mais amplamente com o recente desenvolvimento da tecnologia quadridimensional (4D-TC).[84,91-93] Em 604 pacientes com 850 adenomas ou glândulas hiperplásicas, as sensibilidades totais da US, cintilografia e 4D-TC foram 58,6% (456/778), 49,1% (317/645) e 82,3% (121/147), respectivamente ($p < 0,01$).[93] Da mesma forma, na série de Yeh et al. (n = 400), a acurácia diagnóstica da 4D-TC foi superior à do sestamibi SPECT/CT e similar à combinação das duas modalidades em pacientes com doença uni ou poliglandular.[94] Em algumas instituições, a 4D-TC tem sido empregada como alternativa de primeira linha à cintilografia.[84]

Os inconvenientes da 4D-TC são a necessidade da injeção intravenosa do contraste iodado e do uso profilático de glicocorticoides, bem como a dose de irradiação relativamente alta (inferior à da SPECT-CT).[84] A RM quadridimensional

também mostrou-se bastante eficaz em um estudo, sobretudo em casos de adenomas únicos.[95]

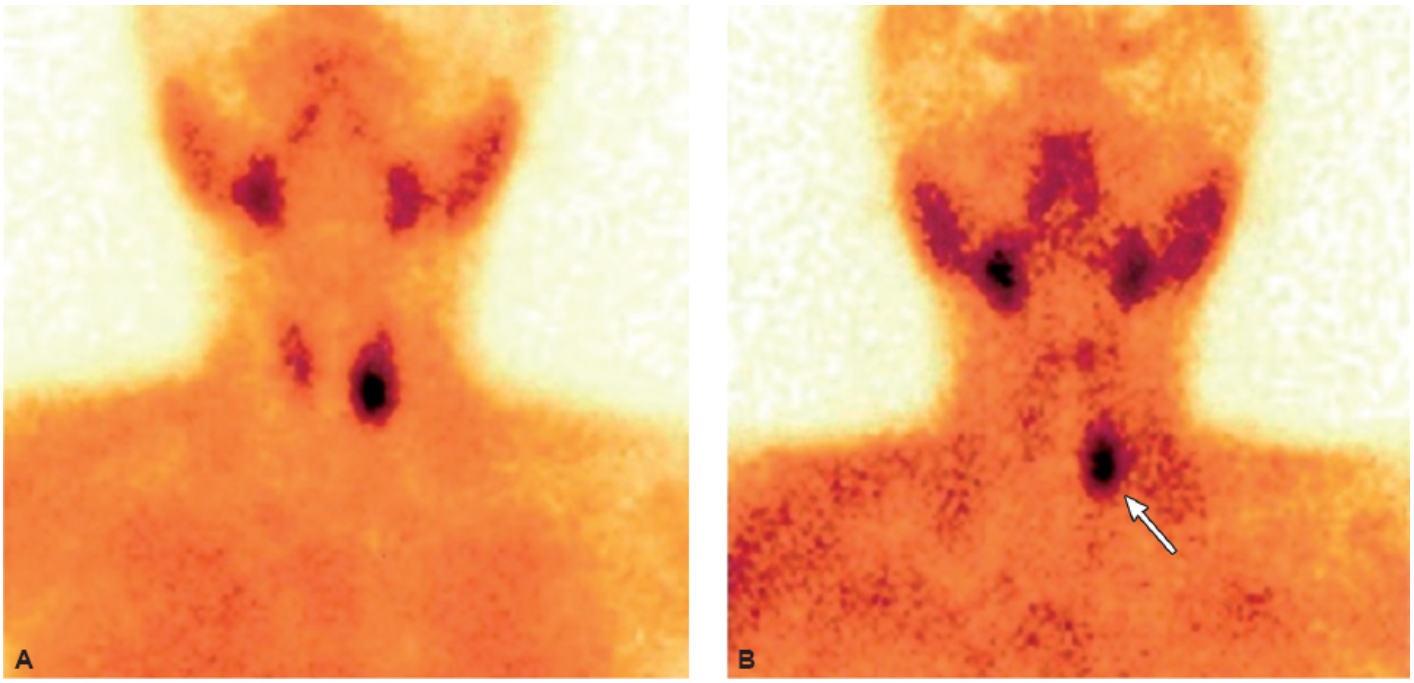


Figura 81.14 Cintilografia com ^{99}Tc-sestamibi em uma paciente de 50 anos de idade com hiperparatireoidismo primário (**A**), mostrando hipercaptação tardia (**B**), achado característico de adenoma paratireóideo (*seta*).

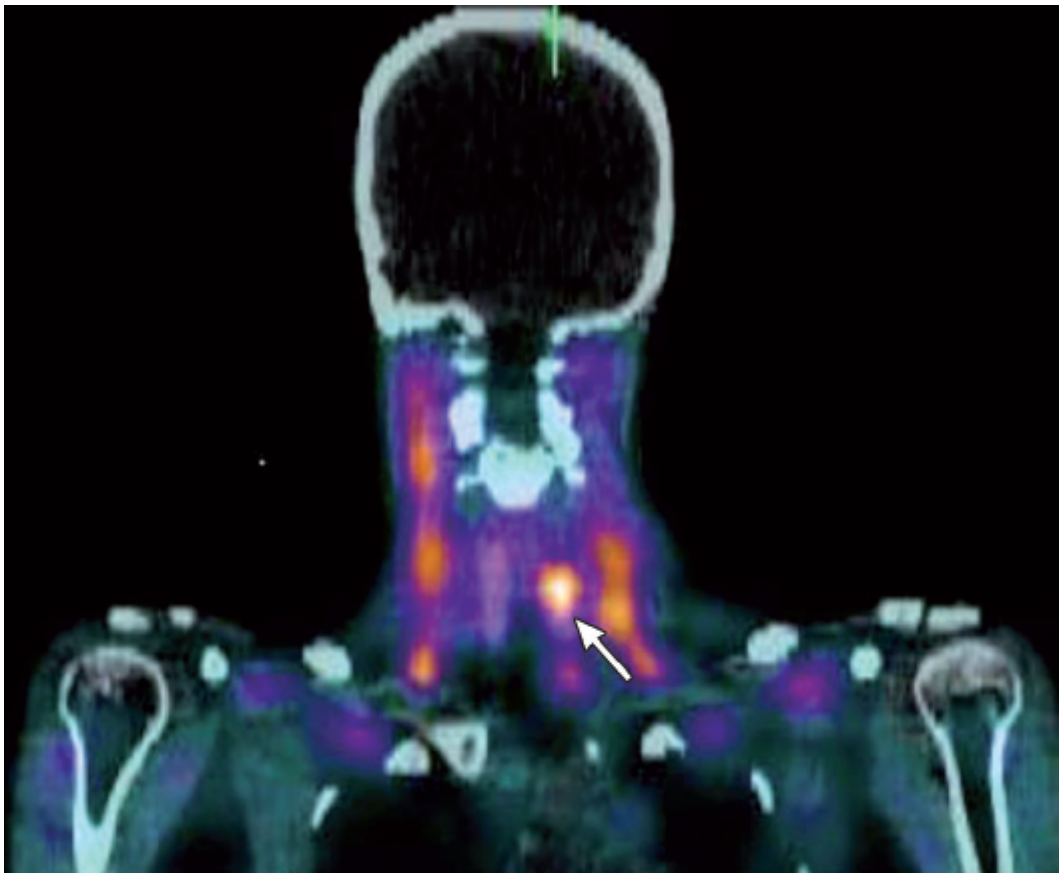


Figura 81.15 Adenoma paratireóideo à esquerda visualizado pela ^{99m}Tc-sestamibi-SPECT (*seta*).

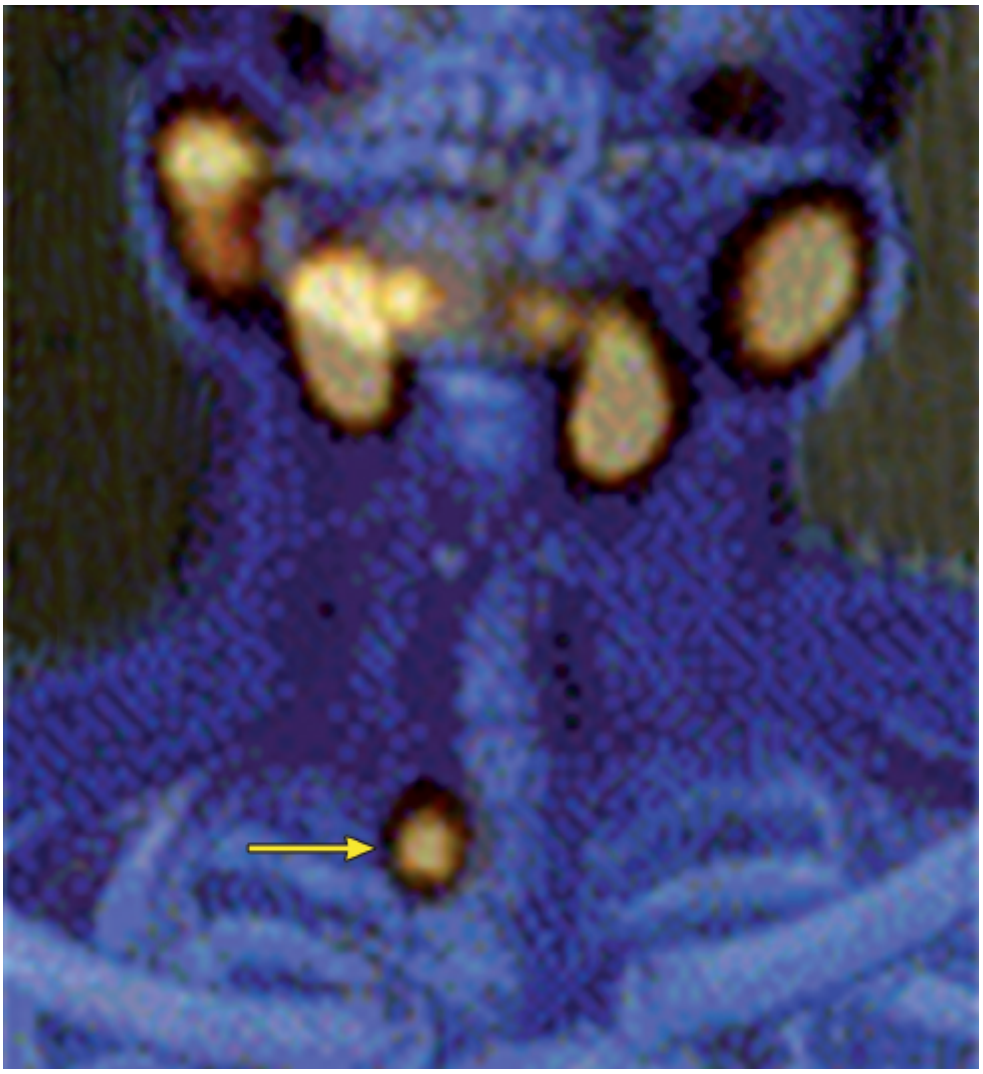


Figura 81.16 Mulher de 64 anos de idade com hiperparatireoidismo primário. Adenoma à direita visualizado pela reconstrução tridimensional da imagem obtida pela fusão da tomografia computadorizada com ^{99m}Tc-sestamibi-SPECT (*seta*).

Outros exames

Nos últimos anos, alguns estudos têm ressaltado a importância do PET/CT com ^{18}F-fluorocolina na avaliação por imagem das paratireoides.[96-98] Em alguns desses estudos, sua sensibilidade foi superior às da cintilografia com sestamibi e da 4D-TC.[97] Sua indicação maior, quando disponível, seria, entretanto, nos casos sem visualização da lesão paratireóidea pelos outros exames. A acurácia da combinação do ^{18}F-fluorocolina- PET/CT com ^{18}F- com a 4D-TC mostrou-se superior à dos dois procedimentos isoladamente.[98]

TRATAMENTO

O tratamento definitivo do HPTP é a paratireoidectomia, indicada para todos os pacientes com nefrolitíase ou osteíte fibrosa cística.[53,99,100] Também pode ser recomendada para muitos pacientes com HPTP assintomático, conforme será comentado a seguir. Alguns fármacos, particularmente calcimiméticos e bisfosfonatos, podem ser úteis para os pacientes não submetidos à cirurgia.[101]

Cirurgia

De acordo com as recomendações do Quarto *Workshop* Internacional sobre o manejo do HPTP assintomático, são também candidatos à paratireoidectomia pacientes com HPTP assintomático que, ao diagnóstico ou durante seu acompanhamento, apresentem uma ou mais das seguintes situações:

- Cálcio sérico > 1 mg/dℓ acima do limite superior da normalidade
- T-escore do terço distal de rádio, coluna, fêmur total e/ou colo femoral ≤ –2,5 ou fratura de fragilidade, incluindo fraturas vertebrais morfométricas

- Redução no *clearance* de creatinina (Cl_{Cr}) para menos de 60 mℓ/min/1,73 m^2
- Hipercalciúria (> 400 mg/24 h) associada a outras alterações bioquímicas urinárias que aumentem o risco para cálculo renal. Exames de imagem para a pesquisa de cálculos renais devem sempre ser realizados. A identificação de nefrocalcinose (mesmo na ausência de nefrolitíase) configura indicação de paratireoidectomia
- Idade < 50 anos.[53,98]

A cirurgia também é indicada para os pacientes cujo acompanhamento médico não seja possível ou desejado (Quadro 81.9).[98]

É importante ressaltar que as condutas citadas para o HPTP assintomático são recomendações, e não regras ou dogmas. Deve-se levar em conta que os pacientes não submetidos à cirurgia precisam ser acompanhados com exames periódicos (Quadro 81.10) e que, a longo prazo, pode ocorrer elevação da calcemia e deterioração da DMO.[53,100] Da mesma forma, melhora dos sintomas gerais e neuropsiquiátricos (p. ex., cognição, humor, ansiedade, qualidade de vida e função psicológica), da tolerância à glicose e de alguns parâmetros cardiovasculares (incluindo pressão arterial e espessura da íntima média carotídea) foi relatada em alguns estudos.[53,100-104] Dessa forma, nossa conduta tem sido considerar cirurgia para o HPTP assintomático sempre que anormalidades nas paratireoides sejam detectadas por cintilografia e/ou US.

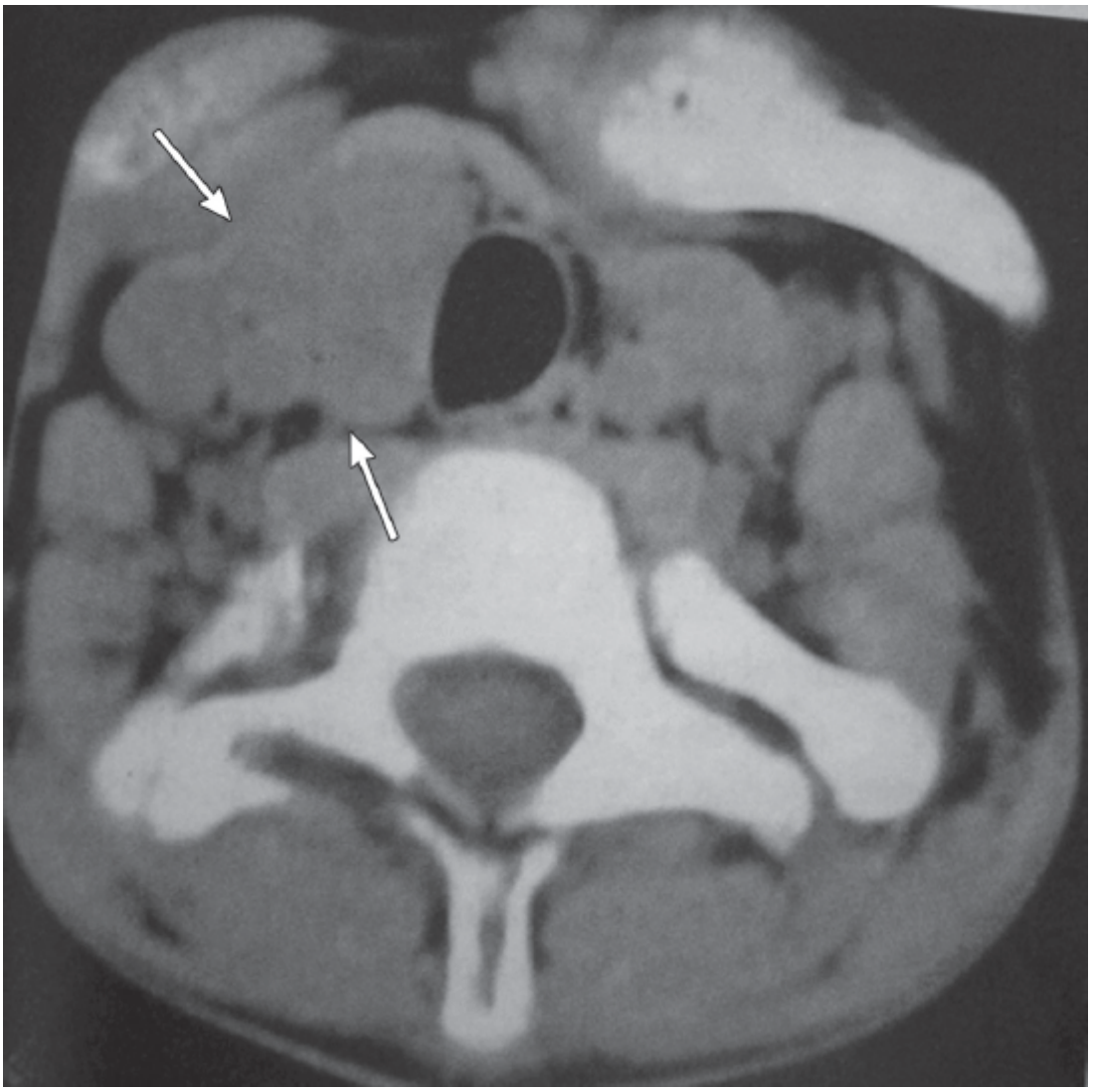


Figura 81.17 Tomografia computadorizada mostrando volumosa tumoração de paratireoide (3,7 cm), com níveis de cálcio sérico > 14 mg/mℓ e de PTH > 1.000 pg/mℓ, achados altamente sugestivos de carcinoma de paratireoide. O diagnóstico histológico foi de adenoma de células oxifílicas.

A conduta ideal para o HPTP normocalcêmico ainda não está estabelecida, principalmente pelo desconhecimento de sua história natural. Assim, a maioria dos *experts* preferem uma abordagem mais conservadora, indicando cirurgia somente se houver progressão da doença (p. ex., surgimento de hipercalcemia, cálculo renal, nefrocalcinose, piora da DMO ou fraturas) (Figura 81.20).[51,55]

Quadro 81.9 Indicações cirúrgicas para o hiperparatireoidismo primário (HPTP) de acordo com o Quarto *Workshop* Internacional do National Institutes of Health (NIH) sobre o manejo do hiperparatireoidismo primário assintomático.

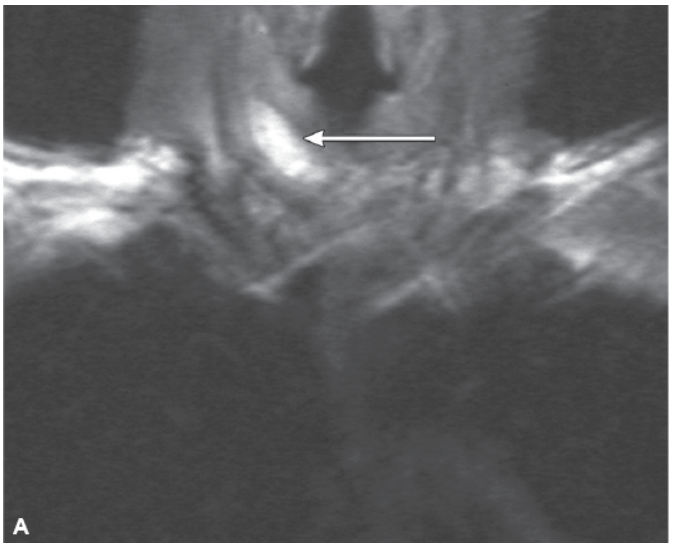
- Nefrolitíase
- Osteíte fibrosa cística
- HPTP assintomático, associado a uma ou mais das seguintes situações:
  - Cálcio sérico > 1 mg/dℓ acima do limite superior da normalidade
  - *Clearance* de creatinina < 60 mℓ/min/1,73 m^2
  - T-escore < –2,5 em coluna lombar, quadril e/ou antebraço
  - Idade < 50 anos
  - Hipercalciúria (calciúria > 400 mg/24 h)
  - Pacientes cujo acompanhamento médico não seja possível ou desejado

Adaptado de Bilezikian et al., 2014;[53] Udelsman et al., 2014.[100]

Quadro 81.10 Recomendações para o seguimento de pacientes com hiperparatireoidismo primário assintomático não submetidos a cirurgia.

Parâmetro	Frequência de avaliação
Cálcio sérico	Anualmente
Cálcio urinário nas 24 h	Não recomendada
Clearance de creatinina (amostras urinárias de 24 h)	Não recomendada
Creatinina sérica	Anualmente
Densitometria óssea	A cada 1 a 2 anos (3 locais)*
Radiografia abdominal (e/ou ultrassonografia)	Não recomendada

*Coluna lombar, quadril e rádio distal. Adaptado de Bilezikian et al., 2014.[53]



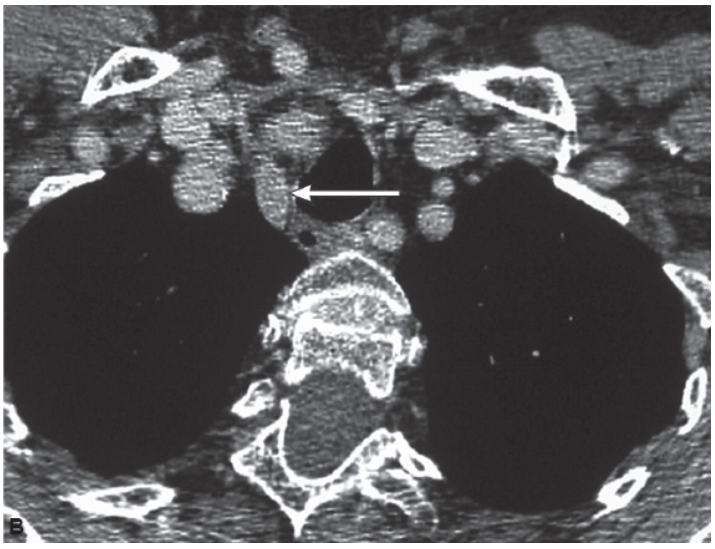


Figura 81.18 Adenomas paratireóideos (*setas*) visualizados por ressonância magnética (**A**) e tomografia computadorizada (**B**).

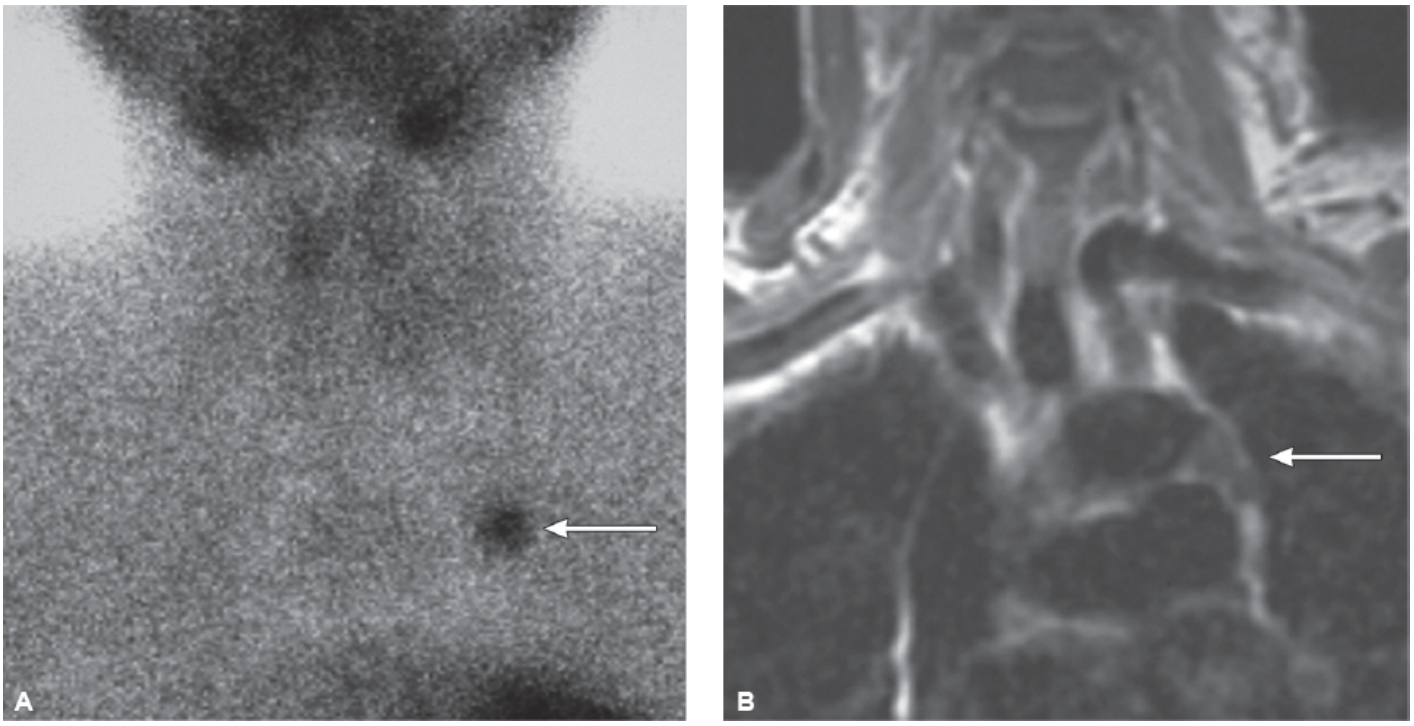


Figura 81.19 Homem de 60 anos de idade com hiperparatireoidismo primário. A cintilografia com ^{99}Tc-sestamibi (MIBI) (**A**) foi sugestiva de adenoma mediastínico, confirmado pela ressonância magnética (**B**) (*setas*).

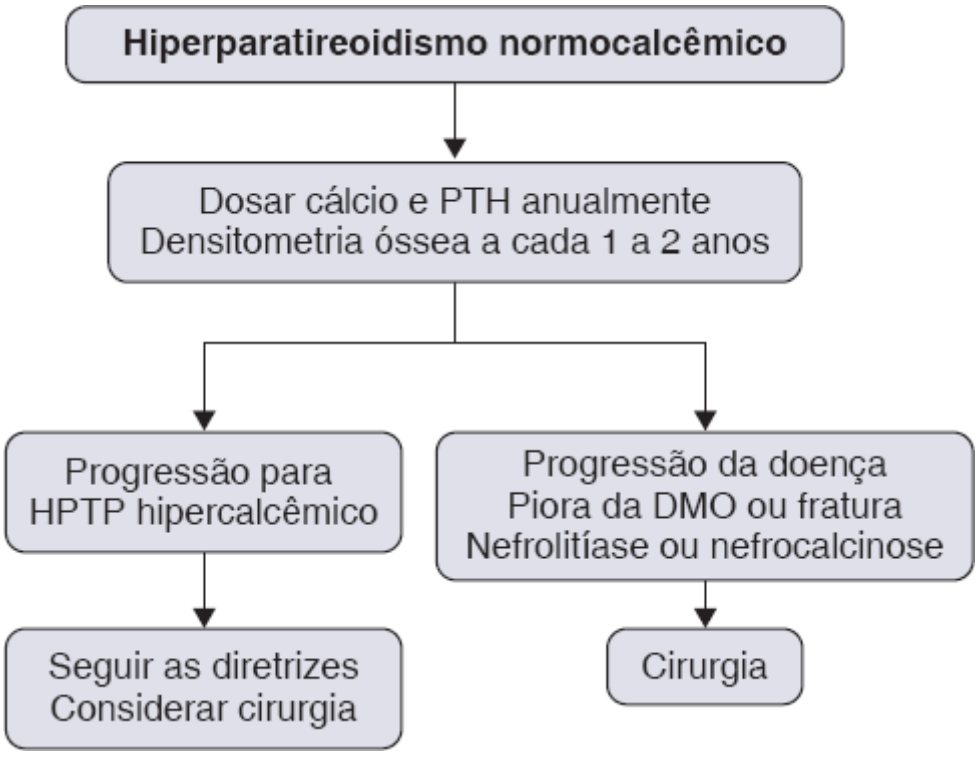


Figura 81.20 Algoritmo proposto pelos autores para o acompanhamento do hiperparatireoidismo normocalcêmico. DMO: densidade mineral óssea.

■ *Extensão da cirurgia*

A cirurgia tradicional para o HPTP é a exploração cervical bilateral com identificação de todas as paratireoides e retirada daquelas que se mostrarem anormais. O racional para se identificarem todas as quatro glândulas é que em 15 a 20% dos pacientes com HPTP esporádico seja detectado aumento de mais de uma paratireoide. Caso encontrem-se múltiplas glândulas aumentadas, retiram-se três delas e a metade daquela com aspecto mais normal (*paratireoidectomia subtotal*).[100,105-107]

Ultimamente, em muitos países, um número crescente de cirurgiões tem preconizado uma abordagem unilateral para a retirada de adenomas de paratireoide – *paratireoidectomia minimamente invasiva* (PMI) – com o intuito de reduzir o tempo e a morbidade da cirurgia.[100,108] Técnicas diferentes têm sido propostas, e a mais utilizada inclui o emprego de cintilografia pré-operatória com ^{99}Tc-sestamibi para localizar o adenoma e a dosagem intraoperatória do PTH para avaliação da adequada retirada do adenoma.[100,108,109] Geralmente a dosagem do PTH é obtida por amostra de sangue coletada 10 a 15 minutos após a retirada da paratireoide anormal (uma vez que o PTH tem meia-vida sérica de 3 a 4 minutos), por meio de um ensaio rápido que fornece o resultado em aproximadamente 10 a 15 minutos.[109] Uma queda nos níveis do hormônio ≥ 50% é indicativa de cura, com normalização da calcemia em quase todos os pacientes (Figura 81.21).[109] Uma redução < 50% pode sugerir doença em múltiplas glândulas ou lento metabolismo do PTH. Nesses casos, a exploração adicional das outras paratireoides é realizada. Em um estudo recente,[109] a medida intraoperatória do PTH teve uma acurácia global de 95% na predição de normocalcemia após a cirurgia. Nesse estudo, em 94 de 98 pacientes que se submeteram à exploração cirúrgica por causa de um adenoma solitário, o PTH intraoperatório reduziu-se em pelo menos 60%, 15 minutos após a excisão da glândula.[109]Em 143 pacientes, a medida intraoperatória do PTH teve sensibilidade e especificidade de 92% e 100%, respectivamente.[110]

Pode-se também utilizar uma pequena sonda (10 mm) de radiação gama para a localização peroperatória do adenoma (nesse caso, o ^{99}Tc-sestamibi é injetado 2 horas antes da cirurgia).[99,111] Em alguns centros, a PMI é realizada ambulatorialmente, por via endoscópica, sob anestesia local.[100,108]

■ *Eficácia da cirurgia*

A cura cirúrgica do HPTP causado por adenoma por meio de exploração cervical bilateral realizada por um cirurgião experiente em paratireoides é obtida em 95 a 98% dos casos.[100,106,107] Recidiva do HPTP ocorre em 2 a 5% dos pacientes. Em casos de hiperplasia ou doença multiglandular, a taxa de sucesso cirúrgico é inferior à do adenoma, e o risco de recidiva ou persistência da hipersecreção do PTH depende do tipo de cirurgia. Em pacientes submetidos à paratireoidectomia subtotal, esse risco a longo prazo é de aproximadamente 10 a 20% e pode chegar a 50% em pacientes com MEN.[10,100] Recidiva ou persistência do HPTP são bem mais raras após paratireoidectomia total e reimplante de tecido paratireoidiano no antebraço. Em um estudo recente,[110] a exploração bilateral cervical (n = 335) e a PMI com medida intraoperatória do PTH (n = 395) propiciaram taxas similares de cura (94% *versus* 97%) e recidiva (4% *versus* 3%). Resultados semelhantes foram registrados por outros autores.[100]

A cirurgia bem-sucedida normaliza a calcemia (no prazo de 4 a 12 horas, com o nadir sendo, em geral, observado 4 a 7 dias depois) e outros índices bioquímicos, como PTH e marcadores do *turnover* ósseo.[105-106] Em contrapartida, demonstrou-se que os níveis de PTH podem permanecer elevados em cerca de 20% dos pacientes com HPTP submetidos à paratireoidectomia, a despeito da normalização da calcemia.[112,113] Tal achado pode ser transitório ou permanecer por até 4 anos ou mais. Deficiência de vitamina D ou resistência renal à 1a-hidroxilase da 25-OHD mediada pelo PTH são possíveis fatores causais.[112,113]

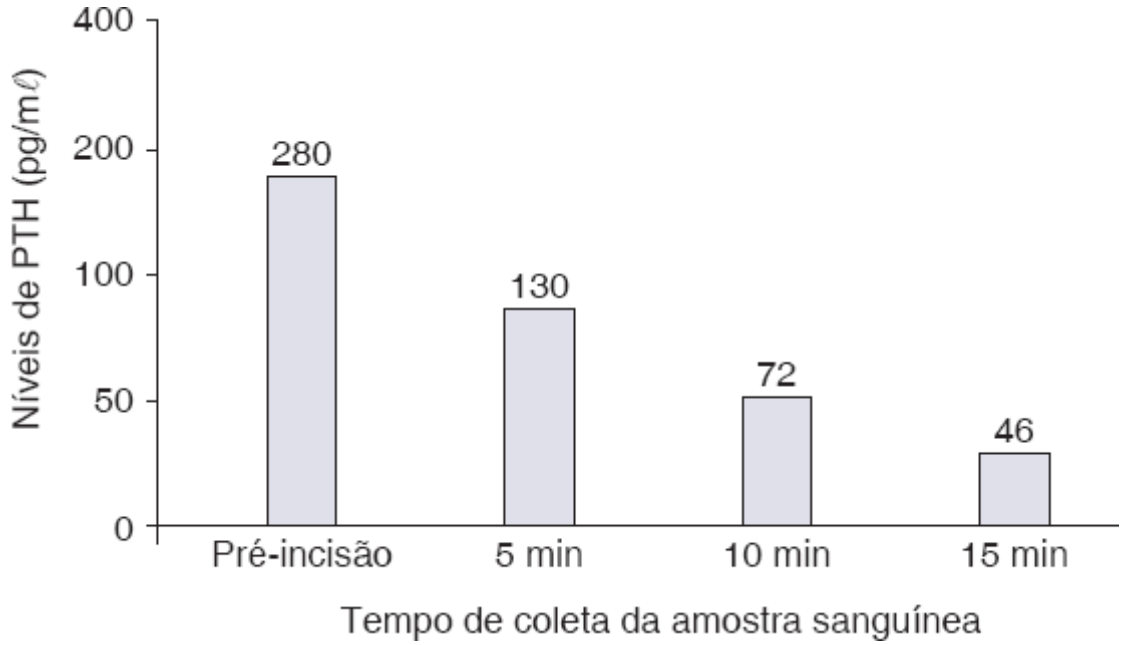


Figura 81.21 Dosagem intraoperatória do PTH (pré-incisão e após a retirada do adenoma). Uma queda nos níveis do PTH ≥ 50% após 10 a 15 minutos do procedimento é indicativa de cura, com normalização da calcemia em quase todos os pacientes.

■ *Benefícios da cirurgia*

A cirurgia bem-sucedida resulta não somente em cura bioquímica, mas também em significativo aumento na DMO, redução nos riscos de nefrolitíase e fraturas, bem como melhora na qualidade de vida.[99,105,114,115] O aumento na DMO ocorre, sobretudo, na coluna lombar e no colo do fêmur, geralmente após 6 meses da cirurgia, sendo mais expressivo em pacientes com doença óssea grave. Em uma série,[114] esse aumento variou de 3,5 a 440% (média de 112%) na coluna lombar e 14 a 450% (média de 131%) no colo do fêmur, 1 ano após a cirurgia. Em uma adolescente, o aumento da massa óssea na coluna lombar, 3 anos após a paratireoidectomia, chegou a 550%.[115]

■ *Complicações da paratireoidectomia*

Com um cirurgião experiente, complicações como sangramento, hipocalcemia pós-operatória (geralmente, transitória) e lesão do nervo recorrente laríngeo são infrequentes (1 a 3%). A frequência de hipoparatireoidismo aumenta para 10%, se uma segunda cirurgia for necessária.[100,105-107]

A hipocalcemia pode também ser secundária a hipoparatireoidismo transitório, hipomagnesemia (inibe secreção e ação do PTH) e *síndrome da fome óssea* (SFO).[105,116] Esta última é geralmente encontrada em pacientes com elevação pré-operatória da fosfatase alcalina sérica e envolvimento ósseo acentuado (em 25 a 90% dos casos), contra 0 a 6% naqueles sem envolvimento esquelético.[116] Caracteriza-se por um episódio prolongado de hipocalcemia sintomática, 3 a 7 dias após a cura cirúrgica, devido a uma ávida captação de cálcio e fosfato pelos ossos. Em geral, diferencia-se do hipoparatireoidismo pelos níveis séricos do fósforo (elevados no hipoparatireoidismo e baixos na SFO).[116]

Tratamento não cirúrgico

Muitos pacientes com HPTP assintomáticos que não preencham os critérios de indicação cirúrgica do National Institutes of Health (NHI), bem como aqueles com contraindicação ou falha cirúrgicas, são tratados de modo conservador. Para esses casos, princípios de manejo geral e abordagens farmacológicas (Quadro 81.11) podem ser utilizados.[53,101,117]

■ *Medidas gerais*

Os pacientes devem ser orientados a manter uma boa hidratação e evitar diuréticos tiazídicos e terapia com lítio, devido ao conhecido efeito hipercalcêmico desses medicamentos. Dieta com altos níveis de cálcio, especialmente em pacientes com níveis séricos elevados de $1,25(OH)_2D$, pode provocar hiperabsorção de cálcio e agravamento da hipercalciúria. Da mesma maneira, uma dieta com restrição de cálcio não seria desejável, já que poderia funcionar como combustível para os processos fisiopatológicos associados à secreção excessiva de PTH. Assim, o mais prudente parece ser uma ingestão de cálcio em parâmetro recomendado como ideal para adultos nos EUA, ou seja, 1.000 a 1.200 mg/dia.[101,117]

■ *Fármacos*

Vitamina D

Conforme mencionado, a deficiência de vitamina D pode estimular os mecanismos associados ao excesso de secreção do PTH. Desse modo, para pacientes com níveis baixos (< 20 ng/mℓ) de 25-OHD, deve-se administrar vitamina D_3 em doses suficientes para obtenção de níveis de 25-OHD ≥ 20 ng/mℓ (50 nmol/ℓ), mas a meta ≥ 30 ng/mℓ (75 nmol/ℓ) também é razoável.[53,101]Entretanto, os níveis séricos do cálcio devem ser monitorados frequentemente, uma vez que podem elevar-se em alguns pacientes.[101,117]

Bisfosfonatos

Na maioria dos estudos, o uso prolongado de alendronato (10 mg/dia ou 70 mg/semana) resultou em significativo aumento de massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur, bem como em marcante redução nos marcadores da remodelação óssea, sem, contudo, modificar os níveis de cálcio ou PTH. Ainda não se demonstrou que bisfosfonatos reduzem o risco de fraturas no HPTP.[101,117-119] Aumento de massa óssea também foi relatado com alendronato em casos de HPTPN.[55]

Estrogênio

Discreta redução na calcemia (cerca de 0,5 a 1 mg/dℓ) com a terapia de reposição estrogênica (TRE) foi demonstrada em mulheres pós-menopausadas com HPTP em estudos não controlados.[120,121] Contudo, um estudo controlado e randomizado posterior não confirmou esse achado, mas evidenciou aumento significativo da DMO na coluna lombar e no colo do fêmur, sem modificação nos valores do cálcio ionizado e do PTH.[122]

Quadro 81.11 Opções farmacológicas para tratamento do hiperparatireoidismo primário e seus efeitos nos parâmetros bioquímicos e ósseos.

Fármaco	DMO	MRO	Cálcio sérico	PTH sérico
Cinacalcete	Nenhuma mudança	Aumento	Normalização em 55 a 75%	Redução discreta (5 a 30%)
TRHM	Aumento	Diminuição	Nenhuma mudança	Nenhuma mudança
Raloxifeno	ND	Diminuição	Redução (0,5 mg/dℓ)	Nenhuma mudança
Alendronato	Aumento	Diminuição	Nenhuma mudança	Nenhuma mudança

DMO: densidade mineral óssea; MRO: marcadores da remodelação óssea; TRHM: terapia de reposição hormonal da menopausa; ND: não disponível.

Moduladores seletivos do receptor estrogênico (SERM)

Em estudos que envolveram um pequeno número de pacientes, constatou-se que o uso do raloxifeno (60 a 120 mg/dia) pode também ser útil, proporcionando aumento da DMO, redução da calcemia (0,5 mg/dℓ) e dos marcadores da remodelação óssea, sem modificar o PTH.[101,123]

Cinacalcete

O cinacalcete (Mimpara®) é um agente calcimimético e atua aumentando a sensibilidade do CaSR aos níveis circulantes de cálcio, reduzindo, assim, a secreção de PTH e a calcemia.[101,124,125] Ele foi aprovado nos EUA e na Europa para tratamento do HPTS e para os casos de HPTP não curados pela cirurgia ou em que haja contraindicações ou recusa do paciente para a cirurgia.[125]

Posologia. Cinacalcete está disponível em comprimidos de 30, 60 e 90 mg. A dose inicial recomendada é 30 mg em tomada única diária, que pode ser reajustada até 300 mg/dia. Em caso de hiperparatireoidismo por carcinoma paratireóideo, recomenda-se iniciar com 30 mg, 2 vezes/dia, cuja dose pode ser aumentada até 90 mg, 3 a 4 vezes ao/dia, visando-se à normalização da calcemia.[101,124-127]

Eficácia. Em recente estudo duplo-cego de fase 3, com 67 casos de HPTP, normalização da calcemia aconteceu em 76% dos pacientes tratados com esse fármaco e em 0% daqueles que tomaram placebo ($p < 0,001$), enquanto a redução média no PTH foi de 24%.[124] Outros estudos mostraram que o cinacalcete reduz os níveis do PTH em 5 a 30%, com normalização do cálcio sérico em aproximadamente 55 a 90% dos pacientes tratados.[101,126,127] A redução nos níveis de PTH pode, contudo, ser mais expressiva nas primeiras 2 a 4 horas após a tomada do medicamento.[101] Demonstrou-se também que o cinacalcete diminui a quantidade e o tamanho dos cálculos renais em pacientes com HPTP hipercalcêmico ou HPTPN.[128] Um dos principais inconvenientes do fármaco é que ele não aumenta a DMO.[100,125,126]

Convém comentar que a paratireoidectomia é superior ao cinacalcete na redução da calcemia, do PTH e na melhora da DMO.[5,53,101] Relatou-se também a eficácia do cinacalcete em pacientes com HPTP familiar com persistente hipercalcemia após a paratireoidectomia.[101,125,127] Adicionalmente, relatou-se que a combinação de alendronato e cinacalcete pode ser benéfica para melhorar a DMO.[129]

Tolerabilidade. Cinacalcete é geralmente bem tolerado, mas, em alguns estudos, cerca de 5% dos pacientes não toleraram a medicação, que precisou ser interrompida.[126] Os principais efeitos colaterais são artralgias (38%), mialgias (27%), cefaleia (23%), diarreia (22%) e náuseas.[101,124,127]

CARCINOMA DE PARATIREOIDE

Tratamento

■ *Paratireoidectomia*

Representa o tratamento de escolha para carcinoma de paratireoide, mas a ressecção completa do tumor nem sempre é possível, e a cura é raramente alcançada. Recidiva do HPTP ocorre em 40 a 60% dos pacientes, geralmente em 2 a 5 anos da cirurgia. Dosagens seriadas dos níveis séricos de cálcio e PTH funcionam como marcador tumoral ideal para essa neoplasia. A hipercalcemia precede a evidência física de doença recorrente na maioria dos casos, a qual envolve linfonodos cervicais ou outros tecidos do pescoço em dois terços dos casos.[12,63]Metástases a distância ocorrem em 25% dos pacientes, sobretudo nos pulmões; ossos e fígado são outros locais comumente afetados.[12,63,64]

■ *Quimioterapia e radioterapia*

Químio e radioterapia têm atualmente um papel limitado no tratamento de pacientes com carcinoma de paratireoide, já que resultados são decepcionantes. No entanto, podem ser eventualmente utilizadas em pacientes com doença metastática e hipercalcemia refratária a outras terapias.[130-132]

■ *Tratamento medicamentoso da hipercalcemia*

Pacientes com carcinoma da paratireoide podem apresentar crise hipercalcêmica, tanto como manifestação inicial como em decorrência de metástases generalizadas. Há quatro objetivos básicos do tratamento desses pacientes: (1) corrigir a desidratação; (2) aumentar a excreção renal de cálcio; (3) inibir a reabsorção óssea acelerada; e (4) tratar o distúrbio subjacente. O tratamento inicial envolve a reposição volêmica agressiva com solução salina normal. Uma vez que o *status* de líquidos tenha sido corrigido, um diurético de alça, como furosemida, pode ser prescrito para aumentar a excreção renal de cálcio. Diuréticos tiazídicos são contraindicados, porque aumentam a absorção tubular distal de cálcio. Se o paciente permanecer com hipercalcemia, então, o uso de medicamentos antirreabsortivos, como bisfosfonatos intravenosos (p. ex., pamidronato e zoledronato) e o denosumabe, pode ser empregado. Esses bisfosfonatos devem ser administrados com cautela, porque são associados a insuficiência renal aguda e relatos raros de necrose avascular da mandíbula.[68-70,101,130-132]

Cinacalcete mostrou-se eficaz no controle da hipercalcemia em pacientes com câncer inoperável de paratireoide em um estudo multicêntrico.[133] Nesse estudo, as doses foram tituladas de 30 mg, 2 vezes/dia, até 90 mg, 4 vezes/dia, conforme necessário, para reduzir a calcemia.[133] Cinacalcete representa, portanto, uma importante terapia possível para pacientes com hipercalcemia intratável ou doença inoperável.[101]

Em um pequeno número de casos tratados com imunoterapia anti-PTH, induzindo anticorpos anti-PTH, resultados promissores têm sido relatados, com melhora clínica e redução da calcemia.[130,132] Em um caso, redução do tamanho de metástase foi descrita.[130]

Prognóstico

O prognóstico do carcinoma é bastante variável, e nenhuma característica torna possível predizer com certeza o desfecho da doença.[12] Diagnóstico precoce e completa ressecção do tumor na ocasião da cirurgia inicial implicam melhor prognóstico.[34,64] O tempo médio entre a cirurgia e a primeira recidiva é de, aproximadamente, 3 anos, embora intervalos de até 20 anos tenham sido relatados.[24,63] Uma vez que o tumor tenha recidivado, a cura completa é improvável. As taxas de sobrevida de 5 e 10 anos variam de 40 a 86% e 49 a 70%, respectivamente.[19,63,134-136]

HIPERPARATIREOIDISMO DURANTE A GESTAÇÃO

O HPTP durante a gravidez acarreta significativos riscos para a mãe e o feto. Sintomas maternos incluem: hiperêmese, fraqueza muscular, pancreatite, litíase renal, doença óssea, alterações do estado mental e crise hipercalcêmica. A doença não tratada complica o desenvolvimento fetal, e morte fetal é um risco significativo.[137,138] Paratireoidectomia permanece como o único tratamento definitivo para o HPTP, e a maioria dos autores sugerem que ela, se necessária, seja realizada no segundo trimestre da gestação, se possível com abordagem minimamente invasiva.[137,138] No entanto, em recente estudo, as taxas de abortamento e outras complicações obstétricas em 124 gestações não diferiram significativamente nas pacientes submetidas à paratireoidectomia e naquelas não cirurgicamente tratadas.[139]

▸ **Resumo**

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) predomina em mulheres entre 40 e 65 anos de idade, sendo a principal causa de hipercalcemia ambulatorial. Em 85 a 90% dos casos, é causado por um adenoma de paratireoide; hiperplasia ou carcinoma são mais raros. Em 10% dos casos, ocorre na forma familiar (neoplasia endócrina múltipla tipos 1 e 2A, hipercalcemia hipocalciúrica familiar ou hiperparatireoidismo familiar isolado). A forma assintomática, descoberta após dosagem ocasional de cálcio, é a mais comum (80 a 90% dos casos). Já a forma clássica, caracterizada por nefrolitíase e/ou osteíte fibrosa cística, atualmente é bem rara. Laboratorialmente, o HPTP caracteriza-se por níveis elevados de cálcio e paratormônio (e hipofosfatemia em 25% dos casos), embora, nos últimos anos, um número crescente de HPTP normocalcêmico tenha sido relatado. Pesquisa de nefrolitíase e densitometria óssea (incluindo rádio distal) devem sempre ser realizadas, assim como cintilografia com sestamibi e ultrassonografia cervical para localização do adenoma. A paratireoidectomia é sempre realizada na forma clássica. Para a forma assintomática, as diretrizes sugerem pelo menos um dos seguintes achados para indicação cirúrgica: idade < 50 anos; *clearance* de creatinina < 60 mℓ/min/1,73 m^2; calciúria > 400 mg/24 h; nefrolitíase; T-escore < –2,5; cálcio sérico > 1 mg/dℓ acima do limite superior da normalidade. No entanto, havendo uma imagem positiva nos exames de localização das paratireoides, a possibilidade de cirurgia deve sempre ser discutida com o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:115-25.
2. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int. 2017; 28:1-19.
3. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M et al. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med. 2005; 257:6-17.
4. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack Jr. BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 132:359-72.
5. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroism. In: De Groot LJ et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2012.
6. Vilar L, Gadelha PS, Gusmão A et al. Avaliação do status da vitamina D e dos níveis de cálcio e PTH em mulheres pós-menopausadas. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2014; 58:S145.
7. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1122-9.
8. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic bone disease. In: Melmed S et al. (Ed.). Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. pp. 1305-49.
9. Shaker JL, Deftos L. Calcium and phosphate homeostasis. In: De Groot LJ et al. (Ed.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2014.
10. Bandeira F, Griz L, Chaves N et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57:406-24.
11. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009; 374:145-58.
12. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. Gland Surg. 2015; 4:329-38.
13. Bergson EJ, Heller KS. The clinical significance and anatomic distribution of parathyroid double adenomas. J Am Coll Surg. 2004; 198:185-9.
14. Mendoza V, Ramírez C, Espinoza AE et al. Characteristics of ectopic parathyroid glands in 145 cases of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract. 2010; 16:977-81.
15. Sekine O, Hozumi Y, Takemoto N et al. Parathyroid adenoma without hyperparathyroidism. Jpn J Clin Oncol. 2004; 34:155-8.
16. Rickels MR, Langer JE, Mandel SJ. Hyperfunctioning intrathyroidal parathyroid cyst. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1051-2.
17. Wang L, Han D, Chen W et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. Cancer Biol Ther. 2015; 16:1569-76.
18. Bendz H, Sjodin I, Toss G et al. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy – a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. J Intern Med. 1996; 240:357-65.
19. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E et al. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:254-7.
20. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D et al. The parathyroid as a target for radiation damage. N Engl J Med. 2011; 365:676-8.
21. Segiet OA, Deska M, Michalski M et al. Molecular profiling in primary hyperparathyroidism. Head Neck. 2015; 37:299-307.
22. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24:491-502.
23. Groussin L. Genetic evaluation in primary hyperparathyroidism: what investigation? For which patients? Ann Endocrinol (Paris). 2015; 76:142-4.
24. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. Ann Endocrinol (Paris). 2015; 76:169-77.

25. Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia: genetics and clinical management. Surg Oncol Clin N Am. 2015; 24:795-832.
26. Bricaire L, Odou MF, Cardot-Bauters C et al. Frequent large germline HRPT2 deletions in a French National cohort of patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E403-8.
27. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:609-19.
28. Pontikides N, Karras S, Kaprara A et al. Genetic basis of familial isolated hyperparathyroidism: a case series and a narrative review of the literature. J Bone Miner Metab. 2014; 32:351-66.
29. Eldeiry LS, Ruan DT, Brown EM et al. Primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcemia: relationships and clinical implications. Endocr Pract. 2012; 18:412-7.
30. Egan AM, Ryan J, Aziz MA et al. Primary hyperparathyroidism in a patient with familial hypocalciuric hypercalcaemia due to a novel mutation in the calcium-sensing receptor gene. J Bone Miner Metab. 2013; 31:477-80.
31. Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:96-102.
32. Warner J, Epstein M, Sweet A et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. J Med Genet. 2004; 41:155-60.
33. Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:96-102.
34. Eastell R, Brandi ML, Costa AG et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3570-9.
35. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 2004; 350:1746-51.
36. Mithal A, Kaur P, Singh VP et al. Asymptomatic primary hyperparathyroidism exists in north India: retrospective data from 2 tertiary care centers. Endocr Pract. 2015; 21:581-5.
37. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord. 2000; 1:237-45.
38. Machado RJC, Vilar L, Cavalcante FS et al. Hiperparatireoidismo primário com manifestações clínicas graves – relato de três casos. An Fac Med Univ Fed Pernamb. 2004; 49:60-4.
39. Guldfred LA, Daugaard S, von Buchwald C. Brown tumor mimicking maxillary sinus mucocele as the first manifestation of primary hyperparathyroidism. Auris Nasus Larynx. 2012; 39:418-21.
40. Reséndiz-Colosia JA, Alvarado-Cabrero I, Flores-Díaz R et al. Multiple maxillofacial brown tumors as primary hyperparathyroidism manifestation. Gac Med Mex. 2008; 144:155-60.
41. Monteiro ML. Multiple brown tumors of the orbital walls: case report. Arq Bras Oftalmol. 2009; 72:116-8.
42. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I et al. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2009; 32:317-21.
43. Ishay A, Herer P, Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism. Endocr Pract. 2011; 17:584-90.
44. Yu N, Donnan PT, Flynn RW et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The parathyroid epidemiology and audit research study (PEARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 73:30-4.
45. Joborn C, Hetta J, Johansson H et al. Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism. World J Surg. 1988; 12:476-81.
46. Coker LH, Rorie K, Cantley L et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. Ann Surg. 2005; 242:642-50.
47. Carnaille B, Oudar C, Pattou F et al. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. Aust N Z J Surg. 1998; 68:117-9.
48. Kishida M, Otsuka F, Mimura Y et al. A lethal complication, acute necrotizing pancreatitis, of Turner's syndrome with primary hyperparathyroidism. Endocr J. 2003; 50:835-6.
49. Sitges-Serra A, Alonso M, deLecea C et al. Pancreatitis and hyperparathyroidism. Br J Surg. 1988; 75:158-60.
50. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS et al. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2115-8.
51. Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:837-45.
52. Hannan FM, Fairney A, Johnston DG. Vitamin D deficiency masking primary hyperparathyroidism. Ann Clin Biochem. 2004; 41:405-7.
53. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3561-9.
54. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3001-5.
55. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015; 22:413-21.
56. Cusano NE, Naim MM, Wang PY et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:2734-41.
57. Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:314-7.
58. Tuna MM, Çalışkan M, Ünal M et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab. 2016; 34:331-5.
59. Chen G, Xue Y, Zhang Q et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism – harmful or harmless? J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2420-4.

60. Hauache OM, Sredni ST, Logulo AF et al. Apoplexia de paratiróide. Arq Bras. Endocrinol Metab. 1996; 40:271-4.
61. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63:506-13.
62. Gasparri G, Camandona M, Mullineris B et al. Acute hyperparathyroidism: our experience with 36 cases. Ann Ital Chir. 2004; 75:321-4.
63. Fraker DL. Parathyroid tumors. In: DeVita Jr. VT (Ed.). Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. pp. 1652-9.
64. Shane E. Clinical review 122. Parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:485-93.
65. Kameyama K, Takami H. Double parathyroid carcinoma. Endocr J. 2003; 50:477-9.
66. Fleischer J, Becker C, Hamele-Bena D et al. Oxyphil parathyroid adenoma: a malignant presentation of a benign disease. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:5948-51.
67. Martin LNC, Kayath MJ. Abordagem clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial de hipercalcemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999; 43:472-9.
68. Minisola S, Pepe J, Piemonte S et al. The diagnosis and management of hypercalcaemia. BMJ. 2015; 350:h2723.
69. Meng QH, Wagar EA. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015; 52:107-19.
70. Machenahalli P, Shotliff K. Problem based review: the patient with hypercalcaemia. Acute Med. 2015; 14:138-41.
71. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. N Am J Med Sci. 2015; 7:483-93.
72. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11:1779-88.
73. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. Semin Nephrol. 2004; 24:48-54.
74. Strewler GJ. The parathyroid hormone-related protein. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29:629-45.
75. Donovan PJ, Achong N, Griffin K et al. PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2024-9.
76. Kandil E, Noureldine S, Khalek MA et al. Ectopic secretion of parathyroid hormone in a neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature. Int J Clin Exp Med. 2011; 4:234-40.
77. Eid W, Wheeler TM, Sharma MD. Recurrent hypercalcemia due to ectopic production of parathyroid hormone-related protein and intact parathyroid hormone in a single patient with multiple malignancies. Endocr Pract. 2004; 10:125-8.
78. Picolos MK, Sims CR, Mastrobattista JM et al. Milk-alkali syndrome in pregnancy. Obstet Gynecol. 2004; 104:1201-4.
79. Erdozain JG, Egurbide MV, Ruiz-Irastorza G et al. Systemic lupus erythematosus presenting as acute symptomatic hypercalcemia. Lupus. 2004; 13:132-4.
80. Al Kaissi A, Ghachem MB, Nessib N et al. Distinctive new form of spondyloepimetaphyseal dysplasia with severe metaphyseal changes similar to Jansen metaphyseal chondrodysplasia. Australas Radiol. 2005; 49:57-62.
81. Hassan S, Amer S, Swamy V et al. Sarcoidosis and primary hyperparathyroidism simultaneously occurring in a hypercalcemic patient. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16:1062-3.
82. Matsumoto J, Kojima T, Shimizu T et al. A case of lung cancer with hypercalcemia which was incidentally complicated with primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 8:151-3.
83. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. Otolaryngol Clin North Am. 2004; 37:701-13.
84. Zafereo M, Yu J, Angelos P et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section update on parathyroid imaging for surgical candidates with primary hyperparathyroidism. Head Neck. 2019; 41:2398-409.
85. Wong KK, Fig LM, Gross MD et al. Parathyroid adenoma localization with 99m Tc-SestamibiSPECT/CT: a meta-analysis. Nucl Med Commun. 2015; 36(4):363-75.
86. Rubin MR, Livolsi VA, Bandeira F et al. Tc 99m-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:5138-40.
87. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M et al. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Radiol. 2010; 65:278-87.
88. Pimentel L, Portela S, Loureiro A et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: long-term follow-up associated with multiple adenomas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58:583-6.
89. Ketha H, Lasho MA, Algeciras-Schimnich A. Analytical and clinical validation of parathyroid hormone (PTH) measurement in fine-needle aspiration biopsy (FNAB) washings. Clin Biochem. 2015. [Epub ahead of print].
90. Castellana M, Virili C, Palermo A et al. Primary hyperparathyroidism with surgical indication and negative or equivocal scintigraphy: safety and reliability of PTH washout. A systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2019; 181:245-53.
91. Hinson AM, Lee DR, Hobbs BA et al. Preoperative 4D CT Localization of nonlocalizing parathyroid adenomas by ultrasound and SPECT-CT. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 153:775-8.
92. Suh YJ, Choi JY, Kim S et al. Comparison of 4D CT, ultrasonography, and 99mTc sestamibi SPECT/CT in localizing single-gland primary hyperparathyroidism. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 152(3):438-43.
93. Bahl M. Preoperative parathyroid imaging: trends in utilization and comparative accuracy of sonography, scintigraphy, and 4-dimensional computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 2019; 43:264-8.
94. Yeh R, Tay YD, Tabacco G et al. Diagnostic performance of 4D CT and Sestamibi SPECT/CT in localizing parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. Radiology. 2019; 291:469-76.
95. Memeh KO, Palacios JE, Khan R et al. Pre-operative localization of parathyroid adenoma: performance of 4D MRI parathyroid protocol. Endocr Pract. 2019; 25:361-5.
96. Boccalatte LA, Higuera F, Gómez NL et al. Usefulness of 18F-fluorocholine positron emission tomography-computed tomography in locating lesions in hyperparathyroidism: a systematic review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019. [Epub ahead of print].

97. Amadou C, Bera G, Ezziane M et al. 18F-fluorocholine PET/CT and parathyroid 4D computed tomography for primary hyperparathyroidism: the challenge of reoperative patients. World J Surg. 2019; 43:1232-42.
98. Piccardo A, Trimboli P, Rutigliani M et al. Additional value of integrated 18F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the localization of hyperfunctioning parathyroid glands and correlation with molecular profile. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 46:766-75.
99. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A et al. Hyperparathyroidism. Lancet. 2018; 391:168-78.
100. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3595-606.
101. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA et al. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3607-18.
102. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:3462-70.
103. Stefenelli T, Abela C, Frank H et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:106-12.
104. Cansu GB, Yılmaz N, Özdem S et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 84:39-47.
105. Yen TW, Wang TS. Subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Endocr Pract. 2011; 17(Suppl 1):7-12.
106. Eigelberger MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29:479-502.
107. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S et al. Outcomes of parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. World J Surg. 2016; 40:2359-77.
108. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. Gland Surg. 2015; 4:410-9.
109. Carneiro-Pla D. Contemporary and practical uses of intraoperative parathyroid hormone monitoring. Endocr Pract. 2011; 17(Suppl 1):44-53.
110. Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A et al. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. Br J Surg. 2005; 92:190-7.
111. Rubello D, Casara D, Giannini S et al. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an attractive therapeutic option for elderly patients with primary hyperparathyroidism. Nucl Med Commun. 2004; 25:901-8.
112. Ning L, Sippel R, Schaefer S et al. What is the clinical significance of an elevated parathyroid hormone level after curative surgery for primary hyperparathyroidism? Ann Surg. 2009; 249:469-72.
113. Dhillon KS, Cohan P, Darwin C et al. Elevated serum parathyroid hormone concentration in eucalcemic patients after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its relationship to vitamin D profile. Metabolism. 2004; 53:1101-6.
114. Kulak CAM, Bandeira C, Voss D et al. Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in osteitis fibrosa cystica. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:732-5.
115. Nordenstrom E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism. World J Surg. 2004; 28:502-7.
116. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA et al. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol. 2013; 168:R45-53.
117. Strewler GJ. Medical approaches to primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin. 2000; 29:523-39.
118. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ et al. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:4482-9.
119. Chow CC, Chan WB, Li JKY et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:581-7.
120. Marcus R, Madvig P, Crim M et al. Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. Ann Intern Med. 1984; 100:633-40.
121. Selby PL, Peacock M. Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. N Engl J Med. 1986; 314:1481-5.
122. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996; 125:360-8.
123. Rubin MR, Lee K, McMahon DJ et al. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:1174-8.
124. Khan A, Bilezikian J, Bone H et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. Eur J Endocrinol. 2015; 172:527-35.
125. Nemeth EF, Goodman WG. Calcimimetic and calcilytic drugs: feats, flops, and futures. Calcif Tissue Int. 2016; 98:341-58.
126. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E9-18.
127. Verheyen N, Pilz S, Eller K et al. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism. Expert Opin Pharmacother. 2013; 14:793-806.
128. Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T et al. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. Arch Ital Urol Androl. 2015; 87:66-71.
129. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine. 2011; 39:283-7.
130. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. Ann Endocrinol (Paris). 2015; 76:169-77.

131. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2012; 26:1221-38.
132. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. Semin Oncol. 2010; 37:580-90.
133. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3803-8.
134. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1999; 86:538-44.
135. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. Cancer. 2007; 109:1736-41.
136. Sandelin K, Auer G, Bondeson L et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. World J Surg. 1992; 16:724-31.
137. Rutkowska J, Bandurska-Stankiewicz E, Matuszewski W et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy – a diagnostic and therapeutic challenge. Endokrynol Pol. 2015; 66:270-4.
138. Herrera-Martínez AD, Bahamondes-Opazo R, Palomares-Ortega R et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: a two-case report and literature review. Case Rep Obstet Gynecol. 2015; 2015:171828.
139. Hirsch D, Kopel V, Nadler V et al. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2115-22.

82

Manejo do Hiperparatireoidismo Secundário

Ana Paula Santana Gueiros • José Edevanilson de Barros Gueiros

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é altamente prevalente e considerada um problema de saúde pública mundial.[1] Com a progressiva perda da função renal, várias complicações desenvolvem-se nos pacientes com DRC, entre elas, os *distúrbios do metabolismo mineral e ósseo*, termo introduzido pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) na tentativa de uniformizar a definição, o diagnóstico e o tratamento desses distúrbios, além de ressaltar o impacto dessas complicações nos riscos de fraturas, calcificações vasculares e mortalidade dos pacientes renais crônicos. Esses distúrbios são caracterizados por:

- Anormalidades nos níveis séricos de cálcio, fósforo, hormônio da paratireoide ou paratormônio (PTH), calcitriol (forma ativa da vitamina D) e fator de crescimento relacionado ao fibroblasto 23 (FGF-23)
- Alterações na remodelação, no volume e na mineralização óssea
- Calcificações extraósseas, principalmente as vasculares.[2]

Quanto à remodelação óssea, os distúrbios podem ser de alta remodelação, representados pelo hiperparatireoidismo secundário (HPTS; osteíte fibrosa cística) e a doença mista, e de baixa remodelação, compreendendo a doença óssea adinâmica e a osteomalacia.[2]

Neste capítulo, será abordado apenas o HPTS, sua fisiopatologia, suas manifestações clínicas e seu manejo terapêutico.

FISIOPATOLOGIA

O HPTS é uma frequente complicação da DRC, presente já no início da doença, porém mais prevalente nas fases avançadas, especialmente nos pacientes em diálise. Caracteriza-se pela excessiva secreção do PTH e pela hiperplasia das glândulas paratireoides, acarretando não apenas doença óssea, mas repercutindo na qualidade de vida e na mortalidade dos pacientes.[3-6]

A patogênese do HPTS decorrente da DRC é complexa, ainda não totalmente esclarecida, mas origina-se da hipótese do *trade-off* descrita por Bricker, em 1972.[7] Por esta teoria, a retenção de fósforo e a hiperfosfatemia, decorrentes da progressiva perda da função renal, acarretariam uma diminuição transitória nos níveis séricos de cálcio iônico, a qual por sua vez estimularia uma resposta fisiológica de secreção de PTH.[7] No entanto, a presença de HPTS mesmo em fases iniciais da DRC, além da observação de níveis elevados de PTH na ausência de hiperfosfatemia, mostrava que outros fatores ainda estariam envolvidos nessa fisiopatologia.[8,9] Na época, Bricker já sugeria que um inibidor do calcitriol também colaborava para o HPTS, o que foi demonstrado apenas 40 anos mais tarde. Assim, a identificação do FGF-23 foi fundamental para consolidar a teoria do *trade-off*.

Com a progressão da DRC, ocorre aumento do FGF-23, que tem ação fosfatúrica.[10] Os níveis elevados de FGF-23 mantêm o fósforo normal até fases avançadas da DRC, porém diminuem o calcitriol, aumentando o PTH. O HPTS

decorre, então, dos baixos níveis séricos de cálcio e calcitriol, da hiperfosfatemia e dos altos níveis de FGF-23, todos interagindo entre si para aumentar o PTH (Figura 82.1).

A seguir, serão descritos separadamente os fatores envolvidos na patogênese do HPTS.

Cálcio e seu receptor

A concentração de cálcio extracelular é o principal fator regulador do PTH, sendo a hipocalcemia importante estímulo para a secreção desse hormônio. Pacientes renais crônicos desenvolvem hipocalcemia por diversos fatores, entre eles: menor ingestão de cálcio, hiperfosfatemia, déficit de calcitriol e resistência esquelética à ação calcêmica do PTH.[11]

A relação cálcio–PTH é representada por uma curva sigmoidal, na qual há um ponto onde o nível sérico de cálcio reduz em 50% a concentração máxima do PTH, denominado *set point*.[12]Na DRC, existe um evidente desvio desse *set point* para direita, devido à alterada sensibilidade das glândulas paratireoides ao cálcio. Anormalidades no receptor sensor de cálcio (CaSR) das paratireoides, cuja expressão encontra-se diminuída na DRC, justificam essa alteração da curva cálcio–PTH e associam-se com a progressão do HPTS.[13,14]

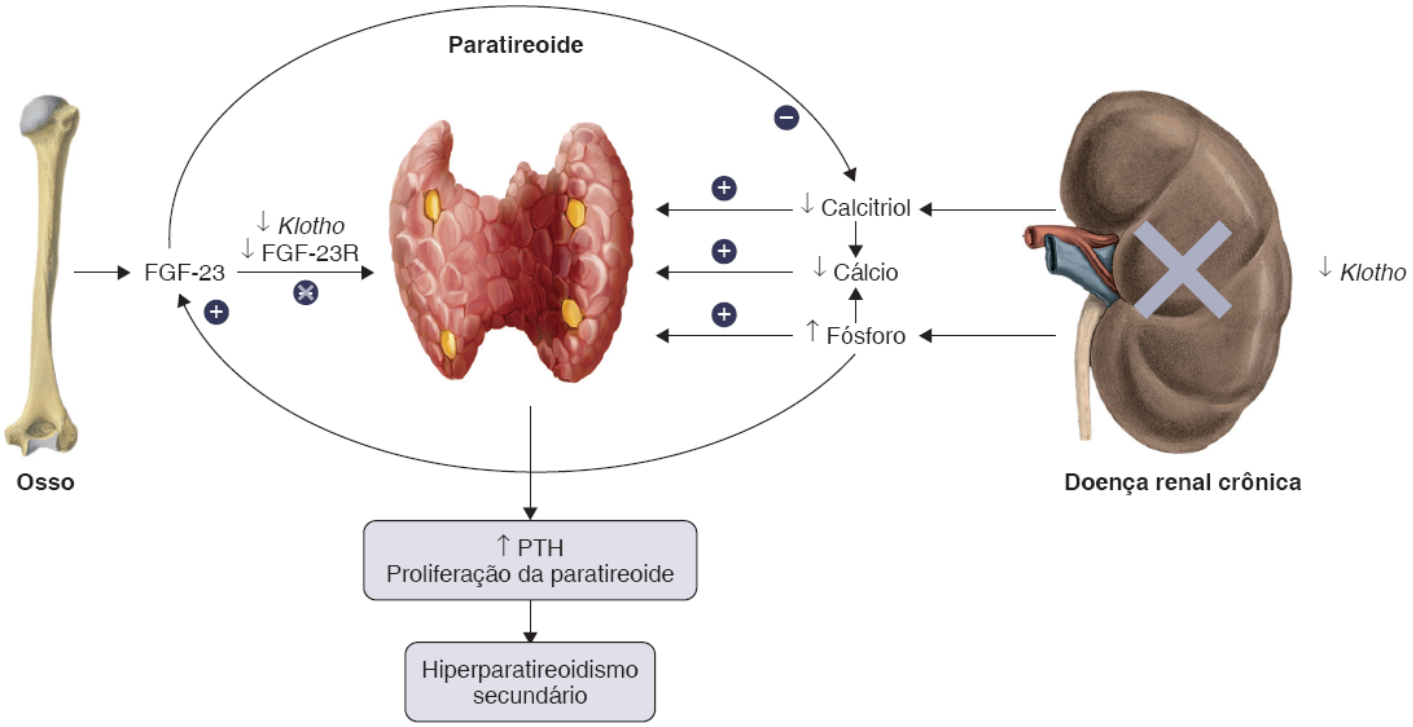


Figura 82.1 Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário. PTH: paratormônio.

Vários fatores influenciam na expressão do CaSR. Sabe-se que existe um elemento responsivo ao calcitriol na região promotora do gene do CaSR; assim, a deficiência de calcitriol acarreta um efeito negativo em nível transcripcional.[15] Em modelos animais de DRC, dietas ricas em fósforo também causaram diminuição de CaSR e progressão do HPTS.[16]Fatores transcripcionais envolvidos na proliferação das células paratireóideas também influenciam a expressão de CaSR, principalmente devido à observação de que esses receptores diminuem após a proliferação destas células.[17] Por outro lado, medicações como os calcimiméticos podem aumentar a expressão de CaSR. Isto foi observado tanto em modelos animais[18] como nas paratireoides de pacientes com HPTS que utilizavam cinacalcete antes da paratireoidectomia, quando comparado aos que não tomaram tal fármaco.[19]

Calcitriol e receptor da vitamina D

O calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D) é a forma ativa da vitamina D e origina-se da conversão renal da 25-hidroxivitamina D (calcidiol), mediada pela enzima 1a-hidroxilase, sob o estímulo do PTH.

Acompanhando a perda da função renal, a ação da enzima 1a-hidroxilase diminui, o que leva à produção de calcitriol em poucas quantidades. Além disso, o FGF-23 também inibe a ação dessa enzima, colaborando para os menores níveis de calcitriol.[20]

O calcitriol tem suas ações mediadas pela ligação ao receptor da vitamina D (VDR), sendo o seu baixo nível sérico promotor de HPTS, por diversos mecanismos. A hipocalcemia resultante da baixa absorção intestinal de cálcio estimula a

secreção de PTH. O gene do PTH tem um elemento responsivo ao calcitriol, o qual age inibindo a transcrição desse gene, determinando menor secreção de PTH.[21] No entanto, assim como acontece com o CaSR, a expressão de VDR também se encontra diminuída na glândula paratireoide de pacientes com HPTS.[22] Ademais, o ambiente urêmico altera a ligação do calcitriol ao VDR, contribuindo para a perda da ação inibitória direta no PTH.[22] O calcitriol também inibe o PTH, só que indiretamente, ao aumentar a expressão do CaSR.[22]

Adicionalmente, o baixo nível de calcitriol e a reduzida expressão de VDR estimulam a proliferação da célula paratireóidea, mediante a fraca atuação de inibidores do ciclo e da proliferação celulares.[23]

Fósforo, FGF-23 e *klotho*

A retenção de fósforo e a hiperfosfatemia são muito frequentes em indivíduos com DRC, principalmente nas fases mais avançadas.[24] Como mencionado, a teoria do *trade-off* representa a base inicial de como o fósforo age estimulando o aumento do PTH. No entanto, estudos posteriores demonstraram a ação direta do fósforo na paratireoide, estimulando a secreção de PTH, independentemente das concentrações de cálcio e calcitriol.[25-27] Outra comprovação do efeito direto do fósforo provém de estudo que demonstrou que o uso de quelantes (fármacos que aumentam a excreção intestinal de fósforo) livres de cálcio na sua fórmula suprimem o PTH sem aumentar o nível de cálcio.[28] Mais recentemente, Centeno et al. demostraram que o mecanismo molecular pelo o qual o fósforo age diretamente na paratireoide envolve o CaSR.[29]

É importante ressaltar que o fósforo promove não só a secreção do PTH, mas também a proliferação celular paratireóidea.[25,30]

O FGF-23 é um importante regulador da homeostase do fósforo.[31-33] Possui ação fosfatúrica e supressora da atividade da 1a-hidroxilase renal.[20,34] Os níveis de FGF-23 aumentam progressivamente com a perda da função renal, sugerindo uma atuação em conjunto com o PTH na tentativa de aumentar a fosfatúria e manter os níveis séricos de fósforo normais. A ação do FGF-23 nos órgãos-alvo ocorre por intermédio do seu receptor (FGF-23R), sendo indispensável a coexpressão de uma proteína transmembrana denominada *klotho*, por meio de um complexo FGF-23/*klotho*/FGF-23R.[35,36] Sabe-se que a DRC é um estado de progressiva diminuição da *klotho*, o que acarreta prejuízo nas ações do FGF-23. A paratireoide expressa o complexo *klotho*/FGF-23R, demonstrando que esse hormônio também tem função na regulação do PTH, inibindo sua secreção.[37] No entanto, na DRC, pela reduzida expressão de FGF-23R e pela deficiência de *klotho*, a ação supressora desse hormônio na paratireoide encontra-se deprimida.[38,39] Por outro lado, ao inibir a 1α-hidroxilase, o FGF-23 diminui os níveis séricos de calcitriol, contribuindo para o HPTS.

Assim, o envolvimento do FGF-23 na regulação do PTH é bastante complexo, existindo uma forte associação entre seus níveis séricos e a gravidade do HPTS.[40]

Resistência óssea ao PTH

A alterada resposta calcêmica do PTH no osso é conhecida como resistência esquelética ao PTH e representa um fator envolvido na proliferação celular paratireóidea e na progressão do HPTS, uma vez que níveis mais elevados de PTH são necessários para manter a calcemia.[41]Na DRC, vários fatores estão envolvidos nessa resistência, tais como: estresse oxidativo, déficit de calcitriol, aumento nos níveis séricos de osteoprotegerina e esclerostina, além de alterações na expressão do receptor de PTH no osso.[42-44]

Hiperplasia da paratireoide

A manutenção de todos os fatores descritos acarreta um prolongado estímulo à proliferação da paratireoide. Inicialmente, o crescimento é do tipo policlonal, caracterizando a hiperplasia difusa, e depois assume um aspecto monoclonal, representando a hiperplasia nodular (Figura 82.2).[3,45,46]

Estudos experimentais têm demonstrado que a proliferação celular da paratireoide associa-se com progressiva diminuição da expressão de CaSR e VDR.[39,47-49] Assim, com a evolução do HPTS, a transformação nodular é acompanhada pela crítica redução desses receptores, acarretando uma quase ausência de resposta ao efeito inibitório do cálcio e do calcitriol na secreção do PTH.[14] Como resultado dessa situação de autonomia, a contínua ação osteoclástica do PTH promove o efluxo de cálcio e de fósforo do osso para o sangue, causando hipercalcemia e hiperfosfatemia. Nesta situação, a paratireoidectomia é a única forma de tratar o HPTS.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O PTH é considerado uma das principais toxinas urêmicas e seu nível sérico persistentemente elevado é responsável por graves manifestações clínicas esqueléticas e extraesqueléticas (Figura 82.3).

As principais manifestações musculoesqueléticas são dor óssea (muitas vezes, incapacitante), fraqueza muscular, deformidades e tumores ósseos (tumor marrom), diminuição da densidade mineral óssea, fraturas, lesões líticas, além de rupturas de tendões. Estas alterações resultam do aumento da reabsorção óssea decorrente da intensa atividade osteoclástica que afeta todas as camadas do osso, nos mais diversos sítios.

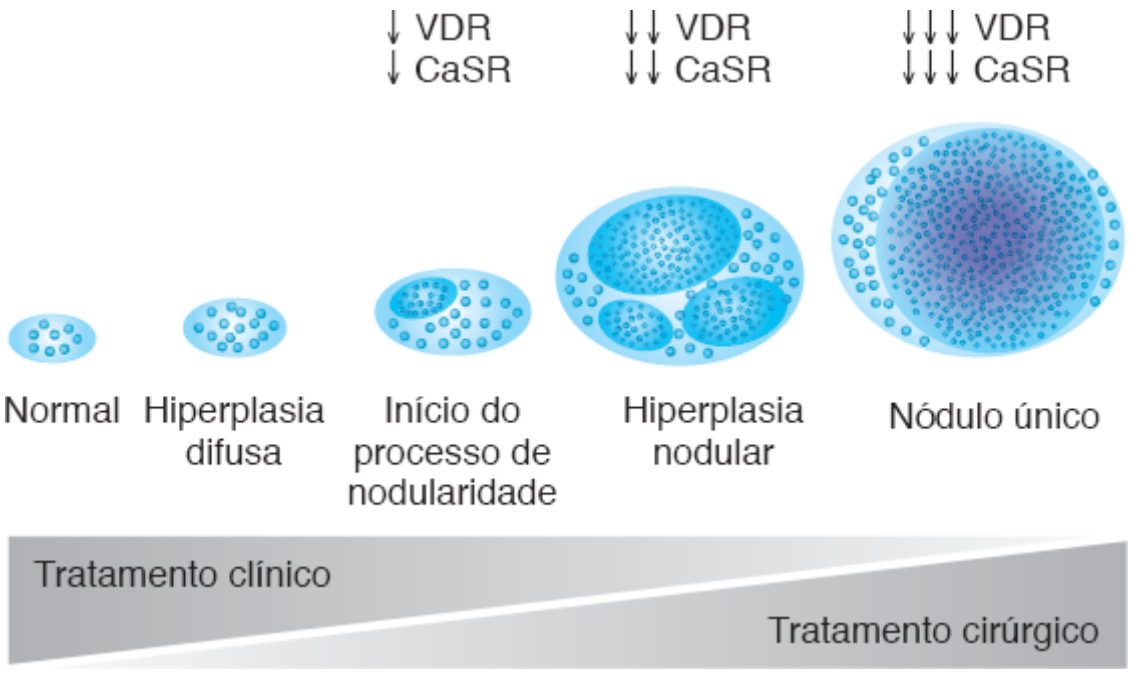


Figura 82.2 Evolução da hiperplasia da paratireoide e possibilidade terapêutica. VDR: receptor da vitamina D; CaSR: receptor sensor de cálcio. (Adaptada de Drueke, 2000;[3] Tominaga e Takagi, 1996.)[46]

A reabsorção subperióstea é um achado radiográfico bem característico e pode ser observada facilmente nas falanges distais e clavículas.[50] Na calota craniana, uma reabsorção com aspecto granular confere o clássico aspecto "sal e pimenta". Reabsorção óssea subligamentar e subtendínea pode ocorrer, além de reabsorção da lâmina dura dos dentes.[50]

Os tumores marrons ocorrem em cerca de 2% dos casos de HPTS. Trata-se de lesões osteolíticas expansivas, consideradas graves pelos efeitos compressivos que podem apresentar, principalmente na medula espinal. Localizam-se preferencialmente na mandíbula, em ossos longos e nas costelas.[50,51]

Com relação às manifestações extraesqueléticas, as calcificações extraósseas, principalmente as calcificações vasculares e em outras estruturas cardíacas, são frequentes e associadas a desfechos cardiovasculares. A calcifilaxia decorre de calcificação da camada média de pequenas artérias e representa uma complicação com alto índice de letalidade.[52] São lesões isquêmicas de pele bastante dolorosas que, inicialmente, se apresentam como placas purpúricas, mas depois evoluem para úlceras não cicatrizantes. Embora ocorra preferencialmente na pele, é considerada uma doença sistêmica, sendo relatados casos em músculos, intestinos, pulmões, entre outros sítios.[52-54]

O excesso de PTH também causa anemia (devido à fibrose da medula óssea e à baixa responsividade à eritropoetina), altera a função imune e estimula mediadores inflamatórios associados à má nutrição, entre outras complicações.[55-57]

DIAGNÓSTICO

Alterações laboratoriais

O diagnóstico laboratorial do HPTS compreende a dosagem sérica do PTH, na maioria das vezes de sua molécula intacta (PTHi). Na DRC, os níveis de PTHi variam conforme o estágio da doença e sua gravidade. As diretrizes atuais sugerem que, em pacientes dialíticos, o PTHi seja mantido entre 2 e 9 vezes o limite superior do método, na tentativa de manter a remodelação óssea normal.[58] No entanto, recomendam que seja observada a tendência de elevação, considerando valores acima de 600 pg/mℓ fortemente preditivos de doença óssea de alto *turnover*.

A fosfatase alcalina, principalmente sua fração óssea, por ser uma enzima que demonstra atividade osteoblástica, pode colaborar no diagnóstico, uma vez que, quando acima do limite superior da normalidade, indica que a remodelação óssea

está aumentada.[58,59]

Com relação aos níveis de cálcio e fósforo, não existe um perfil uniforme, podendo os mesmos estarem podendo os mesmos estarem normais, elevados ou baixos, muito embora, dificilmente seja observada hipofosfatemia. Como já mencionado, em situações de HPTS grave, geralmente na presença hiperplasia nodular, hipercalcemia e hiperfosfatemia podem ser observadas.

Biopsia óssea

A biopsia óssea, após marcação com a tetraciclina, é o padrão-ouro para demonstrar as alterações histológicas decorrentes do excesso de PTH.[58] A osteíte fibrosa cística representa a clássica lesão, caracterizada por aumentos da celularidade (osteoblastos e osteoclastos), da superfície osteoide, das lacunas de reabsorção e ocorrência de fibrose medular peritrabecular. Por seu caráter invasivo e sua dificuldade de ser realizada na maioria dos centros, a biopsia é realizada em situações de exceção.

Figura 82.3 Manifestações clínicas. **A.** Tumor marrom. **B.** Calcificação de tecidos moles. **C.** Lesão lítica. **D.** Calcifilaxia.

Exames de imagem

Os principais métodos de imagem utilizados na localização das paratireoides são a ultrassonografia (US) de região cervical, a cintilografia de paratireoide com ^{99m}Tc-sestamibi, de preferência com tomografia computadorizada acoplada, e a ressonância magnética.[60-62] A localização das glândulas é importante não apenas para o diagnóstico, mas também no preparo pré-operatório, a fim de facilitar o procedimento. Diferentemente do hiperparatireoidismo primário, em que, na maioria das vezes, apenas uma glândula está aumentada de volume, a dificuldade no HPTS é a detecção de todas as glândulas. Nem sempre as quatro glândulas são localizadas, uma vez que a hiperplasia não é uniforme e as glândulas podem ter tamanho e atividade metabólica diferentes. A cintilografia é ainda útil para avaliar glândulas ectópicas e até mesmo supranumerárias.[63]

TRATAMENTO

O tratamento clínico do HPTS depende do estágio da DRC e obedece aos pontos mais importantes da sua fisiopatologia. Nos pacientes que ainda não dialisam, recomenda-se o controle de fatores modificáveis como a hipocalcemia, a alta ingestão de fósforo e a deficiência da 25-hidroxivitamina D. Naqueles em diálise, baseia-se no controle do fósforo e no uso de ativadores do VDR e de calcimiméticos.

Controle do fósforo

O controle do fósforo é realizado mediante orientação nutricional, uso de quelantes e melhora na qualidade e frequência da diálise, com o objetivo de mantê-lo na faixa de normalidade do método.[58]

A principal fonte alimentar de fósforo são as proteínas de origem animal, presentes em alimentos como carnes, derivados do leite e processados. Os pacientes devem ser orientados por nutricionistas, respeitando os estágios da DRC. Pela necessidade de um maior aporte proteico, o uso de quelantes por pacientes em diálise é uma prática frequente. Em decorrência do risco da sobrecarga de cálcio, principalmente no que se refere ao desenvolvimento de calcificações extraósseas, o consumo de sais de cálcio vem se tornando infrequente, dando lugar aos quelantes livres de cálcio, como o sevelâmer e o carbonato de lantânio.[58] Pacientes renais crônicos, principalmente aqueles em diálise, não devem usar quelantes à base de alumínio, pelo risco de intoxicação por esse metal.[58]

Cada vez mais ressalta-se a importância de acelerar a eliminação de fósforo na diálise, seja aumentando seu tempo ou sua frequência, ou utilizando modalidades mais eficientes. O controle do fósforo é fundamental para possibilitar o uso de ativadores do VDR na terapia do HPTS.

Ativadores do VDR

Os ativadores do VDR desempenham importante função no tratamento do HPTS. O calcitriol é o fármaco pioneiro e, ao longo de décadas, mostrou-se eficaz em diminuir os níveis séricos de PTH, atuando também na expressão do VDR e do CaSR. Contudo, sua janela terapêutica é limitada, em função de sua ampla ação no VDR intestinal, o que acarreta hipercalcemia e hiperfosfatemia. Assim, em situações de HPTS mais graves, nas quais doses mais elevadas são necessárias, o seu uso é bastante limitado. Novos medicamentos, os análogos do calcitriol, surgiram na tentativa de amenizar esses efeitos colaterais. Dentre esses análogos, o paricalcitol vem sendo amplamente utilizado por ter ação mais seletiva no VDR da paratireoide, causando menos hipercalcemia e hiperfosfatemia, uma vez que possui menor ação nos receptores intestinais.[64-66]

Os análogos da vitamina D são administrados por via oral ou intravenosa, preferencialmente de forma intermitente. A dose total é dividida ao longo da semana, geralmente 3 vezes na semana ou após a diálise, e baseia-se nos níveis de PTHi, cálcio e fósforo.[64,65]

Embora a terapia com calcitriol e análogos, além de controlar o HPTS, também tenha sido associada a benefícios no sistema cardiovascular e no controle da mortalidade de pacientes em diálise, a mesma precisa ser considerada e monitorada cuidadosamente, a fim de se evitarem hipercalcemia e hiperfosfatemia.[67-69]

Calcimiméticos

Os calcimiméticos são medicações mais novas e agem no CaSR. O cinacalcete atua sensibilizando o CaSR ao cálcio sérico, consequentemente diminuindo a secreção do PTH. Representa o primeiro calcimimético comercializado e o mais amplamente utilizado em pacientes dialíticos.[70,71]

Esta classe de fármaco tem fundamental importância no tratamento do HPTS. Além de ser efetiva em controlar a secreção do PTH como monoterapia, possibilita também a associação de calcitriol ou seus análogos à terapia, uma vez que age diminuindo os níveis séricos de cálcio e fósforo.[72] Atualmente, esta combinação representa uma forma efetiva para tratar clinicamente o HPTS, reduzindo, inclusive, a quantidade de paratireoidectomias realizadas.[73]

Os principais efeitos colaterais associados ao uso de cinacalcete são hipocalcemia e as manifestações gastrintestinais, como náuseas, vômitos e diarreia.[74] Na tentativa de minimizar os efeitos gastrintestinais e aumentar a adesão ao tratamento, uma nova geração de calcimiméticos está surgindo, e fármacos como etelcalcetida (aplicado por via intravenosa, 3 vezes/semana, após as sessões de hemodiálise) e evocalcete começam a ser utilizados na prática clínica.[75,76]

Paratireoidectomia

A cirurgia deve ser considerada nas seguintes situações:

- Persistente e progressivo aumento do PTH a despeito do uso de ativadores do VDR e/ou calcimiméticos

- Na presença de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia refratárias
- Manifestações clínicas graves e ameaçadoras à vida.[77,78]

A definição de refratariedade ao tratamento clínico não é uniforme, podendo ser considerada uma persistência do PTHi > 800 pg/mℓ por mais de 6 meses ou até mesmo > 500 pg/mℓ, como ditam as diretrizes japonesas.[58,77,78] A paratireoidectomia acaba ocorrendo em cerca de 15% e 38% dos pacientes após 10 e 20 anos de diálise, respectivamente.[79] Pode-se realizar paratireoidectomia total, com ou sem implante de fragmentos de paratireoide no antebraço, ou subtotal.[77,78]

Após a cirurgia, ocorre a "fome óssea", caracterizada por atividade osteoblástica intensa, acompanhada do processo de mineralização, o que faz com que os níveis séricos de cálcio e fósforo sofram queda significativa, sendo necessário monitoramento rigoroso e reposição destes minerais. Nesse período, o paciente necessitará de altas doses de sais de cálcio, por via intravenosa ou oral, além de alimentação rica em cálcio e fósforo.[77,78]

A paratireoidectomia é a forma mais rápida e efetiva de tratar o HPTS e associa-se à melhora da sobrevida.[77,80,81] Entretanto, a longo prazo, os pacientes podem desenvolver hipoparatireoidismo, o qual também pode estar associado a desfechos cardiovasculares indesejados e piora da qualidade de vida.[82,83] Assim, é importante avaliar algumas características do paciente, como idade, perspectiva de realizar o transplante renal, condições clínicas, entre outras, no momento de escolher o procedimento total ou subtotal.[77,78]

Outros tratamentos

A ablação da glândula paratireoide por meio da injeção percutânea de álcool ou calcitriol guiada por US é uma prática pouco frequente, muitas vezes reservada a pacientes sem condições clínicas para cirurgia, sendo melhores os resultados procedentes da prática japonesa.[84-86]

Resumo

O hiperparatireoidismo secundário é uma das principais complicações da doença renal crônica e caracteriza-se por níveis elevados do paratormônio (PTH) intacto, níveis normais ou baixos de cálcio e fósforo sérico elevado. Diferentes e complexos mecanismos estão envolvidos na sua fisiopatologia: retenção de fósforo, elevação dos níveis de FGF-23, diminuição da síntese renal de calcitriol e redução da expressão do *klotho* (cofator importante para a ação do FGF-23 ao se ligar ao seu receptor) e dos receptores sensor de cálcio e de vitamina D no tecido paratireóideo. Esta última alteração é um dos principais responsáveis pela progressiva autonomia nodular desenvolvida pelas paratireoides, condição que cursa com níveis extremamente altos de PTH intacto, associados a hipercalemia e hiperfosfatemia. O expressivo aumento da reabsorção óssea provocado pelo excesso de PTH costuma cursar com osteíte fibrosa cística, e as calcificações extraósseas estão associadas a desfechos cardiovasculares indesejáveis. O tratamento envolve o uso de quelantes de fósforo (como o sevelâmer e o carbonato de lantânio), de ativadores da vitamina D (como o calcitriol e o paricalcitol; este último com mais seletividade pela paratireoide e, consequentemente, com menor risco de causar hipercalcemia) e de calcimiméticos (sendo o cinacalcete o mais utilizado). O objetivo é reduzir os níveis de fósforo e de PTH, tendo-se o cuidado de manter os níveis deste último 2 a 9 vezes acima do limite superior da normalidade. Quando ocorre falha na terapia clínica, principalmente quando o paciente desenvolve doença glandular autônoma, em especial na presença de hipercalcemia, a paratireoidectomia costuma ser indicada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016; 11:e0158765.
2. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006; 69:1945-53.
3. Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 2000; 11:1141-52.
4. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2006; 70(Suppl 102):S3-7.
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2004; 15:2208-18.

6. Floege J, Kim J, Ireland E et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26:1948-55.
7. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the “trade-off hypothesis”. N Engl J Med. 1972; 286:1093-9.
8. Portale AA, Booth BE, Halloran BP. Effect of dietary phosphorus on circulanting concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J Clin Invest. 1984; 73:1580-9.
9. Wilson L, Fenselfed A, Drezner MK et al. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)2D. Kidney Int. 1985; 27:565-73.
10. Kuro OM. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3:420-6.
11. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 1999; 56(Suppl 73):S14-9.
12. Slatopolsky E, Delmez J. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 1994; 23:229-36.
13. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2000; 58:1980-6.
14. Cañadillas S, Canalejo A, Santamaria R et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. J Am Soc Nephrol. 2005; 16:2190-7.
15. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. J Biol Chem. 2002; 277:30337-50.
16. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EZ et al. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of calcium receptor. Kidney Int. 2001; 60:1737-44.
17. Mizobuchi M, Ritter CS, Krits I et al. Calcium-receptor expression is regulated by glial cells missing-2 in human parathyroid cells. J Bone Miner Res. 2009; 24:1173-9.
18. Mendoza FJ, Lopez I, Canalejo R et al. Direst upregulation of parathyroid calcuim-sensing receptor by calcimimetics in uremic rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2009; 296:F605-13.
19. Ritter C, Miller B, Coyne DW et al. Paricalcitol and cinacalcet have disparate actions on parathyroid oxyphil cell content in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2017; 92:1217-22.
20. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth fator-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. J Am Soc Nephol. 2005; 16:2205-15.
21. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF et al. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89:8097-101.
22. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe from of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. J Clin Invest. 1993; 92:1436-43.
23. Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K et al. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2002; 62:1196-207.
24. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis. 1998; 31:607-17.
25. Slatopolsky E, Finch J, Denda M et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest. 1996; 97:2534-40.
26. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. J Bone Miner Res. 1996; 11:970-6.
27. Nielsen PK, Feldt-Rasmussen U, Olgaard K. A direct effect in vitro of phosphate on PTH release from bovine parathyroid tissue slices but not from dispersed parathyroid cells. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11:1762-8.
28. van Buren PN, Lewis JB, Dwyer JP et al. The phosphate binder ferric citrate and mineral metabolism and inflammatory markers in maintenance dialysis patients: Results from prespecified analyses of a randomized clinical trial. Am J Kidney Dis. 2015; 66:479-88.
29. Centeno PP, Herberger A, Mun HC et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. Nat Commun. 2019; 10:4693.
30. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N et al. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. J Clin Invest. 1995; 96:1786-93.
31. Graciolli FG, Neves KR, Barreto F et al. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. Kidney Int. 2017; 91:1436-46.
32. Oliveira RB, Cancela AL, Graciolli FG et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:286-91.
33. Cancela AL, Oliveira RB, Graciolli FG et al. Fibroblast growth fator 23 in hemodialysis patients: effects of phosphate binder, calcitriol and calcium concentration in the dialysate. Nephron Clin Pract. 2011; 117:c74-82.
34. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:1637-47.
35. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. J Biol Chem. 2006; 281:6120-3.
36. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature. 2006; 444:770-4.
37. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-MoshayoffV et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. J Clin Invest. 2007; 117:4003-8.
38. Komaba H, Goto S, Fujii H et al. Depressed expression of klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. Kidney Int. 2010; 77:232-8.
39. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. J Am Soc Nephrol. 2010; 21:1125-35.
40. Kawakami K, Takeshita A, Furushima K et al. Persistent fibroblast growth 23 signaling in the parathyroid glands for secondary hyperparathyroidism in mice with chronic kidney disease. Sci Rep. 2017; 7:40534.

41. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:875-85.
42. Druke TB. Abnormal skeletal response to parathyroid hormone and the expression of its receptor in chronic uremia. Pediatr Nephrol. 1996; 10:348-50.
43. Fukagawa M, Kazama JJ, Shigematsu T. Skeletal resistance to PTH as a basic abnormality underlying uremic bone diseases. Am J Kidney Dis. 2001; 38(4 Suppl 1):S152-5.
44. Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V. Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. Kidney Int. 2015; 88:235-40.
45. Drueke TB, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22:1828-39.
46. Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroidism disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1996; 5:336-41.
47. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H et al. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression. Level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. J Am Soc Nephrol. 2004; 15:2579-87.
48. Lewin E, Garfia B, Recio FL et al. Persistent downregulation of calcium-sensing receptor mRNA in rat parathyroids when severe secondary hyperparathyroidism is reversed by an isogenic kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:2110-6.
49. Canalejo A, Canalejo R, Rodriguez ME et al. Development of parathyroid gland hyperplasia without uremia: role of dietary calcium and phosphate. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25:1087-97.
50. Alexander AJ, Jahangir D, Lazarus M et al. Imaging in chronic kidney disease-metabolic bone disease. Semin Dial. 2017; 30:361-8.
51. Campuzano-Zulaga G, Velasko-Perez W, Marin-Zulaga JI. A 60-year-old man with chronic renal failure and a costal mass: a case report and review of literature. J Med Case Rep. 2009; 3:7285.
52. Komurcu HF, Basar E, Kucuksahin et al. Bilateral optic neuropathy, acral gangrene and visceral ischaemia as a rare presentation of calciphylaxis: a case report. J Pak Med Assoc. 2016; 66:1324-6.
53. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. Am J Med Sci. 2016; 351:217-27.
54. Gupta N, Haq KF, Mahajan S et al. Gastrointestinal bleeding secondary to calciphylaxis. Am J Case Rep. 2015; 16:818-22.
55. Nikodimopoulou M, Liakos S. Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease. Hippokratia. 2011; 15(Suppl 1):33-8.
56. Nigwekar SU. Calciphylaxis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017; 26:276-81.
57. Amnuay K, Srisawat N, Wudhikarn K et al. Factors associated with erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness anemia in chronic kidney disease patients. Hematol Report. 2019; 11:8183.
58. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int. 2017; 7(Suppl 1):S1-59.
59. Sprague SM, Bellorin-Front E, Jorgetti V et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. Am J Kidney. 2016; 67:559-66.
60. Strambu V, Bratucu M, Garofil D et al. The value of imaging of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. Chirurgia. 2019; 114:541-9.
61. American Institute of Ultrasound in Medicine; American College of Radiology; Society for Pediatric Radiology; Society of Radiologists in Ultrasound. AIUM practice guideline for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. J Ultrasound Med. 2013; 32:1319-29.
62. Tunninen V, Varjo P, Schildt J et al. Comparison of five parathyroid scintigraphic protocols. Int J Mol Imaging. 2013; 2013:921260.
63. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C et al. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. J Nucl Med Technol. 2012; 40:111-8.
64. Tonbul HZ, SolakY, Atalay H et al. Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: 12-month prospective study. Ren Fail. 2012; 34:297-303.
65. Sprague SM, Lerma E, McCormmick D et al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. Am J Kidney Dis. 2001; 38(Suppl 5):S51-6.
66. Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2003; 63:1483-90.
67. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. J Am Soc Nephrol. 2005; 16;1115-25.
68. Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl Med. 2003; 349:446-56.
69. Negrea L. Active vitamin D in chronic kidney disease: getting right back where we started from? Kidney Dis. 2018; 25:1-10.
70. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med. 2004; 350:1516-25.
71. Urena P, Frazao JM. Calcimimetic agents: review and perspectives. Kidney Int Suppl. 2003; 85:S91-6.
72. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S et al. A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10:1031-40.
73. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R et al. EVOLVE Trial Investigators: Effect of cinacalceton cardiovascular disease in undergoing dialysis. N Engl J Med. 2012; 367:2482-94.
74. Messa P, Macário F, Yaqoob M et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:36-45.
75. Eidman K, Wetmore JB. Treatment of secondary hyperparathyroidism: how do cinacalcet and etelcalcetide differ? Semin Dial. 2018; 31:440-4.
76. Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T; Evocalcet Study Group. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2018; 94:818-25.

77. Ling Lau W, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13:952-61.
78. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial. 2013; 17:247-88.
79. Schneider R, Slater EP, Karakas E et al. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. World J Surg. 2012; 36:318-26.
80. Komaba H, Taniguchi M, Wada A et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2015; 88:350-9.
81. Goldenstein PT, Elias RM, Carmo LPF et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with secondary hyperparathyroidism: a comparative study. PloSOne. 2013; 8:e68870.
82. Hernandes RF, Canziani MEF, Barreto FC et al. The shift from high to low turnover bone disease after parathyroidectomy is associated with the progression of vascular calcification in hemoddialysis patients: a 12-month follow-up study. PloS One. 2017; 6:1-10.
83. El-Husseini A, Wang K, Edon AA et al. Parathyroidectomy – a last resort for hyperparathyroidism in dialysis patients. Semin Dial. 2017; 30:385-9.
84. De Barros Gueiros JE, Chammas MC, Gerhard R et al. Percutaneous etanol (PEIT) and calcitriol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19:657-63.
85. Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y et al. Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(Suppl 3):iii31-3.
86. Shiizaki K, Negi S, Hatamura I et al. Direct injection of calcitriol or its analogs into hyperplastic parathyroid glands induces apoptosis of parathyroid cells. Kidney Int. 2006; 102:S12-5.

83

Hipoparatireoidismo | Etiologia e Quadro Clínico

Erik Trovão Diniz • Illana Mary Silveira Carvalho • Vera Maria dos Santos Ferreira • George Robson Ibiapina • Renata de Oliveira Campos

INTRODUÇÃO

O hipoparatireoidismo (HPT) é um distúrbio endócrino decorrente de secreção e/ou ação deficientes do hormônio da paratireoide, também denominado paratormônio (PTH). Como consequência, ocorre redução das concentrações de cálcio no líquido extracelular, a qual é responsável pelo surgimento das manifestações clínicas da doença. Laboratorialmente, o HPT caracteriza-se por baixos níveis de cálcio sérico e elevação da concentração sérica de fósforo, ao passo que o PTH está ausente ou inadequadamente baixo na circulação; no entanto, ele pode estar elevado nos raros casos de resistência dos órgãos-alvo ao PTH.[1-3]

Estudo epidemiológico realizado na Dinamarca mostrou uma prevalência de HPT de 24/100.000 habitantes, com uma considerável predominância de causas cirúrgicas,[4,5] dados semelhantes aos encontrados nos EUA.[6] O estudo também mostrou aumento do risco de insuficiência renal, doenças cardiovasculares, catarata, infecções e complicações neuropsiquiátricas entre os pacientes com HPT. Não houve, no entanto, aumento da mortalidade, de forma que o HPT não parece estar relacionado à diminuição da sobrevida.[5,7]

FISIOLOGIA DO PARATORMÔNIO

O PTH é um peptídeo com 84 aminoácidos (peso molecular9,4 kDa) sintetizado pelas células principais das paratireoides. Ele provém de uma molécula precursora denominada pré-pró-PTH, cuja clivagem origina pró-PTH e PTH. Assim como os demais hormônios peptídicos, os efeitos do PTH ocorrem mediante sua ligação a um receptor de membrana celular encontrado nos órgãos-alvo. Foram identificados três tipos de receptor de PTH (PTHR1, PTHR2 e PTHR3) que consistem em receptores acoplados à proteína G. Os efeitos fisiológicos importantes do PTH são mediados pelo PTHR1, localizados nos osteoblastos e nos rins. A ligação do PTH ao PTHR1 acoplado à proteína G dá início a uma cascata de processos intracelulares, principalmente por sinalização, pela subunidade α da proteína G estimuladora (Gsα), levando a uma síntese aumentada de monofosfato de 3',5'-adenosina cíclico (cAMP) e a ativação da proteinoquinase A e fosforilação de proteínas-alvo nos resíduos de serina. O resultado consiste na ativação das proteínas pré-formadas e na indução da transcrição gênica.[3,8]

A liberação de PTH é controlada por um estreito sistema de retroalimentação pelos níveis plasmáticos de cálcio. Este, em altas concentrações, suprime a secreção de PTH, enquanto baixos níveis estimulam sua liberação. A ocorrência de pequenas alterações nos níveis plasmáticos de cálcio é detectada pelo receptor paratireoidiano sensor de cálcio, localizado sobre a membrana plasmática das células principais paratireóideas. Ele é também encontrado nas células tubulares renais e nas células C da tireoide.[3,8] Outras condições que interferem na secreção do PTH estão colocadas no Quadro 83.1.

As ações conjuntas do PTH em seus tecidos-alvo (osso e rim) são fatores determinantes para a manutenção dos níveis de cálcio iônico dentro dos valores normais. No osso, regula a liberação de cálcio devido à sua ação estimulando a reabsorção óssea, ao passo que, nos rins, o PTH aumenta a reabsorção tubular de cálcio, diminui a reabsorção tubular de fosfato e estimula a conversão da 25-hidroxivitamina D (25OHD) em 1,25-di-hidroxivitamina D ou calcitriol (forma ativa da vitamina D) por meio da enzima 1α-hidroxilase. Adicionalmente, o PTH aumenta indiretamente a absorção intestinal de cálcio (via calcitriol). No HPT, os efeitos do PTH no osso e nos rins estão ausentes ou bastante diminuídos, apresentando, como resultado final, menor produção de calcitriol, hipocalcemia e hiperfosfatemia.[2,3,8]

Quadro 83.1 Fatores que interferem na regulação da liberação do paratormônio (PTH).

Liberação de PTH aumentada	Liberação de PTH suprimida
• Hipocalcemia	• Hipercalcemia
• Hiperfosfatemia	• Excesso de vitamina D
• Deficiência de vitamina D	• Hipomagnesemia grave
• Catecolaminas	

ETIOLOGIA

O HPT ocorre como resultado de duas situações: secreção deficiente de PTH ou, mais raramente, resistência à ação do PTH, podendo resultar de causas adquiridas ou, mais raramente, de causas congênitas (Quadro 83.2).

Secreção deficiente de paratormônio

A secreção deficiente de PTH pode resultar de causas congênitas ou, mais frequentemente, adquiridas. A reserva de secreção paratireóidea é ampla, de forma que danos consideráveis devem ocorrer antes que o HPT se desenvolva. Estima-se que uma única glândula normal já seja suficiente para manter normais os níveis de PTH e a homeostase do cálcio sérico.[2]

■ *Causas adquiridas*

Neste item, incluem-se causas cirúrgicas e não cirúrgicas. A etiologia mais comum de HPT em adultos são cirurgias na região cervical, em especial tireoidectomia, paratireoidectomia e ressecção radical do pescoço.[1,2,9]

Quadro 83.2 Etiologia do hipoparatireoidismo.

Produção insuficiente de PTH

- Distúrbios genéticos
  - Mutações no gene do pré-pró-PTH
  - Mutações ativadoras do gene do receptor sensor do cálcio
  - Síndrome de DiGeorge
  - Síndrome HDR
  - Síndrome de Kenny-Caffey
  - Síndrome de Sanjad-Sakati
  - Síndrome de Kearns-Sayre
  - Hipoparatireoidismo familiar ligado ao X
  - Hipoparatireoidismo familiar autossômico recessivo ou dominante
  - Hipoparatireoidismo por distúrbios mitocondriais
- Iatrogênico
  - Cirurgia (tireoidectomia e paratireoidectomia)
  - Radioterapia
  - Terapia com ^{131}I
- Idiopático
- Autoimune
  - Isolado
  - Síndrome poliglandular autoimune
- Doenças infiltrativas/destrutivas
  - Hemocromatose
  - Talassemia
  - Doenças granulomatosas
  - Doença de Wilson
  - Amiloidose, sarcoidose
  - Metástases
- Distúrbio na secreção do PTH
  - Hipomagnesemia e hipermagnesemia

- Neonatal
  - Secundário a hiperparatireoidismo materno
  - Secundário a hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) materna

Resistência à ação do PTH

- Pseudo-hipoparatireoidismo
- Hipomagnesemia
- Medicações
- Condrodisplasia letal de Blomstrand

PTH: paratormônio; HDR: hipoparatireoidismo-surdez-displasia renal.

Cirúrgicas

O HPT pós-operatório, em geral, ocorre devido à remoção acidental ou inevitável das paratireoides e/ou em função de dano ao suprimento sanguíneo dessas glândulas.[1,3,10]

A prevalência de HPT vai depender, sobretudo, da experiência do cirurgião e da extensão da cirurgia.[2] Deficiência de vitamina D no pré-operatório também tem sido considerada fator de risco. Pode ser transitório, em decorrência da interrupção temporária do suprimento sanguíneo das paratireoides ou remoção de uma ou mais glândulas e, em geral, reverte em dias ou até o terceiro a sexto mês após o procedimento. Em contrapartida, o HPT pós-cirúrgico é considerado permanente ou crônico quando persiste após 6 meses da cirurgia.[11]

Uma análise de 14.934 pacientes oriundos de um estudo multicêntrico italiano revelou uma taxa de 1,7% para HPT pós-cirúrgico permanente e de 8,3% para HPT transitório.[12] Entre 834 indivíduos submetidos à tireoidectomia total por doença tireoidiana benigna, a incidência de HPT temporário foi de 14,4% e de permanente, de 1,1%.[13]

A prevalência dessa condição é, no entanto, bastante variável. Como exemplo, um estudo sueco envolvendo mais de 7 mil indivíduos submetidos à tireoidectomia total por doença benigna mostrou uma prevalência de 12,5% de HPT permanente.[14] Já dentre 216 pacientes submetidos à tireoidectomia minimamente invasiva, nenhum desenvolveu HPT permanente, ao passo que 2,3% evoluíram com hipocalcemia transitória.[15]

A hipocalcemia, nos pacientes que desenvolvem o HPT, costuma ocorrer dentro das primeiras 24 horas após a tireoidectomia.[16] Entretanto, em cerca de 60 a 70% dos casos de HPT pós-cirúrgico, os níveis séricos de cálcio costumam voltar ao normal após 4 a 6 semanas de evolução. Após esse período, o risco de HPT permanente aumenta, ocorrendo em 15 a 25% dos casos. O número de glândulas paratireóideas mantidas *in situ* após a cirurgia correlaciona-se fortemente com o risco de o paciente desenvolver HPT permanente, sendo este risco de 16% quando uma ou duas glândulas são preservadas, mas de apenas 2,5% quando todas as quatro paratireoides são mantidas *in situ*.[17]

A dosagem intraoperatória do PTH às vezes pode ser útil na identificação dos pacientes mais propensos a desenvolver HPT após tireoidectomia. Em um estudo,[18] tal complicação sempre ocorreu quando a redução do PTH foi > 75%. Outros autores observaram que um PTH < 10 pg/mℓ ao final da cirurgia era um forte indicativo da posterior ocorrência de HPT.[19]

A patogênese do HPT transitório é multifatorial: edema, isquemia ou hemorragia dentro das paratireoides. O diagnóstico diferencial da hipocalcemia pós-cirurgia deve incluir: a síndrome da fome óssea (ocorre em pacientes com hiperparatireoidismo primário grave e difere do HPT pelos níveis séricos baixos de fósforo); e a hipomagnesemia pós-operatória.[1,2]

Não cirúrgicas

Entre as causas não cirúrgicas de HPT estão os distúrbios infiltrativos, não infiltrativos e autoimunes. O HPT pode também não ter uma causa aparente, sendo rotulado como idiopático.[1-3,7]

Infiltrativas/destrutivas. O HPT pode ser consequente ao acúmulo, nas paratireoides, de metais como ferro (hemocromatose e talassemia) e cobre (doença de Wilson), ou até mesmo ser decorrente de infiltrações granulomatosas ou neoplásicas. Depósito de alumínio em pacientes submetidos à diálise também pode levar à hipofunção paratireóidea.[2,3,9,10]

HPT pode também ser encontrado em pacientes com a rara tireoidite de Riedel.[20] Já foram relatados casos em que o HPT precedeu o distúrbio tireoidiano.[21]

Não infiltrativas. É raro o surgimento da hipofunção paratireoidiana após a terapia com iodo radioativo.[22] Também raro é o HPT transitório após infarto espontâneo de um adenoma paratireóideo.[2] HPT sintomático foi também descrito em associação com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).[23]

A hipomagnesemia pode prejudicar tanto a secreção como a ação do PTH e levar a um HPT funcional. A suplementação do magnésio corrige o defeito. Entre as etiologias de hipomagnesemia estão doenças crônicas (p. ex., alcoolismo, desnutrição, má absorção intestinal, diabetes melito etc.), fármacos (p. ex., diuréticos, cisplatina, antibióticos aminoglicosídios, anfotericina B e ciclosporina), acidose metabólica e distúrbios renais (p. ex., pielonefrite crônica, nefropatia pós-obstrutiva, acidose tubular renal, perda renal primária de magnésio etc.).[2,24] HPT funcional pode também resultar de hipermagnesemia, observada em mulheres submetidas à terapia tocolítica ou em pacientes com doença renal crônica em uso de suplementos de magnésio, antiácidos ou laxantes.[2]

Alcalose respiratória crônica pode levar a hiperfosfatemia e redução do cálcio iônico, associadas a prejuízo da reabsorção renal de cálcio e PTH normal. Tais achados sugerem alteração na secreção do PTH e resistência renal ao PTH.[2,3]

Autoimune. Destruição autoimune das paratireoides pode ser um fenômeno isolado ou vir associada a outras doenças autoimunes, endócrinas e não endócrinas. A associação mais comum inclui HPT, insuficiência adrenal e candidíase mucocutânea, caracterizando a síndrome poliglandular autoimune (SPA) tipo I ou síndrome APECED (*Autoimmune PolyEndocrinopathy- Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy*).[25] Nessa síndrome, candidíase mucocutânea crônica – em mucosa oral, unhas e esôfago (mais raro) – quase sempre é a primeira manifestação a surgir (em geral, em torno dos 5 anos de idade). O HPT, presente em 80 a 85% dos casos, costuma aparecer ao final da primeira década, e a doença de Addison (DA), por volta dos 14 anos de idade. Em casos excepcionais, a DA antecede o HPT.[25] Outras manifestações endócrinas – diabetes melito tipo 1 (DM1), tireoidite e ooforite – podem ser vistas em alguns pacientes. A SPA tipo I é herdada como um traço autossômico recessivo e decorre de mutações no gene *AIRE* (gene regulador autoimune), localizado no cromossomo 21q22.3.[25-27] O NALP5 (codificado pelo *NLRP5*) tem sido identificado como um antígeno específico de paratireoide em pacientes afetados.[26] Além disso, o HPT ocorre em cerca de 5% dos casos de SPA tipo 2 que surgem na vida adulta e tem como manifestações mais comuns DA (presença obrigatória), doença autoimune tireoidiana e DM1.[27]

Em cerca de um terço dos pacientes com HPT adquirido isolado, são encontrados anticorpos contra o receptor sensor de cálcio (CaSR), o que indica uma etiologia autoimune para esses casos.[28] Estes anticorpos não parecem destruir o CaSR, mas sim estimulá-lo, simulando, desta forma, um ambiente de hipercalcemia e, consequentemente, inibindo a secreção de PTH.[28]

Neonatal. Hipocalcemia neonatal pode resultar de prematuridade, asfixia ao nascimento, hipomagnesemia e DM maternos, aporte dietético excessivo de fosfato (p. ex., decorrente da administração de leite de vaca, o que pode refletir uma inabilidade do rim imaturo para secretar fosfato), hipovitaminose D ou HPT neonatal. Este último pode ser secundário à hipercalcemia materna durante a gestação, com consequente inibição das paratireoides do feto. É o caso, por exemplo, de mães com hiperparatireoidismo, com hipercalcemia hipocalciúrica familiar ou até mesmo com HPT que desenvolvem hipercalcemia como efeito adverso de uma dose de calcitriol mais elevada do que a necessária durante a gestação.[10,29]

■ *Causas congênitas*

Agenesia ou hipoplasia congênitas das paratireoides causam HPT neonatal, seja como um fenômeno isolado (HPT autossômico recessivo ou ligado ao X) ou como parte de síndromes genéticas (Quadro 83.3).[2,3,7] Em alguns casos, no entanto, pode ainda haver secreção residual de PTH ao nascimento, de forma que as manifestações da hipocalcemia só se tornam evidentes mais tardiamente.[30]

Síndrome de DiGeorge (SDG). Também denominada síndrome velocardiofacial, a SDG ocorre de modo esporádico e está associada a um defeito embriológico na formação da terceira, quarta e quinta bolsas branquiais, o que resulta na ausência de paratireoides. A SDG afeta 1 a cada 4.000 a 5.000 nascimentos vivos e, na maioria dos casos, resulta de microdeleções no cromossomo 22q11.2.[30,31] A expressão fenotípica da SDG é bastante ampla e inclui anomalias cardíacas, hipoplasia paratireóidea, fácies anormal (Figura 83.1), aplasia tímica com imunodeficiência, fenda palatina, além de alterações renais, oculares e esqueléticas.[30-33] Por isso, a SDG é com frequência citada pelo acrônimo CATCH 22 (***c****ardiac defects* [defeitos cardíacos], ***a****bnormal facies* [anomalidades faciais], ***t****hymic hypoplasia* [hipoplasia tímica], ***c****left palate* [palato em ogiva], ***h****ypocalcemia* [hipocalcemia] e ***22****q11 deletions* [deleções 22q11]).[3,32] Encontrada em 40 a 60% dos casos, a hipocalcemia pode ser transitória ou permanente, bem como se manifestar apenas na idade adulta.[2,34]

Síndrome hipoparatireoidismo-surdez-displasia renal (HDR). Caracteriza-se por HPT, surdez neurossensorial (moderada a grave) e anomalias ou disfunção renais (p. ex., nefrose e acidose tubular renal). De transmissão autossômica dominante, resulta de mutações ou deleções no gene homônimo do fator de transcrição GATA3, localizado no cromossomo 10p14-10, e responsável pela expressão do PTH.[30,35,36] Mutações do *GATA3* também podem ser responsáveis por casos de HPT isolado.[30]

Síndrome hipoparatireoidismo-retardo mental-dismorfismo (HRD). Estudos descrevem esta síndrome em indivíduos de origem árabe, a qual se caracteriza por HPT congênito (por aplasia ou agenesia paratireóidea), retardo mental e manifestações dismórficas (p. ex., microcefalia, microftalmia, anormalidades auriculares, ponte nasal deprimida, lábio superior fino, mãos e pés pequenos etc.). Aspectos clínicos adicionais incluem baixa estatura, suscetibilidade a infecções graves (sobretudo na infância), espessamento do osso cortical, osteosclerose e calcificação dos gânglios da base.[2,37,38]

A síndrome HRD engloba duas síndromes (Kenny-Caffey e Sanjad-Sakati) e resulta de uma deleção 12-bp (del52-55) no segundo éxon que codifica o gene da tubulina cofator E (TBCE), localizado no braço longo do cromossomo 1q42-1q43.[37,38]

Distúrbios mitocondriais. Neste grupo, estão a síndrome de Kearns-Sayre (HPT, oftalmoplegia externa progressiva, retinopatia pigmentar, bloqueio cardíaco ou cardiomiopatia e diabetes), MELAS (encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes ao acidente vascular cerebral) e MTDPS (síndrome da depleção do DNA mitocondrial), um distúrbio da oxidação dos ácidos graxos, associado à neuropatia periférica, fígado agudo gorduroso na gravidez e HPT. Essas síndromes são causadas por defeitos em genes mitocondriais e, como tal, têm transmissão materna.[1-3,9]

Hipoparatireoidismo isolado familiar (HIF). Trata-se de uma condição rara, com diferentes tipos de herança genética e etiologia, em que sintomas de hipocalcemia (p. ex., convulsões) podem se manifestar nos primeiros dias de vida.[30] Na maioria dos casos, decorre de mutações heterozigotas ativadoras do gene do CaSR nas células paratireóideas. Nesses casos, que têm transmissão autossômica dominante, encontramos manifestações mais leves, podendo o HIF se expressar apenas na vida adulta.[30,39-41]

O HIF pode também resultar de mutação homozigota do fator de transcrição GCMD, codificado pelo gene *GCM2*, o qual está expresso nas células secretoras de PTH das paratireoides em desenvolvimento. A transmissão da doença é autossômica recessiva ou, bem mais raro, autossômi-ca dominante.[30,42]

O HIF ligado ao X resulta de agenesia paratireóidea, supostamente devido à deleção/inserção de DNA próximo ao gene *SOX3* no cromossomo Xq26-q27.[43] Existem ainda casos muito raros de HPT de herança autossômica dominante ou recessiva causados por mutações no gene PTH que levam a um processamento alterado da molécula do pré-pró-PTH e/ou a tradução inadequada do mRNA. Da mesma maneira, mutações no gene pré-pró-PTH resultam em níveis de PTH indetectáveis ou muito baixos, com consequentes hipocalcemia sintomática e hiperfosfatemia.[30]

Quadro 83.3 Causas genéticas do hipoparatireoidismo (HPT) – Achados clínicos e principais testes laboratoriais.

Distúrbio	Características clínicas ou laboratoriais que levam à consideração de testes genéticos específicos ou outros tipos de testes	Defeito molecular	Testes genéticos e de outros tipos para confirmação diagnóstica
1. HPT autossômico dominante (ADH) tipo 1 e tipo 2	Tipicamente, hipocalcemia assintomática ou leve, com ou sem hipercalciúria	Mutação com ganho de função no *CASR* (tipo 1) or *G alfa 11* (tipo 2)	Sequenciamento no *CASR* ou *GNA11*
2. ADH tipo 1 com síndrome de Bartter tipo 5	Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocalemia, alcalose, hipercalciúria e depleção de água e sal podem ser observadas, dependendo da gravidade	*CASR*	Sequenciamento no *CASR*
3. HPT isolado	Sinais e sintomas do HPT	*PTH* ou *GCM2*	Sequenciamento no *PTH* ou *GCM2*, dependendo da apresentação
3.1. Autossômico recessivo		*PTH* ou *GCM2*	
3.2. Autossômico dominante		*PTH* ou *GCM2*	
3.3. Ligado ao X		*Locus* SOX3	
4. HPT de etiologia autoimune			
4.1. Síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPA-1)	As três manifestações mais frequentes da SPA-1 são candidíase mucocutânea crônica, doença de Addison (DA) e HPT. Diabetes melito tipo 1, doença tireoidiana autoimune e hipogonadismo também pode ocorrer	Mutações no *AIRE* ou etiologia desconhecida	Sequenciamento do *AIRE* Avaliar glicemia, funções tireoidiana, adrenal e gonadal
4.2. Isolado	Sinais e sintomas de HPT	Mutações no *AIRE* ou etiologia desconhecida	Sequenciamento do *AIRE*
5. Síndrome HPT, surdez e anomalias renais (HDR)	Surdez neurossensorial, anormalidades anatômicas renais e disfunção renal; herança autossômica dominante	*GATA3*	Sequenciamento do *GATA3*, teste de audição; imagem renal
6. Síndrome de DiGeorge	Defeitos cardíacos (presentes em 80%, incluindo defeito ventriculosseptal, tetralogia de Fallot, arco aórtico interrompido, tronco arterioso persistente); imunodeficiência (infecções recorrentes, hipoplasia ou aplasia tímica, linfopenia de células T), HPT; anormalidades de faringe e laringe; fenda palatina; problemas psiquiátricos e de comportamento; anomalias oftálmicas; perda auditiva	Variados defeitos, deleções e microdeleções no cromossomo 22q11.2	A hibridização fluorescente *in situ* (FISH) é o teste tradicional mais comumente realizado
7. Síndrome de Kenny-Caffey			
7.1. Tipo 1 ou síndrome de Sanjad-Sakati	Baixa estatura; retardo de crescimento; mãos e pés pequenos; espessamento cortical e estenose	*TBCE*	Sequenciamento do *TBCE*

(autossômica recessiva)	medular dos ossos longos; fechamento tardio da fontanela; olhos anormais; fácies dismórfica, HPT		
7.2. Tipo 2 (autossômica dominante)	Displasia óssea; baixa estatura com espessamento cortical e estenose medular dos ossos tubulares; fechamento tardio da fontanela anterior; anormalidades oculares e HPT.	*FAM111A*	Sequenciamento do *FAM111A*
8. HPT associado com distúrbio mitocondrial		Mutações no genoma mitocondrial	Sequenciamento do DNA mitocondrial
8.1. Síndrome de Kearns-Sayre	Oftalmoplegia; anormalidades de condução cardíaca; retinose pigmentar; fraqueza proximal e bulbar; possivelmente ataxia	Deleção em grande escala no DNA mitocondrial	Avaliações clínicas especializadas, dependendo das manifestações (cardíacas, oftalmológicas, neurológicas, endocrinológicas ou outras)
8.2. MELAS	Manifestações principais: encefalomiopatia, acidose láctica e episódios semelhantes a AVC. Manifestações adicionais: oftalmoplegia externa, diabetes, perda auditiva, sintomas de AVC de início precoce, enxaqueca e disfunção cognitiva	Mutações no gene mitocondrial *tRNA Leu*	
8.3. MTPDS	Oxidação anormal de ácidos graxos associada a neuropatia, retinopatia e fígado gorduroso	Mutações no genoma mitocondrial	

Adaptado de Khan et al., 2019.[7]

Figura 83.1 As características faciais de crianças com síndrome de DiGeorge são: orelhas pequenas com borda superior quadrada, pálpebras encobertas, lábio leporino ou fenda palatina, fácies assimétrica, queixo e boca pequenos etc.

Resistência à ação do paratormônio

Resistência ao PTH pode ser encontrada em pacientes com hipomagnesemia ou naqueles em uso de fármacos que bloqueiem a reabsorção óssea (p. ex., bisfosfonatos, calcitonina e plicamicina).[3] Também é observada em raras síndromes genéticas, como o pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) e distúrbios relacionados.[3,44] No final deste capítulo, detalharemos os principais aspectos do PHP.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações do HPT de qualquer etiologia ocorrem devido ao aumento da excitabilidade neuromuscular, tanto da musculatura esquelética quanto miocárdica, decorrente de hipocalcemia. Em geral, quanto menores os níveis de cálcio, maiores a riqueza e a intensidade dos sintomas. Os sintomas mais característicos da hipocalcemia são cãibras e parestesias (periférica e perioral). Nos casos mais graves, podem surgir tetania (contrações musculares involuntárias), espasmo carpopedal (Figura 83.2), laringospasmo, broncospasmo, convulsões e arritmias cardíacas, o que, em alguns casos, pode resultar em morte do paciente.[2,9]

Uma crise convulsiva pode ser a apresentação inicial do HPT, e esta hipótese, diante de convulsões sem causa aparente, deve ser sempre cogitada.[2,44] A doença deve também ser considerada em pacientes sem tetania, mas com evidências de miopatia (mialgias e fraqueza muscular).[2,9] A hipocalcemia crônica pode também propiciar o surgimento de disfunção extrapiramidal (parkinsonismo, coreia, disartria etc.) e cerebelar (anormalidades da marcha, instabilidade postural etc.). Sintomas extrapiramidais estão em geral associados à calcificação dos núcleos da base e costumam ser detectados por tomografia computadorizada (TC).[9,11] Podem também ocorrer alterações cutâneas, dentárias, oculares e alopecia (Quadro 83.4). O risco de desenvolvimento de catarata encontra-se aumentado, mas não em pacientes com HPT pós-cirúrgico.[45]

Figura 83.2 Espasmo carpopedal espontâneo em paciente com hipocalcemia submetida à tireoidectomia quase total 48 horas antes.

Algumas vezes, depressão crônica, reversível com a correção da hipocalcemia, pode ser manifestação adicional do HPT.[46] Ansiedade, fadiga e fraqueza muscular também têm sido associadas.[45,47]

As alterações dentárias dependem da época do aparecimento da hipocalcemia. Em crianças, pode causar hipoplasia do esmalte, defeitos da dentina, retardo na erupção dentária, aumento da frequência de cáries e encurtamento das raízes dos molares e pré-molares. Em certos casos, pode haver perda de todos os dentes.[2,3] HPT crônico, seja autoimune ou pós-cirúrgico, ocorre junto a aumento da densidade mineral óssea, sobretudo na coluna lombar.[2,3,9]Pode acontecer, ainda, de o HPT simular uma espondilite anquilosante.[48]

As manifestações cardíacas da hipocalcemia podem se restringir a prolongamento do segmento ST e do intervalo QT ao eletrocardiograma (ECG), às vezes acompanhado de episódios de síncope após atividade física.[49] Ondas T anormais podem ser encontradas em cerca de 50% dos casos. Entretanto, diante de queda acentuada da calcemia, poderão ocorrer taquicardia, insuficiência cardíaca (incomum e refratária ao tratamento convencional, mas reversível com a reposição de cálcio) e, o que é mais raro, fibrilação atrial ou ventricular.[50]Além disso, encontra-se miocardiopatia dilatada, reversível com a correção da hipocalcemia.[51]Por fim, há casos descritos de HPT com dor torácica e alterações eletrocardiográficas mimetizando as observadas no infarto agudo do miocárdio (IAM).[52]

Complicações renais também têm sido relatadas em pacientes com HPT crônico, tais como insuficiência renal crônica, litíase renal e aumento do risco de tratamento dialítico, provavelmente em decorrência do aumento do produto cálcio-fósforo.[4,53]

Convulsões ocorrem em 30 a 79% dos pacientes hipoparatireóideos. Em geral são do tipo grande mal, mas também podem ser do tipo pequeno mal, focais ou psicomotoras.[54] Algumas aparecem até meses ou anos após a tireoidectomia.[55] Calcificações dos núcleos da base (Figura 83.3) e cerebelo são mais comuns nos tipos idiopático ou autoimune.[54] Em uma série de pacientes com HPT idiopático isolado, as frequências de calcificação intracraniana, catarata e convulsões foram, respectivamente, de 76,5, 41,1 e 62,7%.[46]

Quadro 83.4 Características clínicas associadas à hipocalcemia.

Irritabilidade neuromuscular

- Sinal de Chvostek
- Sinal de Trousseau
- Parestesias
- Tetania
- Convulsões (focais, pequeno mal, grande mal)
- Cãibras musculares
- Mialgias (inclusive, dor torácica)
- Fraqueza muscular
- Polimiosite
- Espasmos laríngeos
- Broncospasmo

Sinais e sintomas neurológicos

- Sinais extrapiramidais devido à calcificação dos núcleos da base
- Calcificação do córtex cerebral ou cerebelo
- Distúrbios da personalidade
- Irritabilidade
- Habilidade intelectual prejudicada
- Alterações inespecíficas em EEG
- Pressão intracraniana aumentada
- Alterações da marcha
- Instabilidade postural
- Parkinsonismo
- Disartria
- Coreoatetose; espasmos distônicos

***Status* mental**

- Confusão
- Desorientação
- Psicose
- Fadiga
- Ansiedade

Mudanças ectodérmicas

- Pele seca
- Cabelos grosseiros
- Unhas frágeis
- Queda de cabelo; alopecia
- Hipoplasia do esmalte; defeitos da dentina
- Raízes pré-molares encurtadas
- Lâmina dura espessada
- Erupção dentária retardada

- Cáries dentárias
- Perda de todos os dentes (*bastante rara*)
- Eczema atópico
- Dermatite esfoliativa
- Psoríase
- Impetigo herpetiforme

Envolvimento do músculo liso

- Disfagia
- Dor abdominal
- Cólica biliar
- Dispneia
- Chiado (por broncospasmo)

Manifestações oftalmológicas

- Catarata subcapsular
- Papiledema

Cardíacas

- Prolongamento do segmento ST e intervalo QT
- Alterações no ECG indicativas de IAM; arritmias etc.
- Insuficiência cardíaca
- Cardiomiopatia

ECG: eletrocardiograma; EEG: eletroencefalograma; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Ao exame físico, as alterações mais características da hipocalcemia são os sinais de Trousseau e Chvostek. Este último é obtido pela rápida percussão sobre o nervo facial na região zigomática (cerca de 2 cm anterior ao lobo da orelha), o que resulta em contração involuntária dos músculos faciais ipsilaterais e do lábio superior. Até 20 a 25% das pessoas normocalcêmicas apresentam esse sinal. O sinal de Trousseau é mais específico (somente observado em 1 a 4% dos indivíduos normais) e é obtido inflando-se um esfigmomanômetro de pressão cerca de 20 mmHg acima da pressão sistólica, durante 3 minutos. Começa por adução do polegar, seguida da flexão das articulações metacarpofalangianas, extensão das articulações interfalangianas e flexão do punho, produzindo a postura da *main d'accoucheur* (mão de parteiro) (Figura 83.4).[2,9,11] Ambos os sinais podem ser mascarados pelo uso de anticonvulsivantes, por diminuírem a excitabilidade neuromuscular.[54]

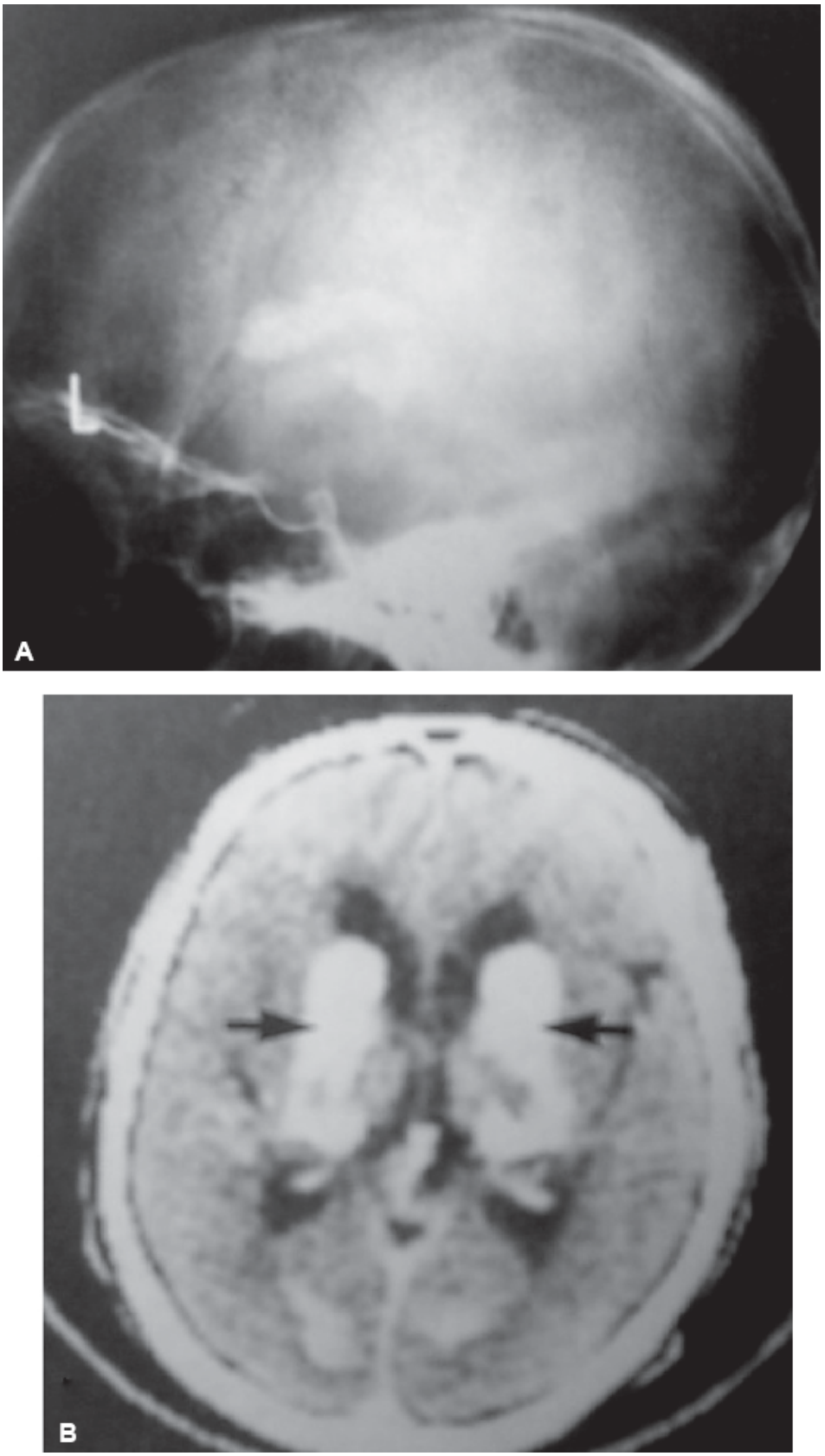


Figura 83.3 Calcificação bilateral dos núcleos da base em radiografia simples do crânio (**A**) e tomografia computadorizada (*setas*) (**B**).

É importante salientar que um significativo número de pacientes com HPT é completamente assintomático e tem sua doença diagnosticada ao acaso, seja pela dosagem da calcemia em exames de rotina, seja pela detecção dos sinais de Trousseau e de Chvostek ao exame físico.[2,3,9] Da mesma maneira, sintomas do HPT podem se tornar evidentes apenas durante períodos de aumento de demanda do sistema homeostático do cálcio (gestação e lactação, ciclo menstrual e estados de alcalose) ou durante o uso de substâncias que reduzam a calcemia (p. ex., bisfosfonatos).[9,56]

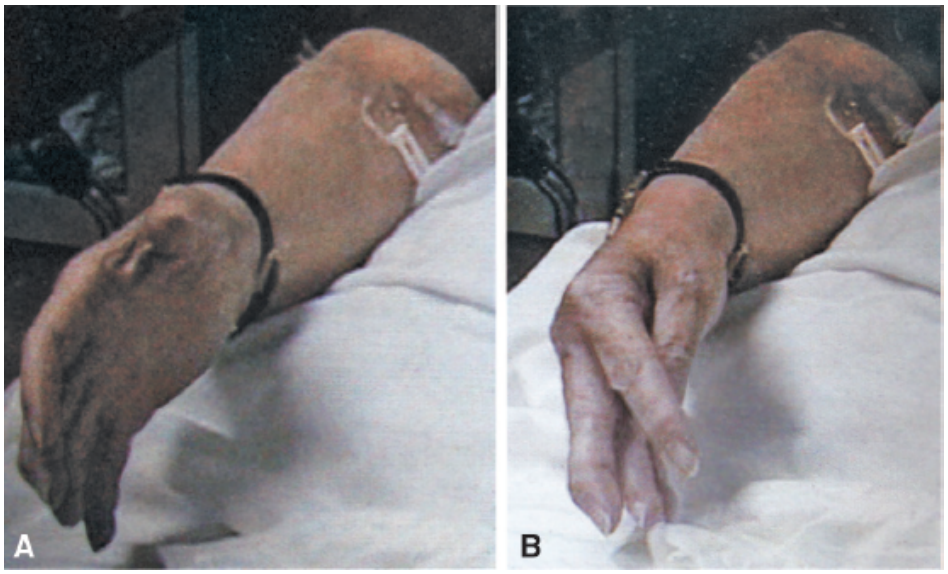


Figura 83.4 Aspecto característico do sinal de Trousseau ("*mão de parteiro*").

Tetania pode ser vista, também, em pacientes com hipomagnesemia, alcalose metabólica ou alcalose respiratória por hiperventilação (causa mais comum).[9,57]

O diagnóstico e o tratamento do HPT serão abordados no Capítulo 84, Hipoparatireoidismo | Avaliação Diagnóstica e Tratamento.

PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO

O termo pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) se refere a um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos genéticos raros, caracterizados por resistência dos órgãos-alvo à ação do PTH.[58]Ele é primariamente causado por defeitos moleculares que prejudicam a sinalização hormonal intracelular intermediada pela Gsα e pela adenilato ciclase. Como esta via de sinalização é essencial para a ocorrência dos efeitos fisiológicos do PTH, ocorre resistência das células-alvo a este hormônio, com consequentes hipocalcemia e hiperfosfatemia, mas diferindo do HPT pelos níveis séricos elevados do PTH.[58,59]

A causa molecular do PHP pode ser identificada em 80 a 90% dos pacientes.[58] A mutação do gene *GNAS*, responsável pela expressão da Gsa, é a causa mais comum, levando a uma inabilidade da célula em produzir cAMP a partir da ativação da adenilato ciclase.[58-60]

Fisiopatologia

O principal defeito fisiopatológico no PHP é a resistência renal ao PTH; visto que a resposta esquelética ao PTH permanece intacta.[61,62] O defeito está localizado no túbulo renal proximal, em que a 1α-hidroxilase converte a 25OHD em $1,25(OH)_2$ vitamina D, a forma ativa da vitamina D. Níveis baixos de calcitriol levam à hipocalcemia, pois o mesmo é necessário para a absorção intestinal de cálcio intestinal.[3,9] Além disso, a excreção reduzida de fosfato na urina leva à hiperfosfatemia.[62] A responsividade esquelética ao PTH não é afetada, portanto, altos níveis de PTH por períodos prolongados aumentam o risco de doença óssea relacionada ao hiperparatireoidismo, incluindo a osteíte fibrosa cística.[61,62]

Quadro clinicolaboratorial

O espectro de apresentação clínica do PHP, é bastante variável, podendo incluir características físicas anormais, conhecidas em conjunto como *osteodistrofia hereditária de Albright* (OHA) e resistência tecidual a outros hormônios cujos receptores também são acoplados à Gsα (como o hormônio tireoestimulante [TSH], as gonadotrofinas, o hormônio liberador do hormônio do crescimento [GHRH] e a calcitonina).[44] Assim, pacientes com PHP apresentam sintomas e sinais de resistência ao PTH, raramente ao TSH (PHP tipo 1A [PHP1A], PHP1C e, raramente, PHP1B), gonadotrofinas (PHP1A e PHP1C) e GHRH (PHP1A).[57,58]

A OHA (Figura 83.5) caracteriza-se por face arredondada, pescoço curto, baixa estatura, ossificação ectópica (evidenciada por nódulos subcutâneos) e braquidactilia (dedos curtos das mãos, sobretudo o quarto e o quinto dedos). Esta última decorre do fechamento prematuro das placas de crescimento, que pode levar também à presença de outros ossos curtos no indivíduo acometido. O achado isolado de características fenotípicas da OHA, não acompanhadas de hipocalcemia nem resistência ao PTH, caracteriza o pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP).[58,63] Entre outras manifestações que podem ser atribuídas ao PHP, pode-se citar: retardo do crescimento intrauterino e obesidade. Entretanto, na maioria dos pacientes (em até 80% dos casos), as manifestações clínicas mais pronunciadas e que, em geral, levam o paciente a procurar ajuda médica costumam ser aquelas causadas pela hipocalcemia. Períodos de rápido crescimento ou deficiência de vitamina D associada podem precipitar ou agravar os sintomas.[58-61]

Vale a pena ressaltar que a hipocalcemia costuma ser a última alteração laboratorial da doença, uma vez que os níveis séricos de PTH e fósforo costumam se elevar cerca de 4 anos e meio antes.[58] Portanto, embora a definição clássica de resistência ao PTH seja a combinação de hipocalcemia, hiperfosfatemia e níveis altos de PTH (na ausência de deficiência de vitamina D e com níveis normais de magnésio), ela deve ser suspeitada na presença de PTH alto ou no limite superior da normalidade associado à hiperfosfatemia, mesmo com níveis séricos de cálcio normais.[58,61,62]

Classificação

O PHP tem sido tradicionalmente classificado em cinco subtipos principais, de acordo com as diferentes combinações de resistência ao PTH, resistência a outros hormônios, presença de OHA e grau de atividade da Gsα avaliada em ensaios *in vitro*: PHP1A, PHP1B, PHP1C, PHP2 e PPHP (ver Quadro 83.5).[58,62] A diferenciação definitiva entre esses subtipos, muitas vezes, depende da realização de testes genéticos que, infelizmente, não são de fácil acesso. Existem também condições que compartilham algumas semelhanças moleculares e clínicas com o PHP, com destaque especial para a heteroplasia óssea progressiva (HOP) e a acrodisostose (Quadro 83.5).[58-60] Em 2016, foi proposta uma nova classificação que englobasse todos esses distúrbios, de acordo com seus defeitos moleculares, que passariam a ser coletivamente denominados *distúrbios inativadores da sinalização do PTH e da proteína relacionada ao PTH intacto (PTHrP)* (Quadro 83.6).[57]

■ *Tipo 1A*

O PHP1A tem como principais manifestações a resistência ao PTH e OHA (Quadro 83.7).[58]Caracteriza-se pela presença de atividade diminuída (em torno de 50% do normal) da proteína Gsα, decorrente de mutações no gene *GNAS*, mapeado no cromossomo 20q13.3. Tal fato fica evidenciado pela falha em aumentar o AMP cíclico urinário e a fosfatúria após a administração de PTH. O PHP1A tem herança autossômica dominante e o gene mutante é herdado da mãe.[58-61]

Além da resistência ao PTH, com consequentes hipocalcemia e hiperfosfatemia, também pode ocorrer resistência a outros hormônios (TSH, GHRH, gonadotrofinas), causando hipotireoidismo (resistência ao TSH), hipogonadismo (resistência às gonadotrofinas) e deficiência de GH (resistência ao GHRH).[59-61] A resistência ao TSH costuma se expressar já ao nascimento, com consequente hipotireoidismo congênito, enquanto a resistência ao PTH se desenvolve durante a infância (em geral, entre 7 e 8 anos de idade) ou, mais raramente, até o início da segunda década de vida.[58]

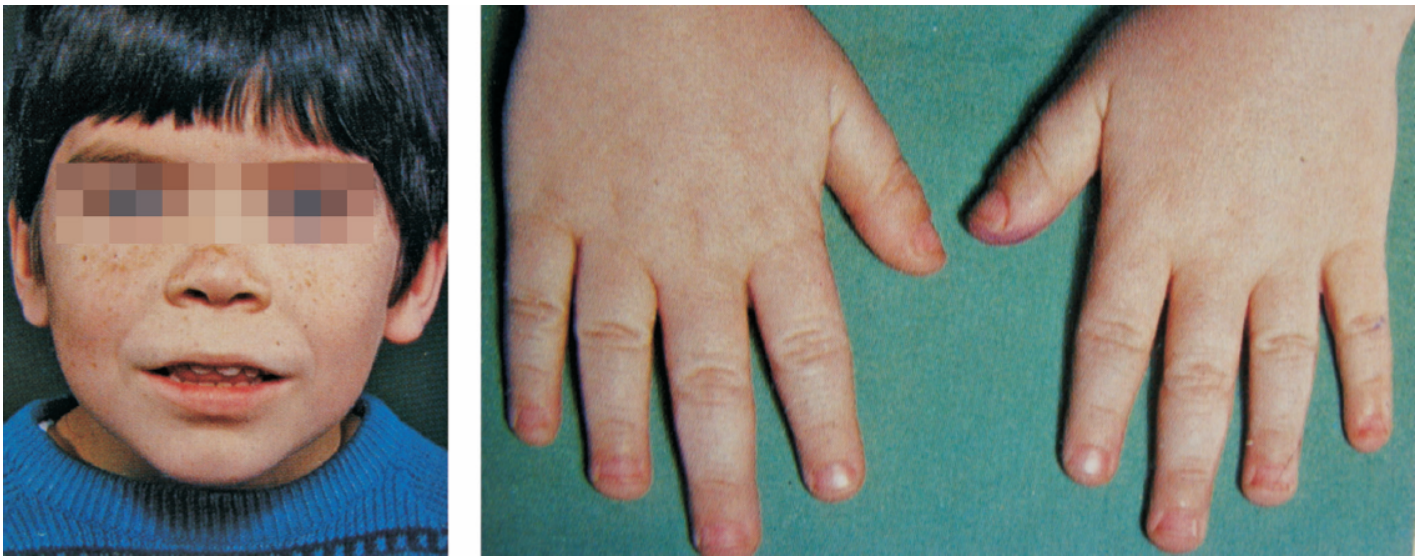


Figura 83.5 A osteodistrofia hereditária de Albright caracteriza-se por baixa estatura, face arredondada, pescoço curto, retardo mental, anormalidades dentárias e encurtamento do quarto e do quinto metacarpiano.

Quadro 83.5 Características do pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) e outras doenças associadas à defeituosa sinalização do PTH/PTHrP e do cAMP.

Distúrbio	Defeitos moleculares	Origem	Anormalidades hormonais	Achados clínicos adicionais	Resposta do cAMP urinário ao PTH exógeno	Resposta do fosfato urinário ao PTH exógeno	Atividade da Gsα nos eritrócitos
PHP1A	Mutações inativadoras no *GNAS*	Materna	Resistência ao PTH Resistência ao TSH Resistência a outros hormônios (GHRH, gonadotrofinas, calcitonina etc.)	OHA	Diminuída	Diminuída	Reduzida
PHP1C	Idem	Materna	Idem	OHA	Diminuída	Diminuída	Normal
PHP1B		Materna		Nenhum*	Diminuída	Diminuída	Normal

	Defeitos de metilação		Resistência ao PTH Resistência ao TSH				
PHP2	Deficiência de vitamina D Mutações no *PRKAR1A*?	–	Nenhuma	Nenhum	Diminuída	Normal	Normal
PPHP	Mutações inativadoras no *GNAS*	Paterna	Nenhuma**	OHA	Normal	Normal	Reduzida
HOP	Idem	Paterna	Nenhuma	Nenhum	Normal	Normal	Reduzida
Acrodisostose tipo 1	Mutações no *PRKAR1A*	Autossômica dominante	Resistência ao PTH e, às vezes, ao TSH	OHA Face típica	Normal	Diminuída	Normal
Acrodisostose tipo 2	Mutações ativadoras do *PDE4D*	Autossômica dominante	Resistência ao PTH, TSH e outros hormônios	OHA Face típica	Normal	Ausente	Normal
Condrodisplasia de Blomstrand	Mutações inativadoras no *PTH1R*	Autossômica recessiva	Desconhecido	Displasia esquelética grave Habitualmente, letal Ossificação acelerada	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Síndrome de Eiken	Idem	Autossômica recessiva	Resistência ao PTH (leve)	Displasia esquelética grave; nanismo Ossificação retardada	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida

*Raramente, estigmas de osteodistrofia hereditária de Albright (OHA) podem estar presentes. **Uma leve resistência ao PTH e ao TSH já foi descrita em alguns casos. cAMP: monofosfato de adenosina cíclico; HOP: heteroplasia óssea progressiva; PPHP: pseudopseudo-hipoparatireoidismo. Adaptado de Linglart et al., 2018;[59] Turan, 2017.[60]

Quadro 83.6 Nova classificação de pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) e doençasrelacionadas proposta pela European Pseudohypoparathyroidism Network.

Nova nomenclatura	Defeitos moleculares	Nomes das doenças
iPPSD1	Mutações inativadoras no *PTHR1*	Condrodisplasia de Eiken; condrodisplasia de Blomstrand
iPPSD2	Mutações inativadoras no gene da Gsβ (*GNAS*)	PHP1A, PHP1C, PPHP/OHA/HOP
iPPSD3	Alterações de metilação em uma ou mais RDM do *GNAS*	PHP1B
iPPSD4	Mutações no *PRKA1A*, levando à reduzida atividade da PKA	Acrodisostose tipo 1
iPPSD5	Mutações ativadoras no *PDE4D*	Acrodisostose tipo 2
iPPSD6	Mutações ativadoras no *PDE3A*	

		Hipertensão autossômica dominante com braquidactilia
iPPSDx	Defeitos moleculares desconhecidos	–

PTHrP: proteína relacionada com o paratormônio (PTH); iPPSD: distúrbio inativador da sinalização do PTH/PTHrP; *PTHR1*: gene do receptor 1 do PTH; PHP: pseudo-hipoparatireoidismo; PPHP: pseudopseudo-hipoparatireoidismo; OHA: osteodistrofia hereditária de Albright; HOP: heteroplasia óssea progressiva; RDM: regiões diferencialmente metiladas; *PRKAR1A*: gene da proteinoquinase campo-dependente tipo 1 da subunidade regulatória alfa; PKA: proteinoquinase A; *PDE4D*: gene da fosfodiesterase 4D;*PDE3A*: gene da fosfodiesterase 3A. Adaptado de Thiele et al., 2016.[57]

Adicionalmente, desenvolvimento cognitivo anormal (presente em 70% dos casos) pode estar presente em graus variados, e obesidade de início precoce pode se desenvolver antes dos distúrbios endócrinos (também observada no PHP1B).[58,61] Como a baixa estatura e a braquidactilia ocorrem pelo fechamento prematuro da placa de crescimento, eles só costumam ficar aparentes entre 5 e 7 anos de idade ou antes da puberdade. Na presença de resistência ao GHRH, a baixa estatura pode se apresentar de forma mais grave.[59]

Nos indivíduos que desenvolvem resistência a LH/FSH, a puberdade costuma se iniciar na idade habitual, mas a maturação sexual ocorre de forma incompleta e o hipogonadismo costuma se desenvolver, podendo se associar à infertilidade na vida adulta.[58,60]

■ *Tipo 1B*

Pacientes com PHP1B desenvolvem deficiência de Gsα aparentemente restrita aos túbulos proximais renais. Não costuma haver mutação codificadora do gene *GNAS*, mas sim defeitos de impressão do gene, resultante de metilação anormal do mesmo.[58,60]

A atividade da proteína Gsα mensurada nas hemácias ou membranas de fibroblastos é normal e há resistência ao PTH; no entanto, como esta se restringe apenas aos rins, pode ocorrer aumento da reabsorção óssea nas crianças acometidas, com consequentes dor e deformidades ósseas. Tipicamente, não há resistência a outros hormônios, nem OHA (ver Quadro 83.7). No entanto, em alguns casos, tem sido descrita a presença de resistência ao TSH ao nascimento. Da mesma forma, existem relatos esporádicos de pacientes com PHP1B com uma ou mais manifestações da OHA, especialmente a braquidactilia. Nesses casos, é possível observar uma discreta redução da atividade da proteína Gsa mensurada nas hemácias ou membranas de fibroblastos.[58-61]

Percebe-se, portanto, que pode ocorrer uma sobreposição entre as características clínicas do PHP1A e PHP1B, o que pode gerar dúvida diagnóstica.

■ *Tipo 1C*

O PHP1C tem sido considerado uma variante do PHP1A, com o mesmo modo de herança, porém com preservação da atividade normal da atividade da Gsα nos eritrócitos. As respostas do cAMP e da excreção de fosfato ao PTH exógeno estão, contudo, embotadas, como no PHP1A.[58] Mutações de origem materna no éxon 13 do *GNAS* (que codifica o domínio de interação do receptor) foram detectadas em alguns pacientes com PHP1C, sugerindo que, em tal condição, a deficiência de Gsa afete seletivamente as funções de acoplamento de receptores de Gsα.[60,61]

Quadro 83.7 Principais características clínicas de pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) e doenças relacionadas.

Característica	PHP1A	PHP1B	PPHP	HOP	ACRDIS1	ACRDIS2
Crescimento	Redução progressiva da VC Baixa estatura em adultos	Macrossomia Estatura adulta média	PIG Redução progressiva da VC Baixa estatura em adultos	PIG	PIG Baixa estatura em adultos	PIG Baixa estatura em adultos
Obesidade	Início precoce	Início precoce	Peso normal ou magro	Peso normal ou magro	Presente	Presente
Braquidactilia	70 a 80%	15 a 33%	< 30%	Rara	97%	92%
Idade óssea avançada	70 a 80%	15 a 33%	–	Desconhecido	100%	100%
Ossificação ectópica	30 a 60%	0 a 40%	18 a 100%	100%	0%	0%
Resistência ao PTH	100%	100%	Rara e leve	Ausente	100%	29%

(progressiva)						
Resistência ao TSH	100%	30 a 100%	Rara e leve	Ausente	≈100%	16%
Manifestações cerebrais	Prejuízo neurocognitivo Calcificações cerebrais	Calcificações cerebrais	Desconhecidas	Desconhecido	Desconhecidas	Prejuízo neurocognitivo
Gônadas	Resistência às gonadotrofinas	Normal	Normal	Desconhecido	Disfunção anatômica relatada em alguns casos	Desconhecido

PPHP: pseudopseudo-hipoparatireoidismo; HOP: heteroplasia óssea progressiva; ACRDIS1: acrodisostose tipo 1; ACRDIS2: acrodisostose tipo 2; VC: velocidade de crescimento; PIG: pequeno para a idade gestacional. Adaptado de Mantovani et al., 2018.[58]

■ *Tipo 2*

Em indivíduos afetados pelo PHP2, a resistência ao PTH é caracterizada por uma resposta fosfatúrica reduzida à administração de PTH (assim como nas demais formas), apesar de um aumento normal na excreção urinária do cAMP (diferente dos outros subtipos em que se observa resposta diminuída do cAMP ao PTH) (ver Quadro 83.5).[58] Essa variante genética carece de uma clara base molecular, e existe a possibilidade de que seja um defeito adquirido.[61] De fato, um quadro clínico e laboratorial similar ocorre em pacientes com deficiência grave de vitamina D e, portanto, essa hipótese precisa ser excluída em pacientes com PHP2.[59] Também aventa-se a possibilidade de sinalização defeituosa a jusante da Gsα, com consequente menor geração de cAMP, como observado na acrodisostose resultante de mutações no *PRKAR1A6*.[58,61]

Pseudopseudo-hipoparatireoidismo

Originalmente descrito por Dr. Fuller Albright in 1952, trata-se de uma rara condição em indivíduos afetados por mutações inativadoras do *GNAS* que apresentam OHA, não acompanhada de resistência ao PTH nem hipocalcemia. No entanto, em alguns casos já foi descrita uma leve resistência ao PTH e ao TSH. Tipicamente, os pacientes se apresentam com baixa estatura, peso normal, braquidactilia (< 30%) e ossificação ectópica (18 a 100%). Baixo peso ao nascer pode também estar presente (ver Quadro 83.7).[44]

Com frequência, pacientes com PPHP são encontrados na mesma família do que aqueles com PHP1A. Assim, ambas as doenças são causadas por mutações no *GNAS* e apresentam atividade diminuída da Gsα. As pessoas que herdam o gene mutante de seu pai exibem PPHP, ao passo que aqueles que o herdam de sua mãe se apresentam com PHP1A.[57,60] Como os alelos materno e paterno costumam se expressar em tecidos diferentes, isso justificaria as distintas manifestações entre as duas condições.[48,49,62]

HETEROPLASIA ÓSSEA PROGRESSIVA

A HOP se refere à presença de ossificações ectópicas que são progressivas e se estendem profundamente no tecido conectivo ou muscular, na ausência de outras manifestações da OHA.[58-61] As ossificações costumam ocasionar anquilose grave nas articulações acometidas, com impacto negativo na mobilidade.[58] A exemplo do PHP1A, a HOP decorre de mutações inativadoras do gene *GNAS*, e com redução em torno de 50% na atividade da Gsα.[58,61] No entanto, nenhuma resistência hormonal está presente (ver Quadro 83.7).[59,61]

ACRODISOSTOSE

Acrodisostose é definida como a associação de braquidactilia grave, disostose facial e hipoplasia nasal. A braquidactilia geralmente afeta todas as falanges, metacarpos e metatarsos, exceto nos polegares e hálux. Nas radiografias, as epífises apresentam formato de cone, a idade óssea é avançada e podem ocorrer anormalidades no nascimento ou logo em seguida. Em alguns casos, a condrodisplasia é indistinta daquela da OHA.[58,60,61] Manifestações adicionais que podem estar presentes são déficit cognitivo, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) e resistência ao PTH e/ou a outros hormônios que sinalizam via Gsα (ver Quadro 83.7).[52] Resistências hormonais, sobretudo ao PTH e/ou TSH, foram detectadas em cerca de 60 a 70% dos pacientes com acrodisostose tipo 1 (mutação no *PRKAR1A*) e em 10 a 20% dos casos de acrodisostose tipo 1 (mutações no *PDE4D*).[58,60] Entretanto, as características faciais típicas e a braquidactilia mais generalizada distinguem a acrodisostose do PHP.[64] Por outro lado, foi demonstrado que alguns pacientes com um fenótipo típico do PHP1A também apresentam mutações no *PRKAR1A*.[58]

CONDRODISPLASIA LETAL DE BLOMSTRAND

A condrodisplasia letal de Blomstrand (BLC) é um distúrbio raro, caracterizado por letalidade precoce, maturação óssea avançada e diferenciação de condrócitos acelerada. Crianças com BLC, em geral, nascem prematuras e se apresentam com uma síndrome dismórfica grave, caracterizada por membros muito curtos. A herança de BLC é recessiva, e a síndrome está associada a mutações de perda de função, homozigotas ou heterozigotas, no gene que codifica o receptor de PTH/PTHrP (*PTHR1*). Hiperplasia secundária das glândulas paratireoides ocorre como resultado de hipocalcemia presumida. Estudos radiológicos revelam hiperdensidade acentuada de todo o esqueleto e ossificação bastante

avançada. O diagnóstico pode ser feito tão cedo quanto entre a 12ª e a 13ª semanas de gestação por ultrassonografia transvaginal. A maioria dos bebês com BLC morre logo após o nascimento.[1,48,65]

Resumo

O hipoparatireoidismo, caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia decorrentes principalmente da deficiência na secreção do PTH, tem como principal causa a cirúrgica, ocorrendo, em especial, após tireoidectomias totais. Nesses casos, o defeito pode ser transitório ou permanente (quando persiste além de 6 meses após a cirurgia). Outras causas, no entanto, tanto adquiridas (doença autoimune, doenças infiltrativas/destrutivas ou mesmo idiopática) quanto congênitas, podem estar presentes. Quando o hipoparatireoidismo é autoimune, ele pode ocorrer de forma isolada ou estar associado a outros distúrbios autoimunes, como na síndrome poliglandular autoimune tipo 1. Mas, independentemente da causa, as manifestações clínicas da doença costumam ser semelhantes, destacando-se parestesias, cãibras e tetania, além de convulsões e arritmias, quando a hipocalcemia ocorre de forma mais grave. Nos casos crônicos, pode ocorrer calcificação dos núcleos da base, com consequente sintomatologia extrapiramidal. Ao exame físico, os sinais de Chvostek e Trousseau (este mais específico) indicam a presença de níveis baixos de cálcio sérico. Um defeito na ação periférica do PTH também pode cursar com hipocalcemia e hiperfosfatemia, mas, neste caso, os níveis de PTH se encontram aumentados. É o caso do chamado pseudo-hipoparatireoidismo, causado, mais frequentemente, por mutação inativadora do gene *GNAS*. Este distúrbio possui vários subtipos, a depender das diferentes combinações entre resistência ao PTH, resistência periférica a outros hormônios (TSH, GHRH, FSH, LH) e o fenótipo clássico da doença, conhecido como osteodistrofia hereditária de Albright.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011; 26:2317-37.
2. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2019; 380:1738-47.
3. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In Melmed S et al. (eds.). Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. pp. 1305-70.
4. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. J Bone Miner Res. 2013; 28:2277-85.
5. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L et al. The epidemiology of non-surgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. J Bone Miner Res. 2015; 30:1738-44.
6. Powers J, Joy K, Ruscio A et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res. 2013; 28:2570-6.
7. Khan AA, Koch CA, Stan van Uum S et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. Eur J Endocrinol. 2019;180: P1-P23.
8. Molina PE. Glândulas paratireoides e regulação do Ca^{2+} e do PO–4. In: Molina PE (Editor). Fisiologia endócrina, 4. ed. Nova York: McGraw-Hill; 2014.
9. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50:664-73.
10. Schafer A, Fitzpatrick LA, Shoback DM. Hypocalcemia: Diagnosis and treatment. Disponível em: www.endotext.org/parathyroid/parathyroid7/parathyroidframe7.htm.
11. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. Arch Endocrinol Metab. 2016; 60:532.
12. Rosato L, Avenia N, Bernante P et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. World J Surg. 2004; 28:271-6.
13. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. Br J Surg. 2004; 91:569-74.
14. Annebäck M, Hedberg J, Almquist M et al. Risk of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy for benign disease: a nationwide population-based cohort study from Sweden. Ann Surg. 2020 [Epub ahead of print]
15. Terris DJ, Angelos P, Steward DL et al. Minimally invasive videoassisted thyroidectomy: a multi-institutional North American experience. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 134:81-4.
16. Edafe O, Antakia R, Laskar N et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. Brit J Surg.2014;101:307-20.
17. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. Brit J Surg. 2015; 102:359-67.
18. Casella C, Talarico C, Di Fabio F et al. Hypoparathyroidism following total thyroidectomy: prognostic value of intraoperative parathyroid hormone assay. Ann Ital Chir. 2004; 75:23-7.
19. Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. Am J Surg. 2005; 189:306-9.
20. Yasmeen T, Khan S, Patel SG et al. Clinical case seminar: Riedel's thyroiditis: report of a case complicated by spontaneous hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve injury, and Horner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:3543-7.
21. Nazal EM, Belmatoug N, de Roquancourt A et al. Hypoparathyroidism preceding Riedel's thyroiditis. Eur J Intern Med. 2003; 14:202-4.
22. Chatterjee S. Permanent hypoparathyroidism following radioiodine treatment for hyperthyroidism. J Assoc Physicians India. 2004; 52:421-2.
23. Kuehn EW, Anders HJ, Bogner JR et al. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. J Intern Med. 1999; 245:69-73.
24. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. J Intensive Care Med. 2005; 20:3-17.
25. Proust-Lemoine E, Wémeau JL. APECED syndrome or autoimmune polyendocrine syndrome Type 1. Presse Med. 2008; 37:1158-71.
26. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. N Engl J Med. 2008; 358:1018-28.
27. Schott M, Scherbaum WA, Eisenbarth GS et al. Hypoparathyroidism and autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004; 351:1032-3.
28. Mayer A, Ploix C, Orgiazzi J et al. Calcium-sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:4484-8.
29. Betti M, Ceccatelli G, Belcari F et al. Neonatal outcome in newborns from mothers with endocrinopathies. Gynecol Endocrinol. 2011; 27:248-50.
30. Cianferotti L, Marcucci G, Brandi ML. Causes and pathophysiology of hypoparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:909-25.
31. Brandi ML. Genetics of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2011; 34(7 Suppl):27-34.
32. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS et al. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. Am J Case Rep. 2018; 19:1416-21.

33. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. Immunol Rev. 2019; 287:186-201.
34. Maalouf NM, Sakhaee K, Odvina CV. A case of chromosome 22q11 deletion syndrome diagnosed in a 32-year-old man with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:4817-20.
35. Nesbit MA, Bowl MR, Harding B et al. Characterization of GATA3 mutations in the hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia (HDR) syndrome. J Biol Chem. 2004; 279:22624-34.
36. Al-Shibli A, Al Attrach I, Willems PJ. Novel DNA mutation in the GATA3 gene in an Emirati boy with HDR syndrome and hypomagnesemia. Pediatr Nephrol. 2011; 26:1167-70.
37. Parvari R, Hershkovitz E, Grossman N et al.; HRD/autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome consortium. mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. Nat Genet. 2002; 32:448-52.
38. Courtens W, Wuyts W, Poot M et al. Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome in a girl: A new variant not caused by a TBCE mutation – clinical report and review. Am J Med Genet A. 2006; 140:611-7.
39. Raue F, Pichl J, Dörr HG et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia – a German survey. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75:760-5.
40. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22:129-48.
41. Shiohara M, Mori T, Mei B et al. A novel gain-of-function mutation (F821 L) in the transmembrane domain of calcium-sensing receptor is a cause of severe sporadic hypoparathyroidism. Eur J Pediatr. 2004; 163:94-8.
42. Maret A, Ding C, Kornfield SL et al. Analysis of the GCM2 gene in isolated hypoparathyroidism: a molecular and biochemical study. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1426-32.
43. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2 p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. J Clin Invest. 2005; 115:2822-31.
44. Bindu M, Harinarayana CV. Hypoparathyroidism: a rare treatable cause of epilepsy – report of two cases. Eur J Neurol. 2006; 13:786-8.
45. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L et al. Postsurgical hypoparathyroidism – risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. J Bone Min Res. 2014; 29:2504-510.
46. Goswami R, Brown EM, Kochupillai N et al. Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2004; 150:9-18.
47. Bohrer T, Krannich JH. Depression as a manifestation of latent chronic hypoparathyroidism. World J Biol Psychiatry. 2007; 8:56-9.
48. Korkmaz C, Yasar S, Binboga A. Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2005; 72:89-91.
49. Mangat JS, Till J, Bridges N. Hypocalcaemia mimicking long QT syndrome: case report. Eur J Pediatr. 2008; 167:37-49.
50. Mikhail N, El-Bialy A, Grosser J. Severe hypocalcemia: a rare cause of reversible heart failure. Congest Heart Fail. 2001; 7:256-8.
51. Avsar A, Dogan A, Tavli T. A rare cause of reversible dilated cardiomyopathy: hypocalcemia. Echocardiography. 2004; 21:609-12.
52. Lehmann G, Deisenhofer I, Ndrepepa G et al. ECG changes in a 25-year-old woman with hypocalcemia due to hypoparathyroidism: hypocalcemia mimicking acute myocardial infarction. Chest. 2000; 118:260-2.
53. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015; 173:G1-G20.
54. Mazzaferri EL. Glândulas paratireoides, metabolismo do cálcio e distúrbios da homeostase do cálcio. In Mazzaferri EL (ed.). Endocrinologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1978. pp. 160-208.
55. Mrowka M, Knake S, Klinge H et al. Hypocalcemic generalised seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. Epileptic Disord. 2004; 6:85-7.
56. Kashyap AS, Kashyap S. Hypoparathyroidism unmasked by alendronate. Postgrad Med J. 2000; 76:417-8.
57. Thiele S, Mantovani G, Barlier A et al. From pseudo hypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signaling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. Eur J Endocrinol. 2016; 175:1-17.
58. Mantovani G, Bastepe M, Monk D et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:476-500.
59. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018; 47:865-88.
60. Turan S. Current nomenclature of pseudohypoparathyroidism: Inactivating parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein signaling disorder. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017; 9(Suppl 2):58-68.
61. Sinnott BP. Pseudohypoparathyroidism-Literature update 2018. Ann Endocrinol Metab. 2018; 2:26-33.
62. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:3020-30.
63. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. Curr Opin Pediatr. 2019; 31:537-49.
64. Linglart A, Fryssira H, Hiort O et al. PRKAR1A and PDE4D mutations cause acrodysostosis but two distinct syndromes with or without GPCR-signaling hormone resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E2328-38.
65. Galera MF, de Silva Patrício FR, Lederman HM et al. Blomstrand chondrodysplasia: a lethal sclerosing skeletal dysplasia. Case report and review. Pediatr Radiol. 1999; 29:842-5.

84

Hipoparatireoidismo | Avaliação Diagnóstica e Tratamento

Sergio Setsuo Maeda • Eliane Naomi Sakane

INTRODUÇÃO

A suspeição do hipoparatireoidismo é feita com base no quadro clínico produzido pela hipocalcemia, como descrito no capítulo anterior. O diagnóstico é confirmado pela presença de níveis normais ou baixos de hormônio da paratireoide, também denominado paratormônio (PTH), intacto, concomitantes a concentrações baixas de cálcio e elevadas de fósforo no sangue, na presença de função renal preservada.[1-3]

A hipocalcemia tem múltiplas etiologias e, para uma definição adequada, é fundamental que haja coleta de história clínica e investigação bioquímica e hormonal apropriadas.[2,3] Nesse contexto, o hipoparatireoidismo é facilmente distinguido do pseudo-hipoparatireoidismo, um distúrbio genético da resistência ao PTH, e de causas secundárias de hipocalcemia (p. ex., deficiência de vitamina D), nos quais os níveis séricos de PTH estão elevados.[1-3]

DIAGNÓSTICO CLINICOLABORATORIAL

Para o adequado diagnóstico do hipoparatireoidismo, é necessário incluir dosagens bioquímicas e do PTH, bem como uma cuidadosa obtenção da história clínica e antecedentes do paciente (Quadro 84.1).[2-4]

Do total do cálcio circulante, cerca de 40% está ligado a proteínas (sobretudo a albumina), 10% está presente na forma de complexos e 50% livre (cálcio ionizado).[5,6] Por esse motivo, a hipoalbuminemia pode propiciar um valor de cálcio total falsamente baixo.[6] Assim, diante de hipoalbuminemia, deve-se dosar o cálcio ionizado ou corrigir o cálcio total pela seguinte fórmula:[1-3]

$$\text{Cálcio corrigido} = \text{cálcio total mensurado (em mg/d}\ell) + [(4 - \text{albumina (em g/d}\ell) \times 0{,}8]$$

Deve-se também ter cuidado com o modo de coleta do sangue. A amostra deve ser prontamente analisada para evitar degradação do PTH, que tem meia-vida curta.[2] É também necessário evitar um longo tempo de garroteamento, pois isso pode falsamente aumentar os níveis do cálcio ionizado no sangue.[2,3] O PTH deve ser dosado por ensaios de 2ª ou 3ª geração por serem mais sensíveis.[3]

Quadro 84.1 Avaliação do paciente com hipoparatireoidismo.

- Antecedentes pessoais de outras doenças ou de procedimento cervical anterior
- Antecedentes familiares
- Sinais e sintomas de hipocalcemia
- Exame físico: sinal de Trousseau, sinal de Chvostek, estigmas sindrômicos
- Avaliação laboratorial: PTH, cálcio, fósforo, magnésio, creatinina, 25OHD, AST, ALT, calciúria de 24 horas
- Avaliação de órgãos-alvo: ECG, US do sistema urinário, TC de crânio, radiografias
- Estudos genéticos: se uma base genética for suspeitada (idade jovem, história familiar, presença de candidíase mucocutânea crônica etc.)

PTH: paratormônio; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; ECG: eletrocardiograma; US: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada. Adaptado de Brandi et al., 2016.[3]

O diagnóstico do hipoparatireoidismo se estabelece pela detecção, em pelo menos duas ocasiões, de valores de PTH indetectáveis ou inapropriadamente baixos (< 20 pg/mℓ) na presença de hipocalcemia (Quadro 84.2).[3] Os níveis de fosfato estão no limite superior da normalidade ou francamente elevados.[2-4] Outros achados laboratoriais podem incluir baixos valores de $1,25(OH)_2D$ e marcadores de reabsorção óssea. O cálcio urinário pode variar de acordo com a ingestão de cálcio. No entanto, sua fração de excreção costuma ser sempre aumentada, pela falta de reabsorção tubular mediada pelo PTH.[2,3] É importante atentar-se à presença de hipomagnesemia grave, pois ela pode inibir a liberação do PTH pelas paratireoides, levando a um quadro de hipoparatireoidismo funcional.[7] Para correta interpretação dos exames, a hipomagnesemia deve ser corrigida. Deve-se também lembrar de solicitar exames relacionados à função renal e hepática,[2,7] como veremos mais adiante.

Quadro 84.2 Diagnóstico do hipoparatireoidismo.

- Hipocalcemia (ajustada pela albumina) confirmada em pelo menos duas ocasiões, separadas em pelo menos 2 semanas
- Níveis de PTH, dosados por um imunoensaio de 2a ou 3a geração, que sejam indetectáveis ou inapropriadamente baixos (*i.e.*, < 20 pg/mℓ) na presença de hipocalcemia em pelo menos duas ocasiões
- Níveis de fosfato no limite superior da normalidade ou francamente elevados (*achado útil, mas não obrigatório*)
- Após cirurgia cervical, hipoparatireoidismo crônico somente estabelecido se persistir por mais de 6 meses

Adaptado de Brandi et al., 2016.[3]

Em pacientes submetidos a cirurgias na região cervical anterior, o diagnóstico de hipoparatireoidismo crônico se estabelece se a hipocalcemia persistir por mais de 6 meses.[3]

Uma vez afastadas outras causas de hipocalcemia (ver adiante), a investigação etiológica deve ser iniciada pela história clínica do paciente, indagando-se sobre intervenções na região cervical anterior (principal causa de hipoparatireoidismo), antecedentes pessoais de doenças granulomatosas, infiltrativas, autoimunes ou de depósito (ferro e cobre). Deve-se pesquisar também outras endocrinopatias e história familiar de hipocalcemia.[3,7]

A hipocalcemia está associada a aumento da excitabilidade neuromuscular; portanto, sintomas como espasmos carpopedais, cãibras e tetania são características desse transtorno metabólico. A intensidade e a gravidade dos sintomas dependem da magnitude e da velocidade com que a hipocalcemia se instala.[2] Hipocalcemia grave está associada a crises convulsivas e manifestações psiquiátricas, tais como mudanças de humor, ansiedade, depressão e, mais raramente, alucinações e episódios psicóticos. A hipocalcemia aguda grave pode potencialmente levar à dispneia, seguida de estridor laríngeo, caracterizando o laringospasmo.[1-3,6,7]

O exame físico deve incluir a pesquisa dos sinais de Trousseau e de Chvostek (indicativos de hipocalcemia latente), além de busca ativa, nos casos sem etiologia pós-cirúrgica, por sinais que sugiram síndromes genéticas (p. ex., dismorfismo facial e retardo do desenvolvimento) ou síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (p. ex., candidíase mucocutânea, onicomicoses, vitiligo etc.).[2-4]

Dentre as causas genéticas, devem ser lembradas: síndrome de Sanjad-Sakati, Kenny-Caffey, DiGeorge; além da forma isolada (autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X) e a hipocalcemia autossômica dominante (mutação ativadora do sensor do cálcio).[1-4]

O eletrocardiograma (ECG) pode revelar prolongamento do intervalo QT e, nos quadros mais graves, bradicardia.[2,3] Em casos crônicos, exames de imagem podem mostrar calcificações extraósseas em vários tecidos, como vasossanguíneos, rins e sistema nervoso central.[24]

O diagnóstico etiológico do hipoparatireoidismo não cirúrgico é um desafio.[2] Em pesquisas clínicas, positividade para os anticorpos anti-IFNω e anti-NALP5 tem sido um achado bastante frequente em casos de síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPA-1).[1-3,8] Contudo, a dosagem de tais anticorpos ainda não está disponível nos laboratórios privados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS HIPOCALCEMIAS

Na diferenciação do hipoparatireoidismo devem ser incluídas outras causas de hipocalcemia e/ou de níveis séricos baixos de PTH, listadas no Quadro 84.3.[1-3,7] Neste contexto, o hipoparatireoidismo é facilmente distinguido do pseudo-hipoparatireoidismo, um distúrbio genético da resistência ao PTH, e das causas secundárias de hipocalcemia (p. ex., deficiência de vitamina D; síndromes de má absorção), nos quais os níveis séricos de PTH estão elevados.[1-3,7]

Distúrbios na absorção de cálcio. Tanto quadros disabsortivos quanto deficiência grave de vitamina D podem levar à hipocalcemia. Nesses casos, as baixas concentrações de cálcio acabam estimulando as paratireoides, com aumento da produção de

PTH.[2,7]

Doenças hepáticas ou renais graves. Quando houver comprometimento da produção hepática de 25OHD ou da sua conversão renal em $25(OH)_2$ vitamina D (calcitriol), a forma biologicamente ativa da vitamina D, hipocalcemia pode acontecer, gerando elevação do PTH. O calcitriol é responsável pela absorção intestinal do cálcio.[2,6,7]

Síndrome da fome óssea. Condição observada após paratireoidectomia por hiperparatireoidismo, em que há aumento da captação de cálcio e de fósforo pelo tecido ósseo. Neste caso, tanto as concentrações de cálcio quanto as de fósforo estão baixas (enquanto o fósforo está elevado no hipoparatireoidismo).[7,9]

Hipomagnesemia grave. Compromete tanto a liberação quanto a ação do PTH, podendo resultar em hipocalcemia com baixas concentrações de PTH.[2,7]

Pancreatite aguda. Pode levar à saponificação da gordura retroperitoneal, com sequestro de cálcio no local.[2,6,7]

Rabdomiólise. Leva à liberação de grandes quantidades de fósforo, que pode se ligar ao cálcio e sofrer precipitação, reduzindo a calcemia.[2,6,7]

Pacientes críticos, septicemia e queimaduras extensas. A hipocalcemia relacionada a essas condições pode ser multifatorial, incluindo redução da liberação do PTH ou da ação da vitamina D; estado inflamatório exacerbado; efeito das medicações em uso e de transfusões de sangue.

Transfusão de sangue citratado. O citrato age como quelante do cálcio ionizado.[9]

Medicações. Fármacos podem causar hipocalcemia por diversos mecanismos: (1) redução da absorção intestinal de cálcio (p. ex., glicocorticoides; inibidores da bomba de prótons [IBP] etc.); (2) aumento da sua excreção renal (p. ex., diuréticos de alça); (3) diminuição da liberação do cálcio pelo osso (p. ex., antirreabsortivos); (4) causando hipomagnesemia (p. ex., IBP; quimioterápicos).[7,10]

Hipoalbuminemias. Redução do cálcio, mas não do cálcio ionizado, é observada em situações que cursem com níveis séricos baixos de albumina, seja por redução de sua síntese hepática (p. ex., cirrose; desnutrição), seja por perda urinária (p. ex., na síndrome nefrótica).[1-3]

Pseudo-hipoparatireoidismo. Caracteriza-se por resistência à ação do PTH, levando à elevação dos níveis desse hormônio, associada à hipocalcemia.[1,11]

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento do paciente com hipoparatireoidismo, independentemente da etiologia, é deixá-lo sem sinais ou sintomas de hipocalcemia, mantendo a calcemia no limite inferior da normalidade e a fosfatemia no limite superior da normalidade.[2,12,13,14] Um produto cálcio × fósforo < 55 e um valor de calciúria < 300 mg/24 horas são também recomendados (Quadro 84.5).[2,12-15] Atentar-se a esse equilíbrio é importante pois, devido à ausência da ação fosfatúrica do PTH, os níveis de fósforo tendem a ser mais elevados e, caso a calcemia aumente, existe o risco de calcificações ectópicas causadas pelo produto cálcio × fósforo aumentado ao longo do tempo.[2-4] A falta da ação do PTH nos túbulos renais também colabora para que ocorra aumento da calciúria com a administração de sais de cálcio.[3]

Quadro 84.3 Etiologias de hipocalcemia não dependentes do paratormônio (PTH).

Etiologias	Cálcio total	Cálcio ionizado	PTH	Sintomas de hipocalcemia	Manifestações ósseas	Doenças associadas
Hipoalbuminemia	Baixo	Normal	Normal	Ausentes	Nenhuma	Cirrose hepática, síndrome nefrótica, queimaduras, desnutrição, septicemia etc.
Hipomagnesemia	Baixo	Baixo	Variável	Variáveis	Nenhuma	Diuréticos, diarreia crônica, etilismo, ressecção do intestino delgado etc.
Deficiência de cálcio	Baixo	Baixo	Alto	Variáveis	Raquitismo/osteomalacia	Desnutrição grave, síndromes

						disabsortivas, DGYR etc.
Deficiência de vitamina D	Baixo	Baixo	Alto	Variáveis	Raquitismo/osteomalacia, ↓ DMO	Baixa exposição solar, obesidade, pele escura, envelhecimento, desnutrição grave, síndromes disabsortivas, anticonvulsivantes etc.
Hiperfosfatemia (aguda)	Baixo	Baixo	Variável	Variáveis	Dependem da etiologia	Enemas contendo fosfato, insuficiência renal, rabdomiólise etc.
DRC e TFG < 30 mℓ/min/1,73 m^2	Baixo	Variável	Alto	Variáveis	Hiperparatireoidismo	HAS grave, DM etc.
Síndrome da fome óssea	Baixo	Baixo	Variável	Moderados/graves	Hiperparatireoidismo	Cura cirúrgica do hiperparatireoidismo (primário ou secundário à DRC)
Fármacos: antirreabsortivos (bisfosfonatos, denosumabe); calcimiméticos (cinacalcete); quelantes de cálcio (EDTA, citrato, foscarnete); anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina); IBP; diuréticos de alça; quimioterápicos etc.	Baixo	Baixo	Variável	Variáveis	Dependem da etiologia	Osteoporose, hiperparatireoidismo primário ou secundário, transfusão sanguínea, epilepsia, úlcera péptica, neoplasias etc.
Pancreatite aguda	Baixo	Baixo	Alto	Variável	Nenhuma	Etilismo, colelitíase, HTG

DGYR: derivação gástrica em Y de Roux; DMO: densidade mineral óssea; DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; IBP: inibidores da bomba de prótons; HTG: hipertrigliceridemia. Adaptado de Maeda et al., 2018.[2]

O tratamento do hipoparatireoidismo inclui o manejo da hipocalcemia aguda e da hipocalcemia crônica. No Quadro 84.4 constam as medicações utilizadas no tratamento do hipoparatireoidismo.

Hipocalcemia aguda

Quando a hipocalcemia é grave e/ou se instala em curto espaço de tempo, o quadro clínico costuma ser mais exuberante e é necessário intervir com maior rapidez.[2,12,13] Valores de cálcio abaixo de 7,5 mg/dℓ e sinais como tetania grave e convulsões são indicações para o uso de medicação intravenosa. Outras indicações são laringospasmo ou broncospasmo, bradicardia, prolongamento do intervalo QT e insuficiência cardíaca congestiva.[2]

O gliconato de cálcio (GC) a 10% (que tem 90 mg de cálcio elementar por ampola de 10 mℓ) é preferível pelo menor risco de necrose tecidual, caso haja extravasamento durante a infusão intravenosa.[2,12,13] É preferível também utilizar solução glicosada (SG) para minimizar o risco de hipoglicemia. O GC deve ser infundido em 10 a 20 minutos. Infusões muito rápidas aumentam o risco de arritmia cardíaca (inclusive, assistolia), principalmente se o paciente estiver em uso de digitálicos; portanto, idealmente, a reposição de cálcio deve ser feita sob monitoramento cardíaco.[2,3,12,14]

1 a 2 ampolas de GC a 10% + 50 a 100 mℓ SG 5% em 10 a 20 min

Após a intervenção inicial, a manutenção deve ser realizada com uma infusão lenta da solução de cálcio (0,5 a 1,5 mg/kg/h), por 8 a 10 horas ou até que o paciente consiga receber por via oral a reposição necessária com cálcio e análogos de vitamina D.[2,312,13]

10 ampolas de GC a 10% + 1.000 mℓ SG a 5% a 0,5 a 1,5 mg/kg/h

É importante sempre identificar e tratar quadros de hipomagnesemia, os quais podem ocorrer em casos de diabetes melito (DM) mal controlado, etilismo crônico e em indivíduos em uso de certas medicações, como diuréticos e aminoglicosídeos.[12,13] A apresentação de 50% pode ser administrada por via intramuscular profunda lenta, se necessário, na dose de 2 mℓ a cada 6 horas por 24 horas. A infusão intravenosa é feita com uma solução diluída em até 20% em SG 5% ou solução fisiológica (SF) a 0,9% (p. ex., 5 g de sulfato de magnésio em 1.000 mℓ de SG ou SF em infusão lenta durante 3 horas). Caso a função renal esteja prejudicada, as doses devem ser reduzidas à metade. Existem formulações orais de cloreto ou citrato de magnésio que podem ser administradas 2 vezes/dia, com atenção à ocorrência de desconforto gastrintestinal.[1,3,12]

Tratamento crônico

A longo prazo, o tratamento consiste na suplementação de cálcio e análogos de vitamina D.[14]Em 2016, o uso de PTH_{1-84} recombinante humano foi aprovado nos EUA e na Europa para casos sem resposta adequada ao tratamento convencional (Quadro 84.6).[1-3,12,15]

■ *Reposição de cálcio*

Diversos sais de cálcio estão disponíveis no mercado. Inicialmente, é importante ressaltar que devem ser evitados sais que contenham fósforo (como o fosfato de cálcio), uma vez que o paciente hipoparatireóideo tem excreção renal de fósforo diminuída. O cálcio deve ser dado junto às refeições, quando pode agir como quelante do fósforo presente nos alimentos.[2,12-14]

Quadro 84.4 Medicações para o tratamento do hipoparatireoidismo.

Medicação	Via de administração	Dose em adultos	Comentários
Cálcio			
Gliconato de cálcio a 10%	Intravenosa	*Bolus*: 10 a 20 ml em 10 a 15 min; em infusão contínua: 1,25 mg/kg/h de cálcio elementar	Contém 40% de cálcio elementar 9,3%; monitoramento com eletrocardiograma recomendado
Carbonato de cálcio	Oral	0,5 a 2 g de cálcio elementar, divididos em 2 a 4 doses/dia	Contém 40% de cálcio elementar; idealmente, tomar às refeições para melhor absorção; funciona como um quelante de fosfato
Citrato de cálcio	Oral	0,5 a 2 g de cálcio elementar, divididos em 2 a 4 doses/dia	Contém 21% de cálcio elementar; idealmente, tomar às refeições para melhor absorção; funciona como um quelante de fosfato. Preferível em

			pacientes com hipocloridria ou nefrolitíase
Glibionato de cálcio	Oral	0,5 a 2 g de cálcio elementar, divididos em 2 a 4 doses/dia	Contém 6,4% de cálcio elementar; idealmente, tomar às refeições
Vitamina D			
Colecalciferol (vitamina D3)	Oral	400 a 4.000 UI/dia com calcitriol; 10.000 a 100.000 UI/dia sem calcitriol	Meta de 25OH vitamina D: 30 a 60 ng/mℓ com calcitriol ou > 80 ng/mℓ sem calcitriol. Como terapia isolada, apenas indicada na absoluta indisponibilidade de calcitriol ou alfacalcidol
Calcitriol	Oral	0,25 a 3 µg/dia, dividida em 2 tomadas diárias	Início de ação, 1 a 2 dias; duração da ação, 2 a 3 dias; meia-vida, 5 a 8 h
Alfacalcidol	Oral	0,25 a 3 µg/dia	Necessita de ativação hepática. Início e término da ação dentro de 3 dias de ação; menos potente que o calcitriol na supressão do PTH em pacientes com hiperparatireoidismo secundário
Diuréticos tiazídicos			
Hidroclorotiazida	Oral	25 a 50 mg/dia	Indicada em pacientes com excreção urinária de cálcio > 300 mg/24 h ou 4 mg/kg/24 h persistente, a despeito dos devidos ajustes na dose do cálcio e de análogos da vitamina D
Paratormônio recombinante humano			
PTH_{1-84}	Subcutânea	Iniciar com 50 µg/dia; ajustar em 25 µg a cada 4 semanas; dose máxima, 100 µg/dia	Indicado, sobretudo, para pacientes não bem controlados com o tratamento convencional

Adaptado de Gafni e Collins, 2019.[1]

Quadro 84.5 Alvos laboratoriais do tratamento do hipoparatireoidismo.

- Calcemia no limite inferior da normalidade
- Fosfatemia no limite superior da normalidade
- Produto cálcio × fósforo < 55
- Calciúria < 4 mg/kg/24 h ou 300 mg/24 h

O carbonato de cálcio é a forma mais amplamente encontrada no Brasil, fornecendo 1 g de cálcio elementar a cada 2,5 g. No entanto, ele é pouco palatável, pode trazer desconforto gastrintestinal e precisa da hidrólise ácida para ser bem absorvido. Quando há intolerância a esse sal ou se o paciente apresentar hipocloridria, podemos optar pelo citrato de cálcio, que fornece 1 g de cálcio elementar a cada 5 g.[2,3] Outras formulações de cálcio, como o lactogliconato e o citrato malato, podem ser utilizadas, porém sua eficácia ainda tem evidências científicas limitadas.[1-3]

■ *Análogos de vitamina D*

Na reposição de vitamina D, podemos prescrever tanto o calcitriol isoladamente, quanto em conjunto com o colecalciferol.[2,3,12,13] Apesar das baixas concentrações circulantes de PTH, qualquer quantidade do hormônio que for produzida pode

ser suficiente para garantir uma conversão mínima de colecalciferol em calcitriol, consistindo em um possível aporte basal, além do fato de que vários tecidos conseguem converter sua própria $1,25(OH)_2D$.[3]

Quadro 84.6 Tratamento da hipocalcemia crônica.

Medicação	Doses usuais
Suplementação de cálcio	
Carbonato de cálcio	1 a 9 g/dia de cálcio elementar às refeições
Citrato de cálcio	Idem (preferível em casos de hipocloridria)
Vitamina D	
Colecalciferol (D_3)	Suficiente para manter a 25OHD > 30 ng/mℓ
Calcitriol	0,25 a 2 µg/dia em 2 ou mais doses
PTH recombinante*	
PTH1-84	25 a 100 µg/dia por via subcutânea

*Reservado para casos de difícil controle com o tratamento convencional (*não disponível no Brasil em 2020*). Adaptado de Brandi et al., 2016;[3] Abate e Clarke, 2017.[15]

O *calcitriol* (Rocaltrol®; Sigmatriol®) tem meia-vida curta de cerca de 5 a 8 horas. Deve ser titulado de acordo com a calcemia, em doses variando, em geral, de 0,5 a 2 µg/dia, divididas em 2 a 3 doses. O pico de absorção do calcitriol ocorre em 4 a 6 horas, e mudanças na calcemia podem ser observadas 1 a 3 dias após a titulação de dose.[2,3,12-14]

O *colecalciferol* tem meia-vida mais longa, durando de 2 a 3 semanas, e leva mais tempo para gerar mudanças na calcemia (aproximadamente 10 dias). Ele foi muito usado no passado para tratar o hipoparatireoidismo quando não se dispunha de calcitriol. Doses tão altas quanto 100.000 UI/dia eram prescritas nos casos muito graves. Nos dias atuais, em pacientes tratados com calcitriol, tem-se sugerido usar colecalciferol em doses suficientes para manter os níveis de 25OHD > 30 ng/mℓ.[1-3,12,13] Contudo, não há evidências de que a suplementação de colecalciferol associada ao calcitriol seja mais eficaz no controle da calcemia quando comparado ao calcitriol sozinho.[2,3,13] Além disso, deve-se ter em mente que a vitamina D aumenta tanto a absorção de cálcio quanto a de fósforo no intestino; portanto, é necessário ter atenção aos valores da fosfatemia.[2]

Uma alternativa menos potente ao calcitriol (Rocaltrol®; Sigmatriol®) é a 1α-$(OH)D_3$, também chamada *alfacalcidol* (Alfad®; Sigmacalcidol®), que precisa sofrer uma 25-hidroxilação no fígado para se converter em sua forma ativa, a $1\alpha,25(OH)_2D_3$, independente do PTH.[16] Entre indivíduos com hiperparatireoidismo secundário submetidos à hemodiálise, a terapia com alfacalcidol se mostrou igualmente eficaz ao calcitriol na supressão do PTH quando usado em doses 1,5 a 2 vezes maiores.[17]

■ *Diuréticos tiazídicos*

Hipercalciúria é uma das complicações da terapia com análogos de vitamina D no hipoparatireoidismo, visto que falta o PTH para promover a reabsorção tubular do cálcio filtrado nos glomérulos.[2] Nessa situação, diante de calciúria persistente acima de 4 mg/kg/24 h ou 300 mg/24 h, a despeito de ajustes na dose do calcitriol e/ou do sal de cálcio, pode-se usar um diurético tiazídico, como hidroclorotiazida ou clortalidona, na dose de 25 a 50 mg/dia, em duas tomadas. A finalidade é a prevenção de nefrolitíase ou nefrocalcinose. Para minimizar o risco de hipocalemia, costuma-se associar um diurético poupador de potássio (p. ex., amilorida ou triantereno).[2,3]

■ *Paratormônio*

Até há pouco tempo, o hipoparatireoidismo era a última doença de deficiência endócrina que não era tratada com o hormônio ausente ou deficiente. O PTH_{1-84} recombinante (NatPar®) foi aprovado em 2016 nos EUA e na Europa para os casos de difícil controle com o tratamento convencional (sais de cálcio e análogos da vitamina D), pacientes com disabsorção importante ou aqueles que necessitam de doses muito elevadas das citadas medicações orais.[1-3,12,15] O PTH_{1-84} ainda não está disponível no Brasil em 2020. Ele é administrado por via subcutânea, em doses que variam de 25 a 100 µg/dia e, devido à sua meia-vida prolongada, pode ser administrado 1 vez/dia.[18,19]

O uso do PTH_{1-84} por até 8 anos revelou reduções médias de 57% na dose do cálcio suplementado e de 76% na dose do calcitriol.[18] Em 50% dos pacientes, foi possível a suspensão do calcitriol.[17] A medicação foi bem tolerada, apenas raramen-te

ocorrendo hipo ou hipercalcemia.[19] A dose inicial recomendada é de 50 mg em dose única diária, que pode ser diminuída para 25 µg/dia ou aumentada até 100 µg/dia (dose máxima diária), dependendo da resposta terapêutica. Na ausência de resposta com a dose inicial, o aumento deve ser de 25 µg/dia a cada 4 semanas.[10,18,19]

Um estudo em ratos demonstrou risco aumentado de osteossarcoma com o uso prolongado do PTH_{1-34} recombinante (teriparatida),[7] embora não se saiba ainda se o mesmo ocorre em seres humanos.[20] Estudos avaliando o uso de PTH_{1-84} por até 8 anos de acompanhamento não demonstraram aumento do risco dessa neoplasia nos pacientes incluídos, mas ainda faltam estudos por um período maior.[18,19] Desse modo, o PTH_{1-84} deve ser apenas introduzido naqueles pacientes nos quais a hipocalcemia não conseguir ser controlada com uso apenas da suplementação de cálcio associada a análogos da vitamina D. O fármaco deve ser evitado em indivíduos com risco aumentado para osteossarcoma, bem como naqueles com doença de Paget, elevações inexplicáveis da fosfatase alcalina ou com história de radiação externa envolvendo o esqueleto.[3,4,20]

O PTH_{1-34} (teriparatida) foi também testado em alguns estudos, mas sua única indicação em bula continua sendo o tratamento da osteoporose. Como tem meia-vida mais curta que a do PTH_{1-34}, ele precisa ser administrado em 2 a 3 aplicações no decorrer do dia para controlar a calcemia em casos de hipoparatireoidismo.[2,3,20] Ademais, ele só pode ser administrado por um período máximo de 2 anos. Alguns estudos têm demonstrado boa eficácia do PTH_{1-34} quando administrado a hipoparatireóideos por meio de uma bomba de infusão contínua subcutânea.[21]

Monitoramento

A titulação das doses das medicações deve ser feita de acordo com as concentrações séricas de cálcio e fósforo, pela calciúria e pelos sintomas referidos pelo paciente.[1-5] Recomenda-se manter a calcemia no limite inferior da normalidade, e o fósforo, até o limite superior da normalidade para evitar um produto cálcio × fósforo aumentado, com risco de calcificações extraósseas.[2,4] A calciúria não deve exceder o limite de 4 mg/kg/24 horas ou 300 mg/24 horas, para se evitar nefrolitíase e nefrocalcinose.[1-4] Caso se observe calciúria aumentada, devemos verificar a calcemia. Se estiver muito acima do limite inferior da normalidade, pode-se reduzir a suplementação de cálcio ou vitamina D. Caso contrário, pode-se utilizar um diurético tiazídico (hidroclortiazida ou clortalidona), que aumentam a reabsorção tubular de cálcio, podendo inclusive aumentar levemente a calcemia. A restrição de sódio pela dieta também pode contribuir para diminuir a calciúria.[1-5] O uso de quelantes de fósforo raramente se faz necessário, sendo o controle alimentar e o uso de cálcio às refeições geralmente suficientes para evitar hiperfosfatemia. Quando refratária, a hiperfosfatemia pode ser tratada com quelantes específicos, como o sevelâmer.[1,2]

A frequência dos exames depende de quão bem controlado o paciente se encontre.[5]Naqueles com bom controle metabólico, exames de sangue anuais ou duas vezes ao ano são suficientes; no entanto, até que o controle seja alcançado, é necessário que o paciente faça avaliações em intervalos menores. Podem ser solicitados exames 1 ou 2 semanas após cada ajuste do esquema terapêutico. A taxa de filtração glomerular deve ser sempre calculada para identificação precoce de qualquer perda de função renal, e a calciúria de 24 horas pode ser solicitada anualmente. Exames oftalmológicos podem ser realizados também anualmente na pesquisa de catarata subcapsular, nos casos de hipoparatireoidismo não cirúrgico.[4,5]

Caso esteja clinicamente indicado, podem ser solicitados exames de imagem anualmente (Quadros 84.7 e 84.8).[1,4,5] A presença de nefrolitíase ou nefrocalcinose pode ser avaliada por ultrassonografia (US) renal. A tomografia computadorizada (TC) de crânio pode detectar calcificações de gânglios basais, mas deve ser levada em consideração a exposição radiológica.[1-5] Monitoramento ósseo por densitometria (DXA) está particularmente indicado em pacientes com fratura de fragilidade ou naqueles em uso de PTH.[1-3]

Quadro 84.7 Acompanhamento do paciente com hipoparatireoidismo.

- Exames laboratoriais: cálcio, fósforo, magnésio, creatinina, 25OHD séricos; calciúria de 24 horas (*anualmente*)
- US de vias urinárias, TC de crânio, exame oftalmológico, densitometria óssea (*se clinicamente indicado*)

US: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada. Adaptado de Brandi et al., 2018.[3]

Quadro 84.8 Monitoramento e metas terapêuticas do paciente com hipoparatireoidismo.

Dosagem	Frequência	Meta	Comentários
Sangue			
Cálcio total	A cada 3 a 6 meses	No limite inferior ou um pouco abaixo do LSN (8 a 8,5 mg/dℓ)	Níveis mais baixos para evitar sintomas neuromusculares sem efeitos colaterais; dosagem do cálcio total corrigido ou cálcio ionizado é indicada

Fosfato	A cada 3 a 6 meses	LSN	Suplementos devem ser tomados às refeições para reduzir a absorção do fosfato; evitar doses excessivas de calcitriol que aumentam a absorção do fosfato
Cálcio total × fosfato	A cada 3 a 6 meses	< 55 $mg^2/d\ell^2$ (em adultos)	Valores > 55 $mg^2/d\ell^2$ aumentam o risco de calcificações ectópicas
Magnésio (Mg)	–	Valor normal	Se nível baixo, considerar suplementação de Mg
25OHD	A cada 6 a 12 meses	> 20 a 30 ng/mℓ	Níveis > 30 ng/mℓ são preferíveis
Creatinina	A cada 6 a 12 meses	Valor normal	Para o cálculo da taxa de filtração glomerular estimada
Urina			
Creatinina	A cada 6 a 12 meses	Valor normal	Importante para garantir adequada coleta urinária
Cálcio	A cada 6 a 12 meses	< 300 µg/24 h ou < 4 mg/kg/24 h	Se elevado, considerar início de hidroclorotiazida caso não seja possível reduzir a dose de calcitriol
Sódio	A cada 6 a 12 meses	< 220 mmol/dia	Sódio e cálcio devem ser dosados na mesma amostra de 24 h
Perfil do cálculo (p. ex., citrato, oxalato, urato)	A cada 6 a 12 meses, se necessário, em pacientes com importante hipercalciúria ou calcificações renais	Valor normal	Monitorar para hipocalcitratúria quando o paciente estiver usando PTH; considerar citrato de potássio para hipocitratúria; considerar dieta pobre em oxalato se houver hiperoxalúria
Imagem			
US	A cada 1 a 5 anos	–	Útil na avaliação de nefrocalcinose e nefrolitíase
TC renal	Somente se clinicamente indicada	–	Considerar TC em caso de nefrolitíase aguda
Densitometria óssea	Somente se clinicamente indicada	–	Recomenda-se monitoramento em pacientes com fratura de fragilidade ou em uso de PTH

LSN: limite superior da normalidade; US; ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada. Adaptado de Gafni e Collins, 2019.[1]

Ainda com relação à saúde óssea, devemos atentar às outras condições que comprometem a qualidade óssea, tais como idade, presença de DM, estados inflamatórios e insuficiência renal crônica, por exemplo.

HIPOPARATIREOIDISMO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gestação e lactação

Adaptações fisiológicas durante a gravidez e a lactação afetam o manejo do hipoparatireoidismo materno. A absorção de cálcio é facilitada devido à síntese placentária de calcitriol e proteína relacionado com o PTH (PTHrP), o qual estimula a produção renal de calcitriol. Adicionalmente, o PTHrP estimula a reabsorção tubular de cálcio e a reabsorção óssea, o que também favorece o aumento da calcemia.[22-24] Tais fatos podem eventualmente levar à necessidade transitória de redução de dose das medicações para evitar hipercalcemia. No entanto, uma elevada demanda de cálcio para mineralização do esqueleto fetal ocorre no terceiro trimestre, o que implica necessidade de aumento das doses de cálcio e calcitriol para evitar hipocalcemia materno-fetal.[2,22-24] Em relatos de casos, para manter o cálcio sérico no limite inferior da normalidade, a quantidade de cálcio elementar varia de 800 a 1.500 mg/dia no início da gravidez a 2.000 a 3.200 mg no terceiro trimestre gestacional.[25,26] A dose do calcitriol precisa também ser aumentada, podendo atingir 3 µg/dia.[2,24]

Outra consideração importante é a redução nos níveis de albumina e cálcio total observadas em gestantes devido à hemodiluição. Por esse motivo, o cálcio ionizado é o parâmetro de controle preferido e deve ser medido a cada 2 a 3 semanas.[2,24] No entanto, a técnica para medir o cálcio ionizado é muito sensível e requer protocolos pré-analíticos rígidos, mas muitas vezes negligenciados, levando a resultados imprecisos.[26] Nesse contexto, a determinação do cálcio total corrigido para a albumina é uma alternativa aconselhável.[2]

O hipoparatireoidismo não bem controlado prejudica o desenvolvimento ósseo fetal e aumenta o risco de abortos espontâneos, natimortos e trabalho de parto.[23,24] A hipocalcemia em gestantes com hipoparatireoidismo mal controlado leva ao hiperparatireoidismo secundário fetal, com efeitos devastadores no osso fetal, evidenciados como desmineralização óssea e fraturas. Nesse caso, a hiperfosfatemia materna concomitante é um fator adicional de agravamento.[2,22-24]

Após o parto, durante a lactação, a dose das medicações precisa ser reduzida de forma individualizada, em decorrência da produção de PTHrP pelas glândulas mamárias, a qual estimula a mobilização de cálcio proveniente da reabsorção tubular e do esqueleto materno. Além disso, há um possível efeito estimulador da prolactina, elevada neste período, sobre a 1α-hidroxilase renal. Portanto, nessa fase, o monitoramento e o ajuste de doses das medicações devem ser feitos em intervalos curtos. Finda a amamentação, a paciente deve voltar às doses usadas antes da gestação.[2,22-24]

O neonatologista e o pediatra devem estar cientes da condição materna de hipoparatireoidismo para que possam ficar atentos a possíveis alterações decorrentes das flutuações da calcemia da mãe. De fato, em casos de supertratamento, a hipercalcemia resulta em maior passagem placentária de cálcio, o que pode suprimir a secreção fetal de PTH e causar hipocalcemia neonatal.[2,24] Por outro lado, a hipocalcemia materna pode causar hiperparatireoidismo secundário fetal e consequentes anormalidades esqueléticas.[2,23]

Realização de exames

A necessidade de jejum, adiando a administração das medicações, ou o preparo para exames como a colonoscopia podem desencadear uma crise hipocalcêmica. Nessas situações, o paciente deve ser orientado a avisar a equipe que vai realizar o exame para que fiquem atentos a sinais de hipocalcemia e tentem realizar o procedimento o quanto antes, para que ele possa fazer uso das suplementações necessárias assim que possível.[1-3]

Modificações de outros tratamentos

O paciente deve informar novos diagnósticos e qualquer mudança em suas medicações para que possam ser feitos os ajustes necessários no seu esquema terapêutico, pois há diversas situações clínicas que podem desencadear alterações da calcemia.[4,5]

Resumo

O hipoparatireoidismo é uma doença negligenciada, e a escassez de dados com relação a essa condição restringe recomendações potenciais para seu manejo ideal. A etiologia mais comum do hipoparatireoidismo consiste em cirurgias na região cervical anterior, sobretudo tireoidectomias e paratireoidectomias. Quanto maior a extensão da cirurgia e quanto menor a experiência do cirurgião, maior esse risco. O hipoparatireoidismo é suspeitado por queixas clínicas, mas é diagnosticado pela demonstração, em pelo menos duas ocasiões, de níveis de paratormônio (PTH) indetectáveis ou inapropriadamente baixos (< 20 pg/mℓ) na presença de hipocalcemia. O tratamento do hipoparatireoidismo é focado em correção da hipocalcemia e da hiperfosfatemia, redução de sintomas e prevenção de complicações crônicas (manifestações renais, oculares, cardiovasculares, ósseas e neuropsiquiátricas). O objetivo do tratamento é manter o paciente assintomático com o cálcio total próximo ao limite inferior da normalidade, com administração de calcitriol e sais de cálcio. O PTH_{1-84} recombinante humano foi aprovado nos EUA e na Europa para os casos resistentes ao tratamento convencional. Situações especiais, como gravidez e lactação, requerem monitoramento frequente e individualizado, devido à necessidade de ajustes das doses dos medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2019; 380:1738-47.
2. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:106-24.
3. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:2273-83.
4. Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. Front Horm Res. 2019; 51:109-126.
5. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In Melmed S et al. (Ed.). Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. pp. 1305-70.
6. Molina PE. Glândulas paratireoides e regulação do Ca2+ e do PO–4. In: Molina PE (Editor). Fisiologia endócrina. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 2014.
7. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:639-56.

8. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. N Engl J Med. 2008; 358:1018-28.
9. Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017; 26:250-5.
10. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Review of drug-induced hypocalcemia. J Bone Miner Metab. 2009; 27:635-42.
11. Sinnott BP. Pseudohypoparathyroidism-Literature update 2018. Ann Endocrinol Metab. 2018; 2:26-33
12. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015; 173:G1-20.
13. Khan AA, Koch C, van Uum SHM et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2018; 180:P1-P22.
14. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008; 359:391-403.
15. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2017; 7:1-7.
16. Zand L, Kumar R. The use of vitamin D metabolites and analogs in the treatment of chronic kidney disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017; 46:983-1007.
17. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. Nephrology (Carlton). 2011; 16:277-84.
18. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:2742-50.
19. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE et al. Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): A prospective, 8-year investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:5601-10.
20. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L et al. Management of endocrine disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. Eur J Endocrinol. 2019; 180:R37-R44.
21. Shah KH, Bhat S, Shetty S et al. Hypoparathyroidism in pregnancy. BMJ Case Rep. 2015;2015:bcr2015210228.
22. Kovacs CS. Fetus, Neonate and Infant. In: Feldman D PJ, Adams JS, ed. Vitamin D. 3rd ed. San Diego: Elsevier. 2011:625-46.
23. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. Endocrinol Metab Clinics North Am. 2011; 40:795-826.
24. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L et al. Management of endocrine disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. Eur J Endocrinol. 2019; 180:R37-R44.
25. Graham WP, 3rd, Gordan GS, Loken HF et al. Effect of Pregnancy and of the Menstrual Cycle on Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1964; 24:512-6.
26. Boink AB, Buckley BM, Christiansen TF et al. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), scientific division: IFCC recommendation on sampling transport and storage for the determination of the concentration of ionized calcium in whole blood, plasma and serum. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1991; 29:767-72.

85

Osteoporose | Etiopatogenia e Avaliação Diagnóstica

Erik Trovão Diniz • Isadora de Queiroz Negreiros Batista • Erico Higino de Carvalho

INTRODUÇÃO

A osteoporose é a doença osteometabólica mais comum na prática clínica, caracterizada pela diminuição da massa óssea e pela deterioração de sua microarquitetura, o que leva a um risco aumentado de fragilidade e fratura óssea.[1] As fraturas ocasionam dor, incapacidade física, deformidades e redução da qualidade e expectativa de vida.[2] As fraturas do quadril são as mais graves, com aumento de 20% na mortalidade após o primeiro ano. Mais de 50% dos que sobreviveram a uma fratura de quadril são incapazes de manter sua independência, e muitos deles necessitam viver em ambientes institucionalizados.[3]

A osteoporose acomete cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo e estima-se que, a partir dos 50 anos de idade, cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida.[4] No Brasil, são escassos os dados precisos sobre a prevalência da doença e incidência de fraturas, assim como sobre custos relacionados a esses eventos. Um estudo incluindo 4.332 mulheres acima de 40 anos de idade em São Paulo mostrou que a prevalência de osteoporose pós-menopausa foi de 33%.[5]

Embora mulheres na pós-menopausa sejam o grupo mais afetado, 39% das fraturas osteoporóticas anuais ocorrem em homens.[6] A taxa de mortalidade associada a fraturas é maior nos homens do que nas mulheres, provavelmente pelo fato de os homens serem mais idosos quando desenvolvem uma fratura e, portanto, apresentarem mais comorbidades.[7,8] Além disso, os homens são ainda menos propensos que as mulheres a receberem terapia antirreabsortiva após uma fratura (4,5 *versus* 49,5%, respectivamente).[9,10]

Em uma coorte de homens internalizados com idade > 60 anos, o risco relativo de uma fratura subsequente após uma fratura de baixo impacto foi de 3,47, maior que o risco de 1,97 em mulheres.[11] A taxa de mortalidade foi também mais alta naqueles que apresentaram uma fratura prévia, com os homens, novamente, mostrando maior risco de morte (11,3 por 100 pessoas-ano) do que mulheres (7,8 por 100 pessoas-ano).[12] No Brasil, um estudo que incluiu 2.420 indivíduos (725 homens; idade média de 58 ± 13 anos) revelou uma prevalência de 12,8% de fraturas por fragilidade autorrelatadas em homens após a idade de 40 anos.[13] Por fim, entre 234 homens saudáveis > 60 anos de idade (idade média de 69 ± 7 anos) residentes em Recife, a prevalência de fraturas vertebrais morfométricas foi de cerca de 32%.[14]

ETIOPATOGENIA

A osteoporose pode ser classificada em *primária*, quando associada à menopausa ou ao envelhecimento, ou *secundária*, quando existe um fator causal bem estabelecido, como medicações (principalmente os glicocorticoides) ou doenças (Quadro 85.1).[2,15]

A patogênese da osteoporose é bastante diversa e complexa, refletindo os diversos fatores que podem influenciar a resistência óssea ou que podem levar ao trauma, elemento crucial gerador da fratura. O tecido ósseo é bastante ativo, diferente da noção essencialmente estrutural a ele imputada. Ao longo da vida, o osso mais velho é reabsorvido periodicamente por osteoclastos em pequenos sítios e substituído por um novo osso produzido por osteoblastos. Esse

processo é conhecido como remodelação, que é coordenada e direcionada a um local específico que necessita de reparo pelos osteócitos.[15,16]

Esse conceito da unidade de remodelação constituída por osteócito, osteoblasto e osteoclasto é fundamental no entendimento da patogênese da osteoporose, que se dá por um desequilíbrio desse processo, em geral tendendo a um aumento da reabsorção (ação osteoclástica) em detrimento da formação (ação osteoblástica) (Figura 85.1). O processo se inicia com a ativação dos osteoclastos pelo estímulo do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) pelo seu ligante, o RANKL, que é produzido pelo osteoblasto, estimulando a reabsorção óssea. O mesmo osteoblasto regula a reabsorção liberando a osteoprotegerina (OPG), que compete com o RANK pelo RANKL e bloqueia a ativação do osteoclasto (ver Figura 85.1). A expressão do RANKL é estimulada por vários hormônios, tais como 1,25-di-hidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$], paratormônio (PTH), peptídeo relacionado ao PTH (PTHrp) e citocinas (interleucinas 1, 6 e 11), enquanto o interferon gama bloqueia esse processo por efeito direto no osteoclasto. Essa via é a principal via estimuladora da reabsorção.[15,17]

Quadro 85.1 Causas de osteoporose secundária.

Doenças inflamatórias
• Artrite reumatoide
• Doença inflamatória intestinal
• Fibrose cística
• Espondilite anquilosante
• Lúpus eritematoso sistêmico
Doenças da medula óssea
• Mieloma múltiplo
• Mastocitose
• Leucemia
Síntese defeituosa do tecido conjuntivo
• Osteogênese imperfeita
• Síndrome de Marfan
• Homocistinúria
Hipogonadismo
• Amenorreia atlética
• Hemocromatose
• Síndrome de Turner
• Síndrome de Klinefelter
• Pós-quimioterapia
• Hipopituitarismo
Má absorção
• Doença celíaca

- Gastrectomia
- Cirurgia bariátrica
- Nutrição parenteral total (prolongada)
- Doença hepática crônica

Imobilização

- Doença de Parkinson
- Poliomielite
- Paraplegia
- Paralisia cerebral

Endocrinopatias

- Diabetes melito
- Hiperparatireoidismo
- Tireotoxicose
- Síndrome de Cushing
- Hiperprolactinemia
- Hipovitaminose D
- Acromegalia

Medicações

- Glicocorticoides
- Omeprazol
- Anticonvulsivantes
- Lítio
- Heparina
- Inibidor da aromatase
- Terapia de privação androgênica
- Terapia antirretroviral
- Ciclosporina
- Metotrexato
- Pioglitazona
- Cafeína
- Levotiroxina (excesso)

Baixo peso corporal

- Anorexia nervosa

- Infecção pelo HIV

Hábitos

- Ingestão excessiva de bebidas alcoólicas
- Tabagismo

Diversas

- Gravidez/lactação
- Nefrolitíase hipercalciúrica
- Depressão
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Insuficiência renal crônica
- Síndrome da apneia do sono
- Transplante de órgãos

Adaptado de Reid, 2014.[15]

A via Wnt desempenha papel importante na formação óssea por estimular a atividade osteoblástica. Em conjunto com a proteína-5 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP5) e proteínas Frizzled, que servem como correceptores para membros da família Wnt de ligandinas, ativam a β-catenina e regulam a expressão gênica dos osteoblastos, formando matriz óssea. Esta via é regulada pela esclerostina, proteína produzida pelo osteócito, que antagoniza o Wnt, impedindo a formação do complexo Wnt, LRP5 e proteínas Frizzled e, assim, a ativação do osteoblasto (Figura 85.2). O entendimento dessas duas vias proporcionou o desenvolvimento de medicações específicas para o tratamento da osteoporose.[16]

Independentemente de ser osteoporose *primária* ou *secundária*, a quantidade de massa óssea ganha na maturidade esquelética (pico de massa óssea), ao redor da 3ª década de vida, tem grande influência na sua fisiopatologia. A massa óssea é bastante influenciada pela hereditariedade, fatores ambientais (nutrição, exercícios, tabagismo, consumo de álcool e outras drogas ilícitas) e hormonais.[19] A manutenção bem-sucedida da massa óssea requer atenção aos mesmos fatores que a influenciaram, e a deficiência em um desses fatores não é compensada pelos outros. Podemos ver isso em mulheres atletas (p. ex., ginastas, maratonistas) que desenvolvem amenorreia secundária, levando a uma perda de massa óssea, mesmo com dieta adequada e grande carga de exercícios.[15,20]

Quanto ao gênero, os homens tendem a fazer maior pico de massa óssea e têm ossos maiores que as mulheres, pela ação da testosterona (e conversão a estradiol) e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). Eles também têm uma resistência óssea maior, com menor taxa de reabsorção, maior qualidade e mineralização do colágeno, melhor macroestrutura (ossos grandes e com maior diâmetro) e melhor microestrutura (maiores trabéculas ósseas).[21,22] Além disso, há uma perda óssea mais lenta, visto que inexiste o déficit estrogênico agudo da menopausa.[22] A mulher tem massa óssea muito dependente do estrógeno, sendo evidenciada uma perda de 20 a 30% do osso trabecular e 5 a 10% de osso cortical nos primeiros 10 anos de menopausa. Após esse período, a perda é mais lenta e contínua, similar nos ossos trabecular e cortical.[22,23]

Dentre todos os hormônios que atuam na regulação da remodelação e formação óssea, o estrógeno tem um papel essencial. Ele inibe a esclerostina, suprime o RANKL e regula a produção de citocinas inflamatórias, levando a um estímulo osteoblástico, além de aumentar a produção de IGF-1 e fator transformador β (TGF-β) e síntese do pró-colágeno – todas ações formadoras de matriz óssea (ver Figura 85.1).[19] A reposição estrogênica consegue manter a massa óssea. A ação estrogênica é importante também no homem, sendo clara a menor densidade mineral óssea (DMO) nos homens com deficiência de aromatase, e a menor relação estradiol e testosterona nos homens com osteoporose.[24]

No envelhecimento, ocorre elevação do PTH por diferentes mecanismos, que incluem menor produção cutânea de vitamina D, deficiência na síntese de 1,25$(OH)_2$ vitamina D (devido à disfunção renal), déficit alimentar e diminuição na absorção intestinal de cálcio (por diminuição de receptores intestinais da vitamina D), entre outros. O aumento do PTH para compensar o déficit de cálcio e vitamina D leva a uma ativação de novas unidades de remodelação.[25] O envelhecimento também provoca maior produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumento da glicação proteica, comuns em pacientes diabéticos, sabidamente mais propensos a fraturas. Outra consequência do envelhecimento é o aumento da produção por osteócitos senescentes, apoptóticos ou disfuncionais, de citocinas que atuam estimulando a osteoclastogênese, a degradação da matriz, a reabsorção óssea focal e a porosidade cortical.[26,27]

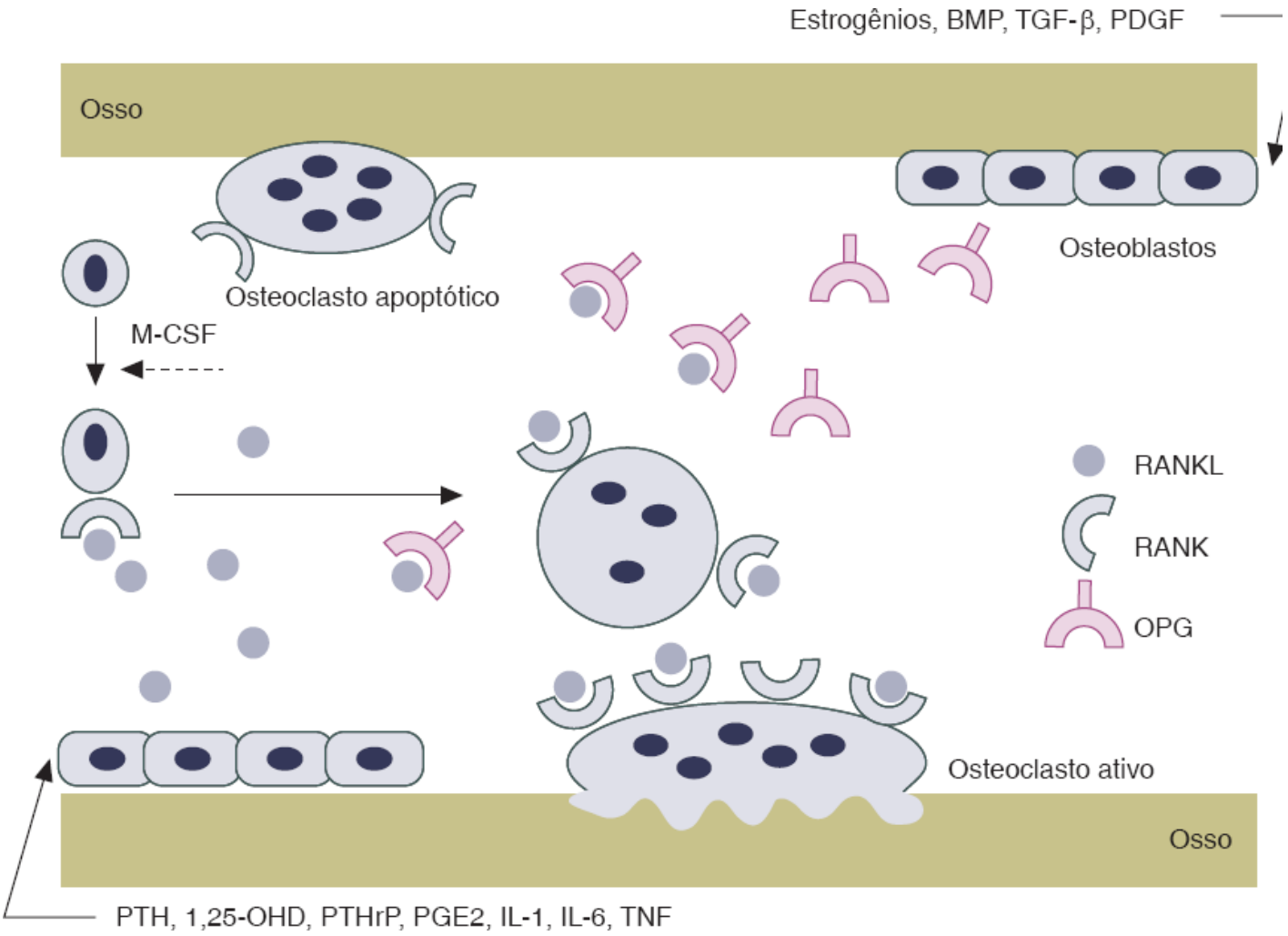


Figura 85.1 Regulação da atividade do osteoclasto pelo sistema OPG/RANKL. Sob diferentes estímulos, os osteoblastos são levados a produzir em especial osteoprotegerina (OPG) ou ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL). O excesso de RANKL sobre OPG induz a diferenciação e a ativação dos osteoclastos, aumentando a reabsorção óssea. A OPG funciona como uma armadilha, capturando o RANKL sem deixar que ele chegue ao seu receptor. BMP: proteína morfogenética óssea; TGF-β: fator transformador do crescimento beta; PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas; M-CSF: fator estimulador de colônias de monócitos/macrófagos; PTH: paratormônio; PTHrP: peptídeo relacionado ao PTH; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral.

Por fim, o papel do glicocorticoide na fisiopatologia óssea deve ser lembrado, sendo semelhante ao do envelhecimento em muitos aspectos. O excesso de glicocorticoide (exógeno ou endógeno) suprime diretamente a osteoblastogênese, estimula forte e rapidamente a apoptose de osteoblastos e osteócitos e prolonga a vida útil dos osteoclastos.[28] O efeito deletério sobre a formação óssea é o fator fisiopatológico predominante, especialmente na fase mais precoce, levando a um comportamento bimodal da perda de massa óssea, com uma perda mais acelerada no primeiro ano, seguida por um alentecimento da perda nos anos subsequentes.[29] Alterações na produção de fatores de crescimento locais, incluindo fatores de crescimento semelhantes à insulina e suas proteínas de ligação, e sinalização Wnt/β-catenina podem contribuir. A perda de força óssea induzida por glicocorticoides resulta, em parte, do aumento da morte de osteócitos e diminuição da hidratação esquelética. A produção endógena de glicocorticoides e a sensibilidade aos efeitos dos mesmos aumentam com a idade, contribuindo inexoravelmente para os efeitos da velhice no desenvolvimento da osteoporose.[28]Ressalta-se ainda

que a inibição da absorção intestinal e da reabsorção renal de cálcio causadas por glicocorticoides pode levar a hiperparatireoidismo secundário (Figura 85.3).[29]

Em resumo, a desregulação do ciclo de remodelação fisiológico, com predomínio dos estímulos que aumentam a atividade osteoclástica (reabsortiva), em detrimento da osteoblástica (formação), leva a um déficit crônico na formação óssea, com perda progressiva da massa óssea e desestruturação da macro e microestrutura ósseas, causando aumento do risco de fraturas.

DIAGNÓSTICO

Manifestações clínicas

A osteoporose é uma doença assintomática até a ocorrência de uma fratura por fragilidade, definida como uma fratura que ocorre sem ou com mínimo trauma ou após queda da própria altura ou de uma altura menor, desde que um trauma de alto impacto (como acidente automobilístico) não esteja envolvido.[30]

Dessa maneira, as fraturas por fragilidade são as principais manifestações da osteoporose, ocorrendo, com maior frequência, em vértebras, seguidas por quadril e rádio distal (fratura de Colles).[30] As fraturas de quadril correspondem às de maior morbimortalidade, levando a um maior grau de limitação física. Já as fraturas vertebrais podem causar dor e limitação (fratura vertebral clínica), mas em dois terços dos casos são assintomáticas, sendo encontradas muitas vezes de forma incidental ou mediante a busca ativa com radiografia simples (fraturas morfométricas). Cifose (Figura 85.4) ou perda de altura podem ser consequências de fraturas vertebrais.[30,31]

Na avaliação radiográfica da fratura, esta pode se apresentar: em cunha (perda da altura anterior); bicôncava (perda da altura média), dando o aspecto conhecido como *codfish*; ou compressiva (perda das três alturas) (Figura 85.5). A perda isolada da altura posterior é incomum e deve levantar a suspeita de alguma outra causa, como malignidade.[30,31] A fratura de vértebra também deve ser graduada, conforme mostrado no Quadro 85.2 e na Figura 85.6.

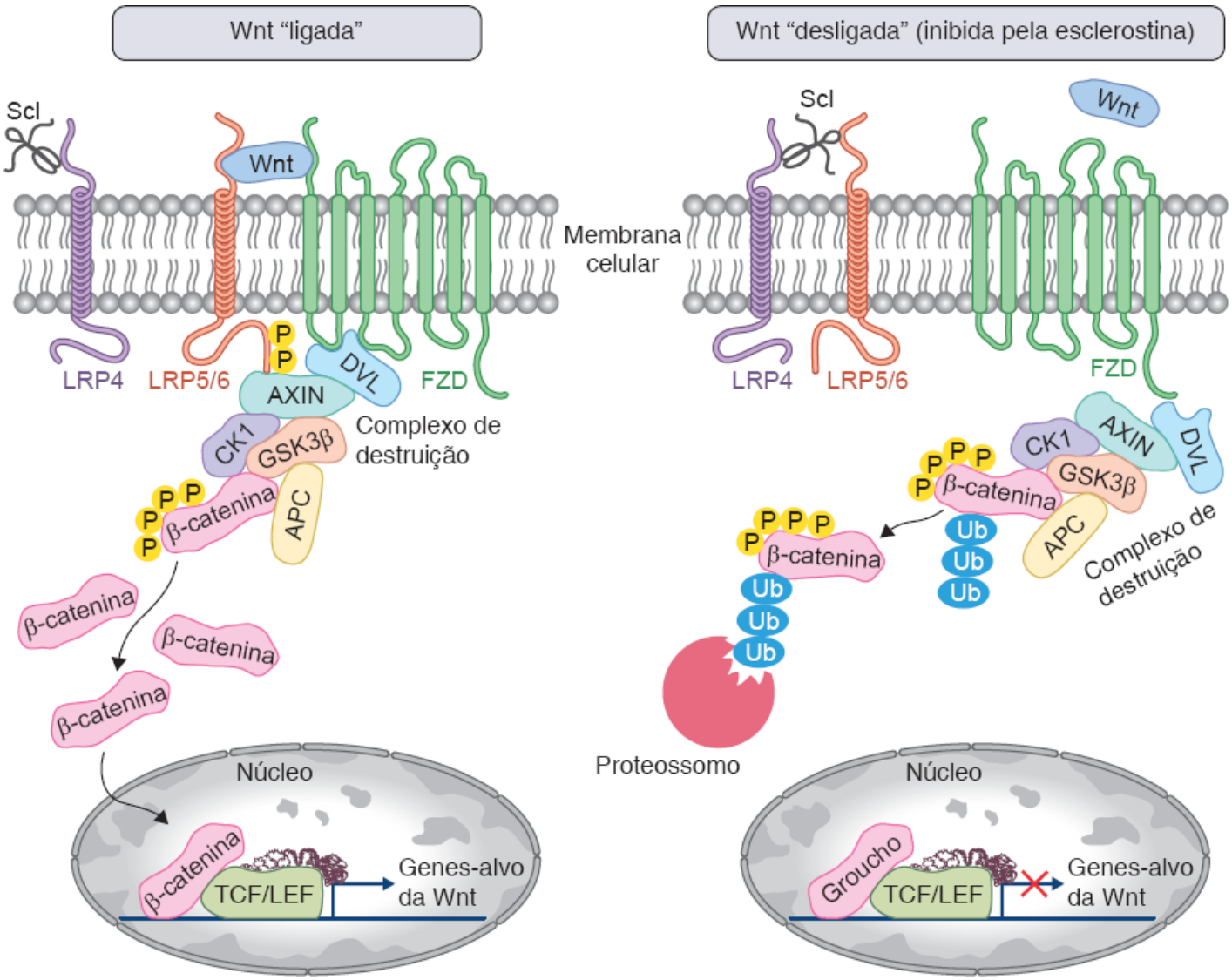


Figura 85.2 Papel da via Wnt na formação óssea por estimular a atividade osteoblástica. Os esquemas acima mostram os estados "ligado" e "desligado" da via Wnt/β-catenina. No estado "ligado", a Wnt, um ligante extracelular, se liga à proteína relacionada ao receptor de lipoproteína 5/6 (LRP5/6) e à proteína Frizzled (FZD), ambos na superfície da membrana plasmática do osteoblasto, formando um complexo ternário, que leva à translocação do chamado complexo de destruição para a membrana. Desta forma, a β-catenina não sofre fosforilação e fica livre para seguir até o núcleo e se ligar aos fatores de transcrição TCF/LEF, dando início à transcrição dos genes responsáveis pela formação óssea. A esclerostina (Scl), por sua vez, se liga a LRP4 e LRP5/6, impedindo a formação do complexo ternário com a Wnt. Dessa forma, o complexo de destruição fica livre para causar fosforilação (P) e ubiquitinação (Ub) da β-catenina, que é, assim, degradada por proteossomos. No núcleo, o repressor transcricional groucho toma o lugar da β-catenina, inibindo a formação óssea. (Adaptada de Holdsworth et al., 2019.)[18]

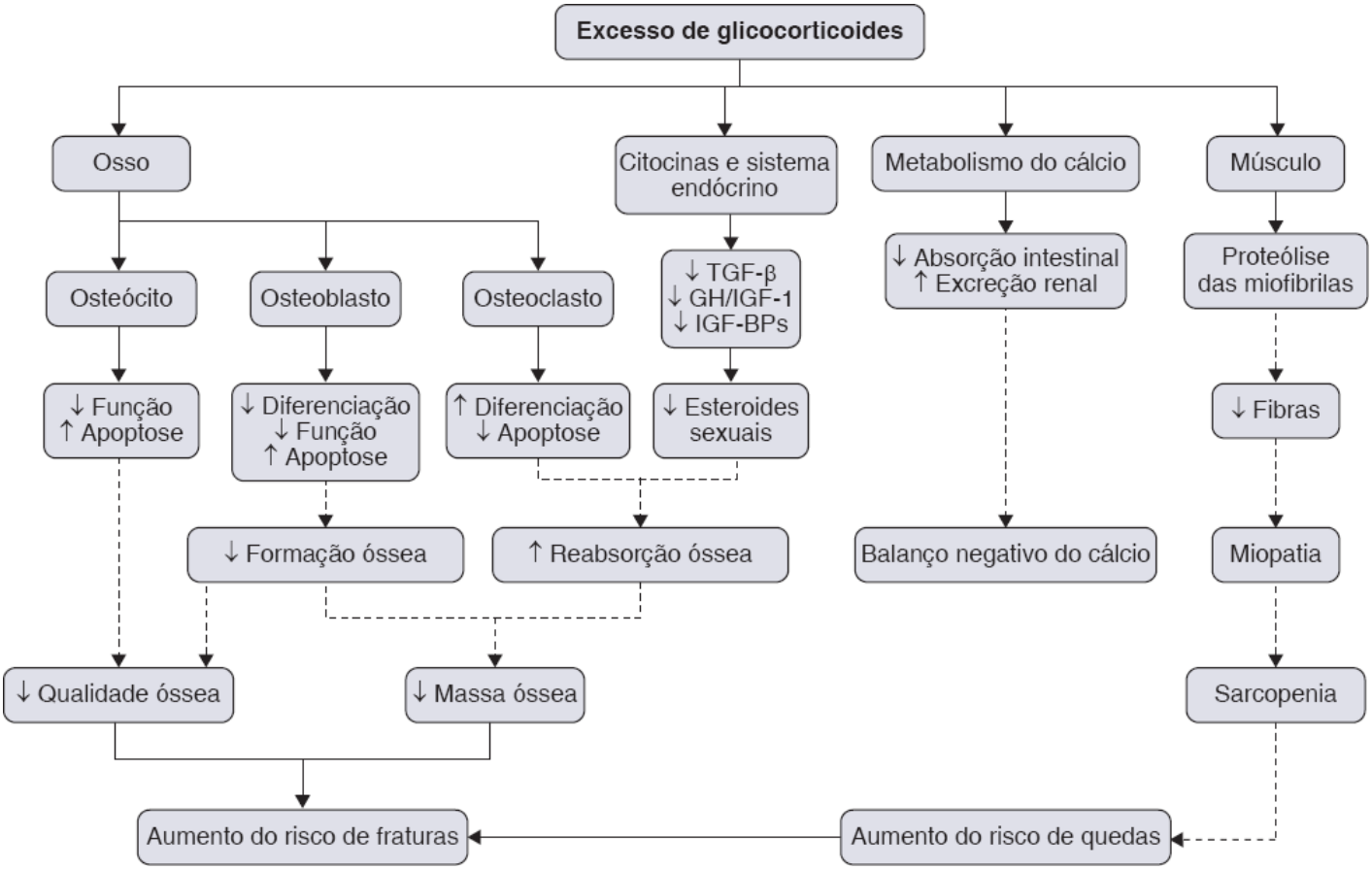


Figura 85.3 Mecanismos da osteoporose induzida por glicocorticoides.

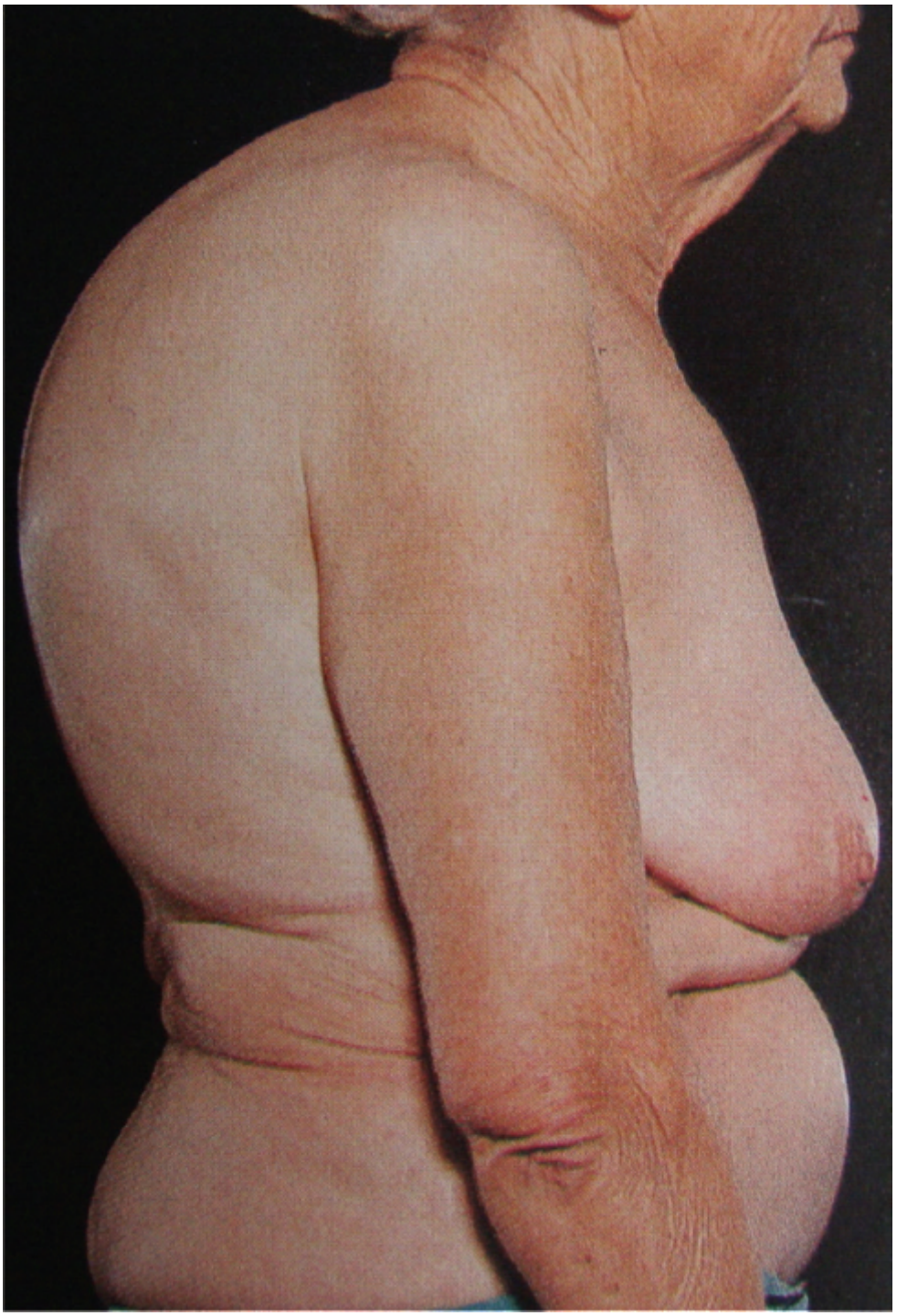


Figura 85.4 Osteoporose grave, com acentuada cifose (*corcunda de viúva*) e diminuição da altura, secundárias a fraturas de vértebras dorsais.

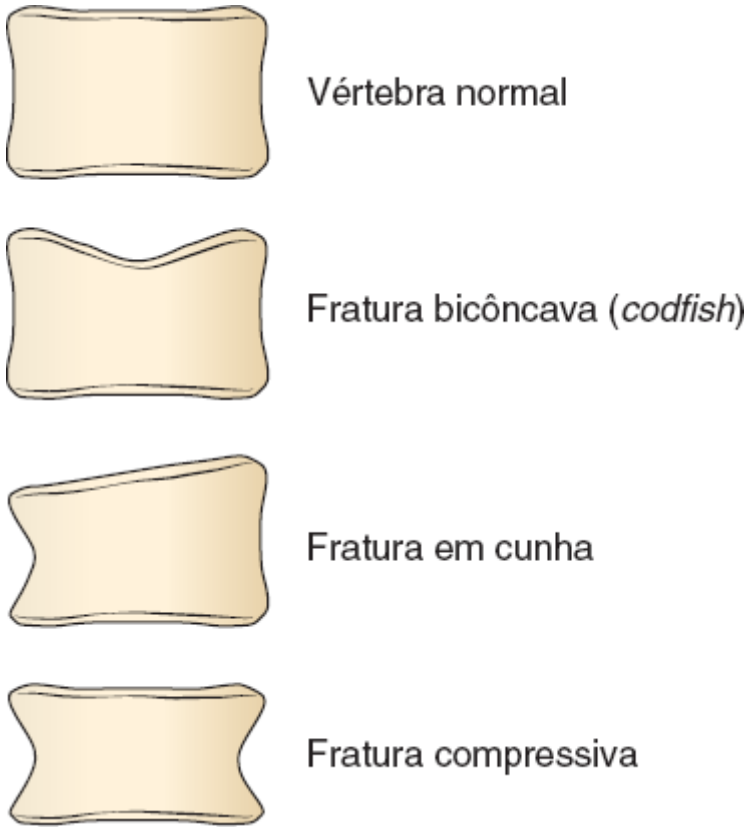


Figura 85.5 Tipos de fraturas vertebrais.

Em todo paciente com diagnóstico de osteoporose, deve-se procurar por manifestações clínicas de causas secundárias para a perda de massa óssea, como hipercortisolismo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, mieloma múltiplo e doença celíaca. Em homens, deve-se pesquisar queixas relacionadas com hipogonadismo.[21,30,31]

Densitometria óssea | Papel no diagnóstico

A medida da DMO por meio da absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) é considerada o teste padrão para o diagnóstico de osteoporose e osteopenia (Figura 85.7).[30,32]

Quadro 85.2 Graus de gravidade da fratura vertebral avaliada pela radiografia simples.

Grau	Gravidade	Característica
1	Leve	Redução de 20 a 25% na altura de uma das paredes da vértebra
2	Moderada	Redução de 25 a 40% na altura de uma das paredes da vértebra
3	Grave	Redução > 40% na altura de uma das paredes da vértebra

Estudos de coorte têm demonstrado uma forte correlação entre o risco de fratura e a medida da DMO pela densitometria óssea.[32,34] Da mesma maneira, tem sido vista uma relação entre a magnitude do incremento da DMO e a redução do risco de fraturas durante o tratamento, de modo que a DXA também pode ser utilizada para o monitoramento da resposta terapêutica.[35,36]

Para cálculo da DMO, o aparelho mede o conteúdo mineral ósseo (em gramas) e a área óssea (em cm^2), fornecendo, assim, uma densidade areal. Essa característica gera uma das limitações do método, visto que, por não levar em conta o volume ósseo, acaba subestimando a medida da DMO em indivíduos baixos (< 1,50 m) e superestimando nos mais altos (> 1,90 m).

Além da DMO, a DXA também fornece duas importantes medidas que auxiliam no diagnóstico: o escore T e o escore Z. O escore T reflete o desvio padrão da DMO em relação à média de indivíduos jovens (durante o pico de massa óssea – entre 20 e 30 anos de idade) e é utilizado para o diagnóstico de osteoporose e osteopenia em mulheres na pós-menopausa e

homens acima de 50 anos de idade.[32,37] A International Society for Clinical Densitometry (ISCD) tem admitido o uso do escore T para diagnóstico em mulheres na transição menopausal.[32]

De acordo com a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS),[31] o escore T pode ser assim interpretado:

- Até −1,0: normal
- < −1 e > −2,5: osteopenia
- ≤ −2,5: osteoporose
- ≤ −2,5 + uma ou mais fraturas de fragilidade: osteoporose grave ou estabelecida.

Já o escore Z reflete a comparação da DMO com a média da população da mesma faixa etária. Deve ser utilizado para o diagnóstico de baixa massa óssea em mulheres na pré-menopausa e nos homens abaixo de 50 anos de idade, quando ≤ −2,0. Nesse grupo de pacientes, o termo osteoporose só deve ser estabelecido na vigência de fratura por fragilidade e não se aplica "osteopenia" como terminologia.[32]

Em mulheres na pós-menopausa e homens acima dos 50 anos de idade, um escore Z ≤ −2,0 pode sugerir a presença de uma causa secundária para a perda de massa óssea, indicando a necessidade de uma investigação mais detalhada.

Já na população masculina, há controvérsias sobre o melhor banco de dados a ser utilizado para o cálculo do escore T, se o masculino ou o feminino. A OMS e a ISCD recomendam o uso do banco de dados feminino. Já a Endocrine Society posicionou-se a favor da utilização do banco de dados masculino, especialmente porque a maioria dos ensaios randomizados de tratamento da osteoporose em homens incluiu indivíduos cujo escore T foi assim calculado.[38] O Quadro 85.3 fornece os critérios para diagnóstico de osteoporose, osteopenia e baixa massa óssea, corroborados pela ISCD.

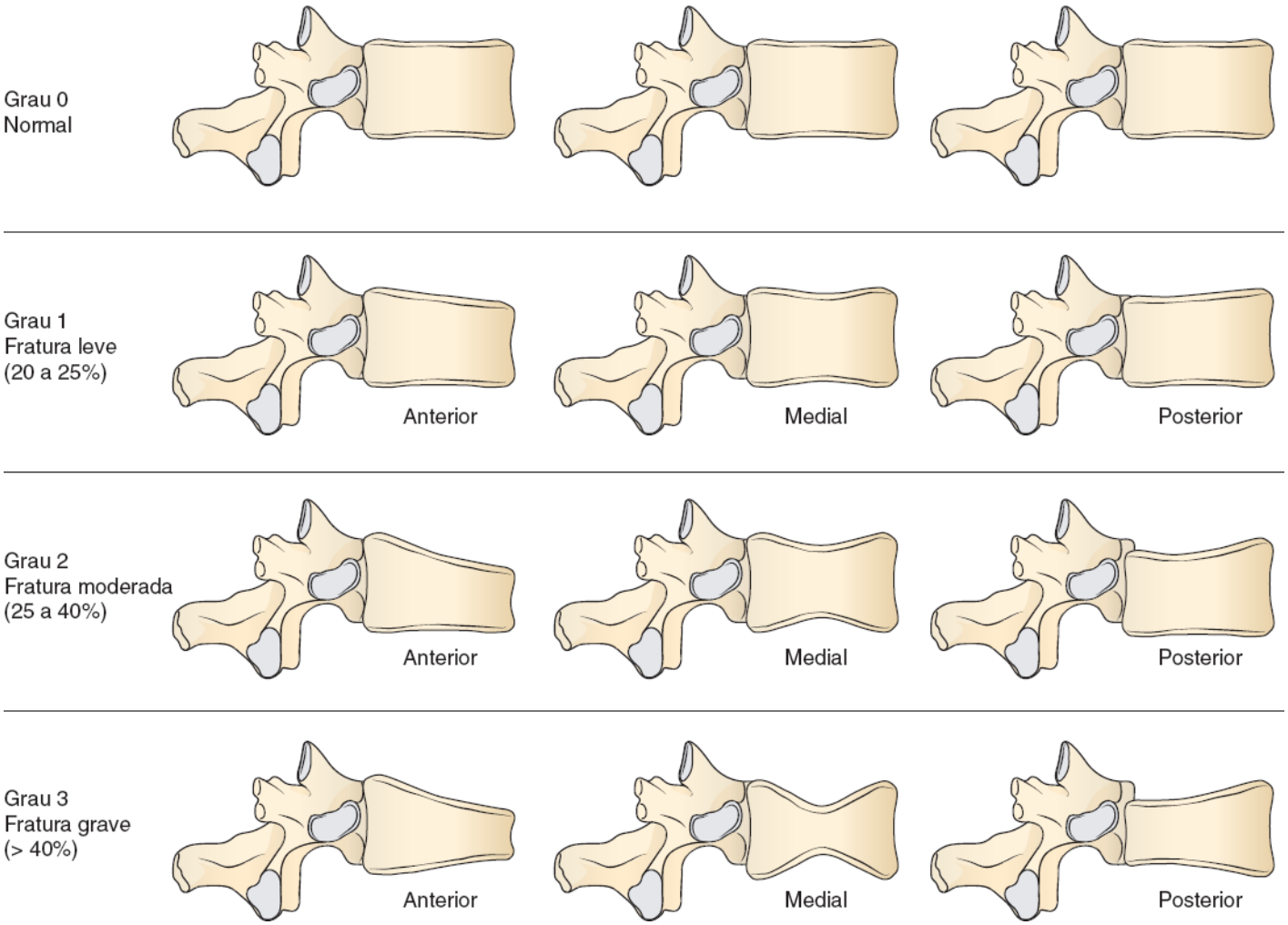


Figura 85.6 Método semiquantitativo de Genant para a avaliação de fraturas vertebrais morfométricas. (Adaptada de Guglielmi et al., 2008.)[33]

Para a determinação das medidas citadas anteriormente, a densitometria deve mensurar a DMO em locais específicos, conhecidos como região de interesse (ROI). São eles: as vértebras de L1-L4, o fêmur total, o colo do fêmur e o rádio 33%

(do antebraço não dominante).[32]

Embora alguns estudos sugiram que o risco de fratura de um determinado sítio seja mais bem estimado pela medida da DMO naquele local,[39,40] outros têm demonstrado que a DMO de qualquer sítio prediz fraturas de todo o esqueleto.[41]

O rádio 33%, no entanto, não deve ser solicitado de rotina, ficando reservado aos casos de: hiperparatireoidismo primário; indivíduos muito obesos, cujo peso ultrapasse o limite da máquina; e quando algum dos demais sítios não puder ser utilizado (p. ex., fratura de quadril bilateral; importante doença osteodegenerativa da coluna).[32]

Em cada uma das aquisições referidas, deve-se sempre ter o cuidado de afastar a presença de artefatos, tais como acessórios, hastes de fixação ou calcificação da aorta. Cabe também ao clínico avaliar a qualidade do exame, corroborando o adequado posicionamento das ROI. Os parâmetros aos quais o clínico precisa ficar atento estão resumidos no Quadro 85.4.

Vale ressaltar que em crianças e jovens abaixo de 20 anos de idade, os sítios a serem avaliados devem se limitar à coluna de L1-L4 e ao corpo inteiro, sempre excluindo a cabeça. Esta parte do esqueleto varia muito pouco sua densidade, o que pode acabar mascarando mudanças significativas nos demais sítios. O escore Z ($\leq -2,0$) deve ser o único utilizado para o diagnóstico de baixa massa óssea nessa faixa etária (ver Quadro 85.3).[32]

O Quadro 85.5 resume as indicações para a solicitação de DXA, de acordo com a OMS e a ISCD. São contraindicações para a sua realização: gestação, realização de exame contrastado nos últimos 7 dias (por interferir na medida da DMO) e peso acima do limite permitido para cada aparelho.

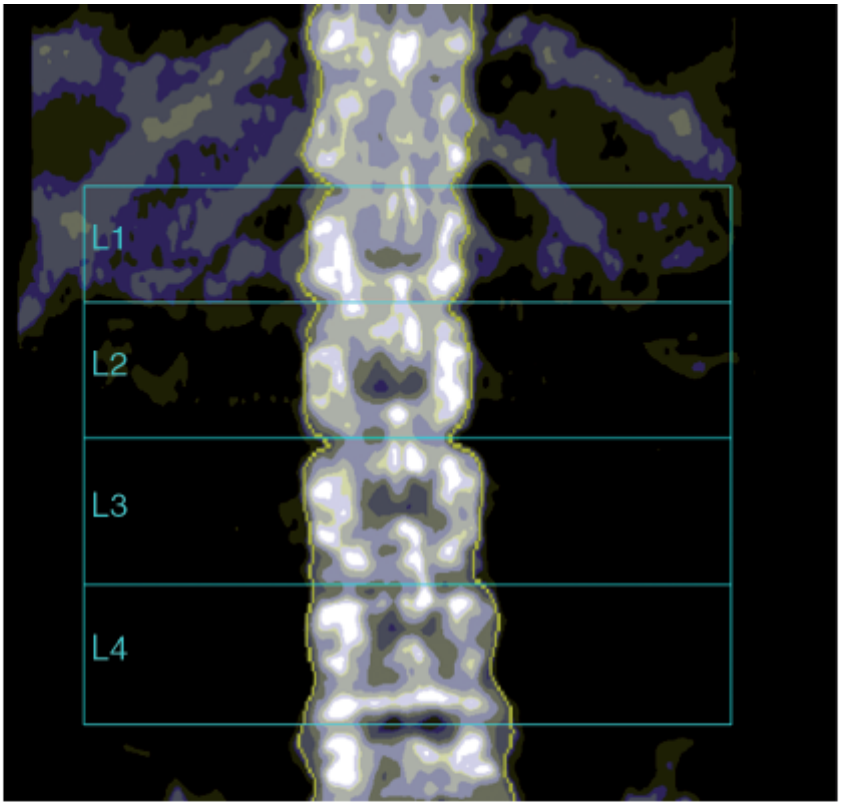
Densitometria óssea | Papel no seguimento

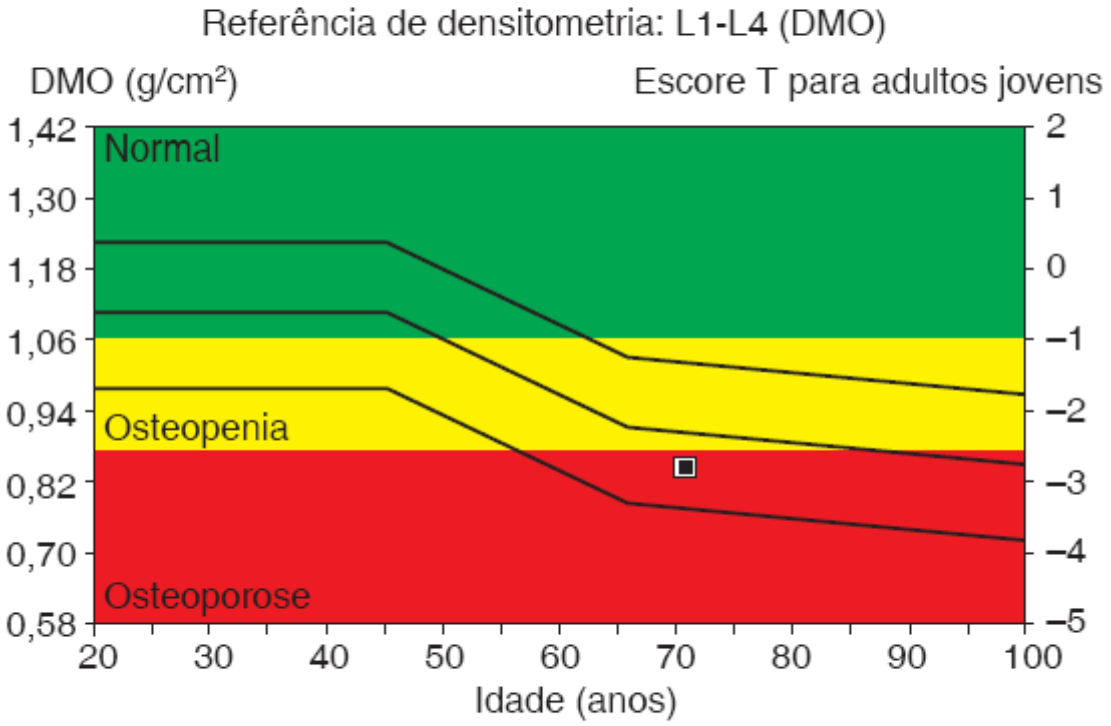
Para seguimento, a DXA deve ser realizada sempre nos mesmos local e aparelho. Embora existam duas marcas de densitômetro (Hologic® e GE Lunar®) e ambas possam ser usadas para o diagnóstico, não é possível comparar as medidas entre elas.

Os melhores sítios para comparação da DMO entre dois exames são a coluna lombar, seguida do fêmur total. O colo do fêmur, por ter menor área, tem menor reprodutibilidade. Contudo, o rádio 33% é o menos recomendado para seguimento, exceto nos casos de hiperparatireoidismo primário tratados cirurgicamente.[32]

Para uma eficiente comparação entre dois exames, o clínico deve lançar mão dos valores absolutos da DMO e nunca dos escores T ou Z. Outro aspecto importante é que cada aparelho deve fornecer a chamada mínima variação significativa (MVS) para cada sítio.[3] Como diferenças não significativas, inerentes ao próprio aparelho, podem ocorrer entre duas medições seguidas, a MVS permite que o clínico possa estabelecer, com maior precisão, se houve:

- Ganho real de DMO: quando a diferença entre os valores absolutos da DMO sobe além da MVS





Densitometria

Região	DMO (g/cm²)	Adultos jovens Escore T	Média para adultos Escore Z
L1	0,884	–2,1	0,2
L2	0,836	–3,0	–0,8
L3	0,879	–2,7	–0,4
L4	0,826	–3,1	–0,8
L1-L2	0,858	–2,6	–0,3
L1-L3	0,866	–2,5	–0,3
L1-L4	0,854	–2,7	–0,4
L2-L3	0,859	–2,8	–0,6
L2-L4	0,847	–2,9	–0,7
L3-L4	0,852	–2,9	–0,6

Figura 85.7 Densitometria de coluna lombar em mulher de 71 anos de idade com densidade mineral óssea classificada como osteoporose pelo escore T.

- Perda real de DMO: quando a diferença entre os valores absolutos da DMO cai além da MVS
- Estabilidade de DMO: quando a diferença entre os valores absolutos da DMO sobe ou cai dentro da MVS.

Avaliação de fratura vertebral

A avaliação de fratura vertebral (VFA; do inglês, *vertebral fracture assessment*) representa uma das funções do aparelho de densitometria óssea e serve para pesquisar a presença de fraturas vertebrais morfométricas durante a medição da DMO.[32] Para tanto, são medidas as três alturas de cada vértebra e é utilizado o método semiquantitativo de Genant (ver Figura 85.6) para avaliar a presença de fraturas. O método tem sensibilidade de 87 a 93% e especificidade de 93 a

95% para detectar fraturas vertebrais moderadas e graves em mulheres ≥ 65 anos de idade. No entanto, sua acurácia cai na detecção de fraturas leves.[42,43] O Quadro 85.6 mostra as indicações para a solicitação da VFA, de acordo com a ISCD.[32]

Quadro 85.3 Critérios para o diagnóstico de osteoporose, osteopenia e baixa massa óssea para a idade em diferentes faixas etárias.

Mulheres na pós-menopausa e homens ≥ 50 anos de idade

- Osteoporose
  - Escore T ≤ –2,5 em qualquer local
  - Escore T entre –1,0 e –2,5 associado à fratura por fragilidade
- Osteopenia
  - Escore T entre –1,0 e –2,0 sem fraturas de fragilidade

Mulheres na pré-menopausa e homens < 50 anos de idade

- Baixa massa óssea para a idade
  - Escore Z ≤ –2,0
- Osteoporose
  - Escore Z ≤ –2,0 associado à fratura de fragilidade

Fraturas de pés, tornozelos, mãos, crânio e coluna cervical não devem ser consideradas fraturas de fragilidade. Em crianças e jovens < 20 anos de idade, o escore Z deve ser calculado apenas na coluna de L1-L4 e no corpo inteiro (excluindo-se a cabeça).

Quadro 85.4 Parâmetros que o clínico deve observar na densitometria para se certificar da correta técnica de aquisição.

L1-L4

- Checar se o posicionamento da coluna está adequado:
  - Coluna centralizada
  - Presença, na imagem, de T12, L5, últimas costelas e parte das cristas ilíacas
- Checar a necessidade de se excluir alguma vértebra:*
  - Se a diferença do escore T entre duas vértebras adjacentes for > 1, deve-se excluir a vértebra de maior densidade
  - Se, visualmente, alguma vértebra apresentar lesão estrutural, ela deve ser excluída
- Checar se as vértebras consideradas foram, de fato, L1, L2, L3 e L4 (a presença de vértebras de transição** em boa parte da população pode confundir o examinador)

Colo do fêmur e fêmur total

- Checar se o posicionamento do membro está adequado:
  - Fêmur deve estar retificado
  - O trocânter menor não deve ser visível na imagem***
- Checar se a região de interesse do colo do fêmur inclui apenas tecido ósseo do colo em seu interior

Antebraço

- Checar se a medida foi realizada no antebraço não dominante
- Checar o posicionamento do antebraço:
  - O antebraço deve estar retificado
  - A primeira fileira do carpo deve aparecer na imagem

Em qualquer sítio, deve-se checar se há a presença de artefatos na imagem que possam prejudicar a medida da DMO.

*Caso a exclusão de vértebras resulte em apenas uma delas no final, a coluna não deverá mais ser utilizada para avaliação da densidade mineral óssea (DMO).
**Vértebras de transição correspondem a vértebras torácicas supranuméricas. Para evitar o erro decorrente da sua presença, o técnico deve iniciar a contagem das vértebras de baixo para cima, iniciando com L5.
***Para aquisição do quadril, o técnico deve submeter o membro inferior a uma rotação medial. Na imagem, a ausência do trocânter menor indica uma rotação adequada.

Escore de osso trabecular

O cálculo do escore de osso trabecular (TBS; do inglês, *trabecular bone score*) é feito a partir de um *software* adicionado ao sistema da DXA que utiliza os dados derivados da coluna lombar para gerar um índice textural formado por *pixels* de vários tons de cinza. Seu objetivo é fornecer a mensuração indireta da microarquitetura óssea, acrescentando, assim, uma informação não fornecida pelo cálculo da DMO. Valores baixos do TBS são inversamente relacionados com o risco de fratura.[44]

Quadro 85.5 Indicações para a solicitação de densitometria óssea, segundo a International Society for Clinical Densitometry (ISCD).

- Mulheres ≥ 65 anos de idade e homens ≥ 70 anos de idade
- Mulheres na pós-menopausa ou homens < 70 anos de idade com qualquer uma das seguintes situações:
  - Baixo peso
  - Fratura de fragilidade prévia
  - Uso de medicamentos de alto risco para perda de massa óssea
  - Doença ou condição que cause perda de massa óssea
- Mulheres na transição menopausal com fatores de risco para fratura
- Adulto de quaisquer idade e sexo com:
  - Fratura de fragilidade
  - Doença ou condição que cause perda de massa óssea
  - Uso de medicamentos associados à perda de massa óssea
- Qualquer indivíduo sendo considerado para iniciar terapia farmacológica para osteoporose
- Qualquer indivíduo em tratamento para osteoporose, para monitorar a resposta
- Mulheres que descontinuam a terapia estrogênica

Quadro 85.6 Indicações para a solicitação de avaliação de fratura vertebral (VFA) de acordo com a International Society for Clinical Densitometry (ISCD).

- Mulheres ≥ 70 anos de idade e homens ≥ 80 anos de idade
- História de perda de altura > 4 cm
- Fratura vertebral referida, mas não documentada
- Terapia com glicocorticoide equivalente à prednisona ≥ 5 µg/dia por, no mínimo, 3 meses

Assim, o TBS corresponde a um preditor independente do risco de fratura vertebral, de quadril ou de fraturas maiores em mulheres na pós-menopausa e do risco de fraturas de quadril ou maiores em homens acima de 50 anos de idade.[44] Ademais, estudos têm demonstrado que o ajuste do cálculo do FRAX® (*fracture risk assessment tool*) com a adição do TBS à ferramenta leva a uma pequena, mas significante, melhora na avaliação do risco de fratura em pacientes com osteopenia.[45-47]

Entretanto, a principal utilidade do TBS, na prática clínica, parece ser na avaliação do risco de fraturas em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2). Como demonstrado em vários estudos, embora DM2 seja um fator de risco conhecido para fraturas, a DMO encontra-se paradoxalmente aumentada nessa condição. Já o TBS tem se mostrado menor em pacientes com DM2 do que naqueles sem a doença, parecendo, assim, ser um parâmetro mais acurado para a avaliação do risco de fratura nessa população.[45,47-49]

Alguns autores têm também sugerido algum papel do TBS em pacientes com hiperparatireoidismo primário e uso crônico de glicocorticoides.[45,50-55] O TBS não tem ainda utilidade para monitorar a resposta terapêutica com antirreabsortivos, embora seja potencialmente útil no monitoramento dos efeitos esqueléticos de agentes anabólicos, como teriparatida e abaloparatida.[44]

Como a DMO mede a quantidade óssea, enquanto o TBS mede a qualidade óssea, tais testes podem ser considerados complementares na avaliação de risco.[44]

Outros exames de imagem

Tomografia computadorizada quantitativa (TCQ). Tem como vantagem medir a densidade volumétrica em coluna e quadril, além de analisar separadamente ossos cortical e trabecular e servir para acompanhamento da resposta terapêutica.[32] Trata-se, contudo, de um exame caro que expõe o paciente a níveis mais altos de radiação e não está disponível na maioria dos serviços.

Ultrassonografia quantitativa do calcâneo (UQc). Embora possa ser útil na predição do risco de fratura, não há uma boa correlação dos seus achados com a DXA, nem há critérios bem-definidos para diagnóstico de osteoporose a partir de seus resultados.[32,56-58] Além disso, não serve para acompanhamento do tratamento, visto que há uma baixa taxa de mudança da DMO em sítios periféricos.[32] Sua única utilidade consistiria, portanto, em situações em que a realização da DXA não seja possível.[30]

Densitometria óssea periférica. Serve para medir a DMO de sítios periféricos, como calcâneo, antebraço e mãos, com a vantagem de ser realizada com aparelhos portáteis. No entanto, sua capacidade em predizer o risco de fratura é menor que a da densitometria convencional e da UQc; além disso, ela não tem utilidade no acompanhamento da DMO durante o tratamento.[32,59]

Biopsia óssea

Embora a histomorfometria em osso obtido por biopsia óssea seja o padrão-ouro para o diagnóstico de osteoporose, trata-se de uma técnica complexa e invasiva, o que limita seu uso. No entanto, encontra indicação nos casos em que os achados clínicos e laboratoriais não permitem o correto diagnóstico diferencial da osteoporose com a osteomalacia ou a doença mineral óssea do paciente renal crônico.[30,31]

Ferramentas para estimativa de risco de fratura

A DMO não consegue explicar grande parte da fragilidade óssea de muitos pacientes.[13,60]Ferramentas utilizando fatores de risco bem documentados para osteoporose têm sido propostas para detectar o risco de fratura e definir o tratamento dos pacientes, especialmente aqueles com osteopenia ou baixa massa óssea. Tais pacientes, apesar de não terem indicação de tratamento imediato, representam o grupo populacional mais abrangente e acabam fraturando mais em termos absolutos.[61] De todas as ferramentas, o FRAX®, desenvolvido pela OMS e pela Universidade de Sheffield, na Inglaterra, é o mais difundido e utilizado mundialmente.[60] Estima o risco de fratura em 10 anos, para homens e mulheres, com base na

epidemiologia da população em questão (validado em mais de 60 países) e na avaliação de fatores de risco integrados ou não à DMO de fêmur. Pode ser utilizado em locais de difícil acesso à DMO, e pode ser usado como triagem para indicar indivíduos com necessidade de fazer uma DMO para aprimorar a informação e definir o tratamento.[60]

Os fatores de risco independentes utilizados pelo FRAX® são: idade, sexo, peso, altura, histórico pessoal de fratura, histórico familiar (parente de primeiro grau) de fratura de fêmur, artrite reumatoide, uso de glicocorticoide, tabagismo ativo, consumo de álcool (> 3 unidades ou drinques/dia), além de outras causas secundárias.[30,60] Adicionalmente, pode ser usado o valor de DMO de colo de fêmur (g/cm^2) que estimaria mais acuradamente o risco para fraturas maiores (vértebra, úmero e antebraço) e, mais especificamente, para fraturas de fêmur em 10 anos.[60]

O FRAX® é muito reconhecido e utilizado pela sua simplicidade e fácil aplicabilidade clínica, facilmente utilizado na atenção primária. Contudo, ele é criticado por não levar em consideração a intensidade da exposição de cada fator de risco. Ele não se presta para o seguimento do tratamento, devendo ser utilizado em pacientes sem tratamento prévio para osteoporose. Outras ferramentas levam em consideração outros fatores como risco de quedas e algumas causas secundárias, como diabetes melito (DM), de maneira independente. Como o FRAX® não considera especificamente o DM, sugere-se considerar o mesmo peso da artrite reumatoide ou aumentar a idade em 10 anos ou reduzir 0,5 no escore T em colo de fêmur para melhor ajuste do risco de fratura específico para o DM.[62]

Os resultados do FRAX® utilizados para ponto de corte indicativo de tratamento são diferentes para cada região/país. Nos EUA, utilizam-se como pontos de corte 3% para fratura de fêmur e 20% para fraturas maiores. No Brasil, recomenda-se pela Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (Abrasso) a utilização do FRAX® em conjunto com a estratégia britânica do National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG), que compara o paciente avaliado com indivíduos com as mesmas características (peso, idade, sexo) que apresentam fratura de fêmur, sem outros fatores de risco. Classifica o indivíduo como indicativo para tratamento (vermelho) ou sem indicação de tratamento no momento (verde), quando utilizada a medida da DMO (Figura 85.8). Se o paciente não tiver realizado a DMO, pode ser enquadrado como intermediário (amarelo), indicando, assim, a medida adicional da DMO para refinar o diagnóstico e definir o tratamento (Figura 85.9).[63]

Como já falado anteriormente, o FRAX® pode ser aprimorado utilizando os dados do TBS, melhorando ainda mais a capacidade de predizer o risco de fraturas.[64]

Avaliação laboratorial

Toda mulher na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose deve se submeter à dosagem de exames laboratoriais antes do início da terapia farmacológica, com o objetivo de afastar as principais causas de osteoporose secundária, fazer o diagnóstico diferencial e avaliar o *status* da vitamina D.[65-67] O Quadro 85.7 mostra os exames iniciais a serem solicitados.

Na detecção de hipercalcemia, a pesquisa deve prosseguir com dosagem de PTH. Se anemia estiver associada a níveis altos de cálcio, eletroforese de proteínas deve ser solicitada para afastar mieloma múltiplo.[30,31] A presença de hipercalciúria pode indicar hiperparatireoidismo ou hipercalciúria como causa secundária.[68] Já hipocalciúria pode indicar síndromes de má absorção intestinal, especialmente se acompanhada de hipovitaminose D. Além disso, a medida da calciúria também é uma forma de avaliar a ingestão diária de cálcio, uma vez que dieta insuficiente de leite e derivados pode se expressar com hipocalciúria. Elevação inexplicada da fosfatase alcalina levanta a suspeita de doença de Paget óssea. Já níveis baixos de fósforo podem ser um indicativo de osteomalacia.[30,31]

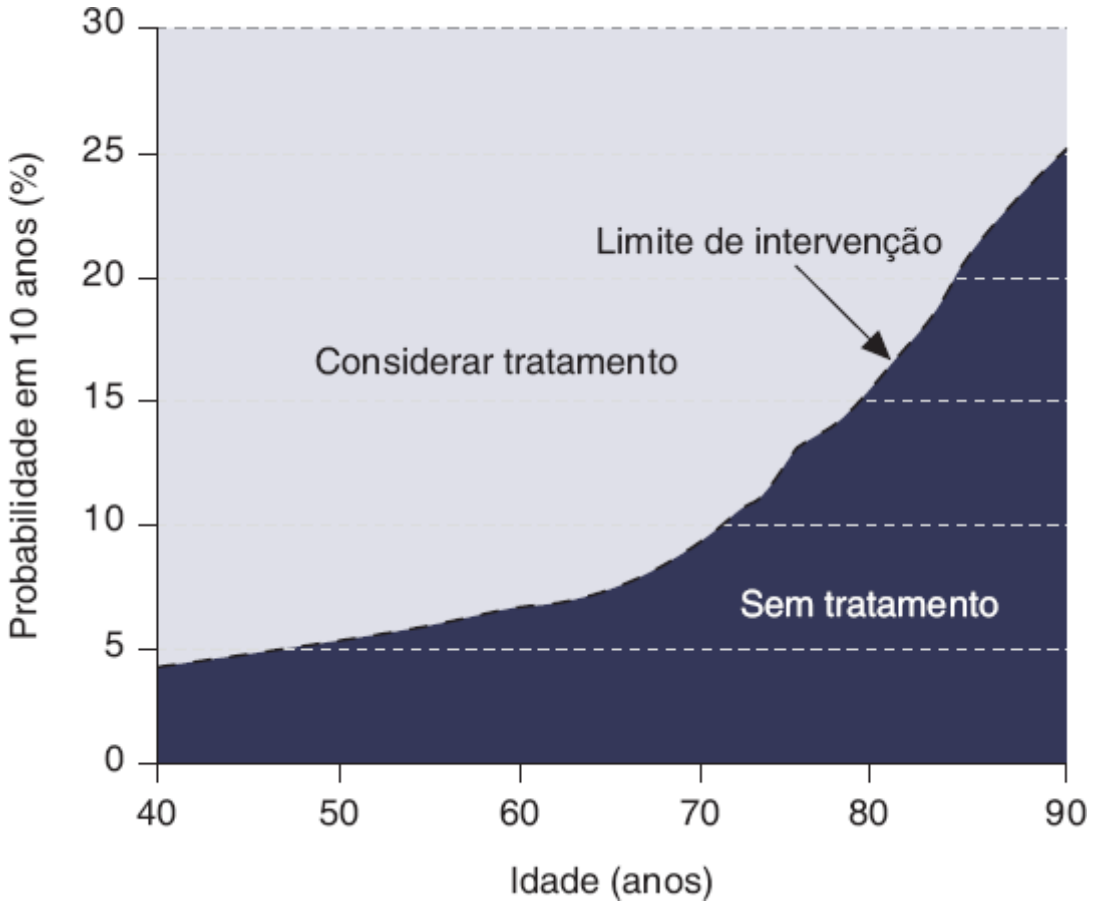


Figura 85.8 Limite de intervenção do FRAX® (com densidade mineral óssea) pelo National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG).

Embora 40 a 50% dos casos de osteoporose em homens não tenham causa aparente (*osteoporose idiopática*), as principais etiologias nessa população são ingestão excessiva de álcool, hipogonadismo e terapia glicocorticoide.[21,39] Portanto, a investigação para causas secundárias (ver Quadro 85.1) deve ser mais aprofundada em homens, especialmente naqueles mais jovens (< 70 anos de idade). A dosagem de testosterona deve sempre fazer parte da investigação laboratorial inicial.[21,69]

Caso o diagnóstico de baixa massa óssea, com base no escore Z, seja estabelecido na faixa etária mais jovem, uma investigação mais completa se faz necessária, podendo incluir dosagens de anticorpos para afastar doença celíaca, pesquisa de hipercortisolismo e solicitação de PTH. A mesma conduta deve ser tomada nas mulheres na pós-menopausa ou homens acima dos 50 anos de idade com escore $Z \leq -2,0$.[21,30,69]

Papel dos marcadores de *turnover* ósseo

O Quadro 85.8 mostra os principais marcadores de formação e reabsorção ósseas que podem ser dosados. Seus níveis têm sido associados a perda de massa óssea e risco de fratura.[70,71]Entretanto, eles ainda não têm papel definido no rastreio para osteoporose, na sua avaliação diagnóstica ou na decisão terapêutica, não havendo ainda indicação para sua solicitação de forma universal.[31,32,72,73] No entanto, podem ter utilidade em algumas situações específicas, como na avaliação da aderência ao tratamento.[72] O Quadro 85.9 resume algumas possíveis indicações da dosagem dos marcadores.

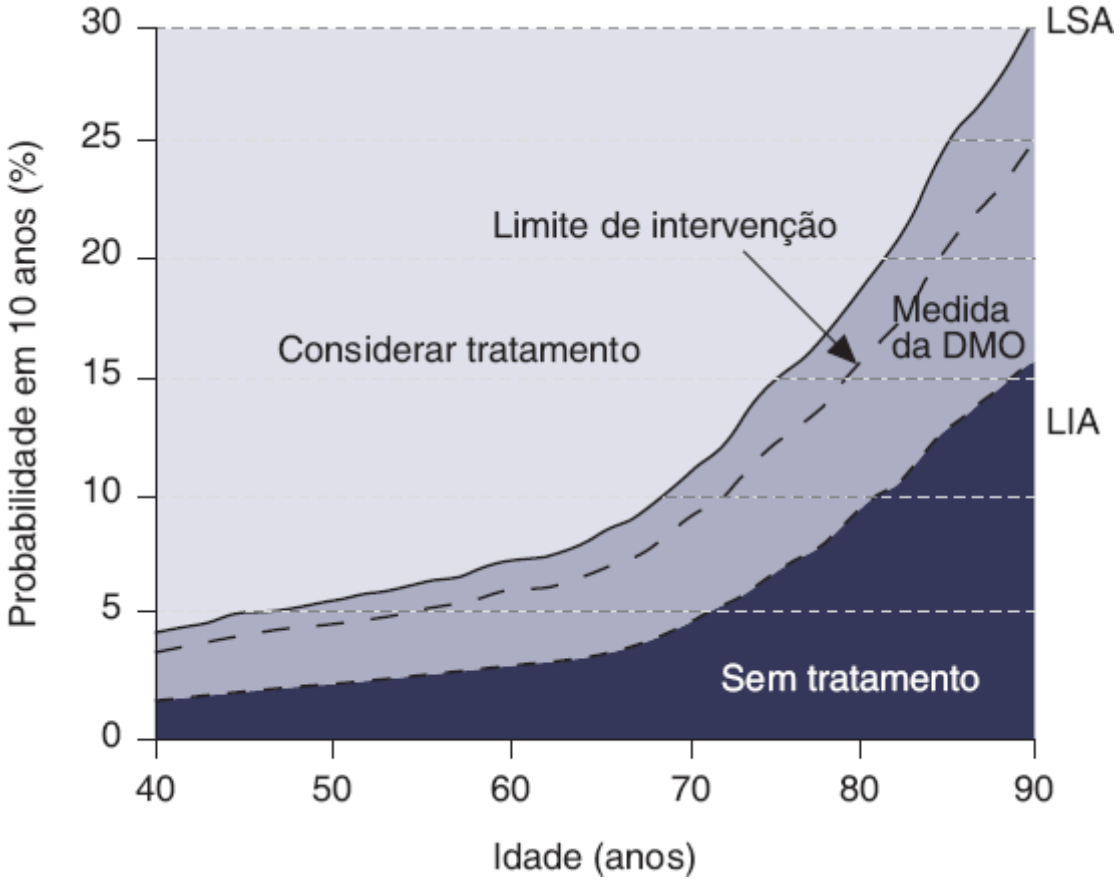


Figura 85.9 Limite de avaliação do FRAX® (sem densidade mineral óssea [DMO]) pelo National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG). LIA: limite inferior de avaliação; LSA: limite superior de avaliação.

Quadro 85.7 Exames laboratoriais iniciais a serem solicitados após o diagnóstico de osteoporose.

- Hemograma
- 25-hidroxivitamina D
- Creatinina
- Cálcio
- Albumina
- Fósforo
- Fosfatase alcalina
- Calciúria de 24 horas
- Hormônio tireoestimulante (TSH)
- Testosterona (*em homens*)

As diretrizes internacionais ainda não estabeleceram o real papel dos marcadores na prática clínica, recomendando contra a sua dosagem de rotina. Um dos principais motivos para isso é a grande variabilidade biológica (os níveis variam com a idade, índice de massa corporal [IMC], jejum, ritmo circadiano e período menstrual) e laboratorial dos seus valores, não havendo ainda padronização para a sua dosagem.[73,74]

Há, no entanto, um esforço para a padronização internacional da dosagem do CTx e do P1NP, de modo que estes são os marcadores mais recomendados, atualmente, para uso na prática clínica.[75] Sua coleta deve ser realizada pela manhã, em jejum. Se coletas seguidas forem realizadas para comparação, a análise deve ser feita no mesmo laboratório. Deve-se

evitar a ingestão de bebidas alcoólicas nas horas que antecedem a coleta e atividade física nas 48 horas anteriores. Mulheres na pré-menopausa devem coletar o exame na fase folicular.[72]

Quadro 85.8 Marcadores da remodelação (*turnover*) óssea.

Marcadores de formação

- Propeptídeos do procolágeno tipo I
  - C-terminal (PICP)
  - N-terminal (P1NP)
- Fosfatase alcalina óssea específica
- Osteocalcina

Marcadores de reabsorção

- Derivados da degradação do colágeno tipo I
  - C-telopeptídeo (CTx)
  - N-telopeptídeo (NTx)
  - Piridinolina
  - Deoxipiridinolina
- Fosfatase ácida resistente ao tartarato
- Hidroxiprolina
- Catepsina K

Adaptado de Jain e Camacho, 2018;[73] Laing e Compston, 2014;[74] Bauer et al., 2012.[75]

Quadro 85.9 Potenciais utilidades da dosagem de marcadores de *turnover* ósseo na prática clínica.

Indicação	Marcador
Avaliação da adesão do paciente ao tratamento farmacológico	CTx
Suspeita de má absorção durante o tratamento com bisfosfonato oral	CTx
Monitoramento da eficácia farmacológica dos antirreabsortivos	CTx
Monitoramento da eficácia farmacológica dos fármacos anabólicos	PINP
Acompanhamento durante o *holiday* dos bisfosfonatos	CTx

CTx: C-telopeptídeo; PINP: propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1.

Resumo

A osteoporose é a doença osteometabólica mais comum e tem sua morbimortalidade relacionada com o aumento do risco de fraturas por fragilidade, principalmente em vértebras, quadril e antebraço distal. Embora a osteoporose pós-menopausa seja a forma mais comum de apresentação da doença, também devem ser investigadas causas secundárias de perda de massa óssea, como corticoterapia e hipogonadismo, bem como presença de fatores de risco, como tabagismo, baixo peso, história parental de

fratura de quadril e etilismo. A densitometria óssea é o método diagnóstico de escolha, e o clínico deve atentar para a correta interpretação do exame, sabendo identificar erros de técnica e presença de artefatos. Um escore T ≤ –2,5 em qualquer local estabelece o diagnóstico de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em homens acima de 50 anos de idade. Em indivíduos mais jovens, o escore Z deve ser utilizado, estabelecendo a nomenclatura de baixa massa óssea quando ≤ –2,0. Complementam o diagnóstico exames laboratoriais que afastem as causas secundárias mais frequentes e, em casos selecionados, pode ser útil a dosagem de marcadores de remodelação óssea. Considerando as limitações da DXA, algumas ferramentas diagnósticas adicionais têm sido propostas, como o escore do osso trabecular, que adiciona informações referentes à microarquitetura óssea, e o FRAX®, que estima o risco de fratura em 10 anos para homens e mulheres, com base na epidemiologia da população em questão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 374:254-62.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008; 19:399-428.
3. Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip fracture and its consequences: differences between men and women. Orthop Clin North Am. 2006; 37:611-22.
4. Qaseem A. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Am Coll Phys. 2017; 166:818-39.
5. Reis Neto ET. Desenvolvimento e validação de instrumento para identificação de mulheres com baixa densidade óssea e fraturas por baixo impacto – The Sao Paulo Osteoporosis Risk Index (SAPORI). 2011. 24 f. Curso de Reumatologia, Unifesp, São Paulo, 2011.
6. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006; 17:1726.
7. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R et al. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. Med J Aust 1997; 167:412.
8. Center JR, Nguyen TV, Schneider D et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet. 1999; 353:878.
9. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. Arch Intern Med 2002; 162:2217.
10. Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E et al. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. Arch Intern Med. 2003; 163:2165.
11. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV et al. Risk of subsequente fracture after low-trauma fracture in men and women. JAMA. 2007; 297:387-94.
12. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequente fracture in men and women. JAMA. 2009; 301:513-21.
13. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA et al. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian Women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Osteoporos Int. 2009; 20: 399-408.
14. Borges CN, de Almeida JM, Lima D et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in old men and the agreement between different methods in the city of Recife, Brazil. Rheumatol Int. 2014;34: 1387-94.
15. Reid IR. Visão geral da patogênese. In: Rosen C. Manual de doenças osteometabólicas e distúrbios do metabolismo mineral. 2014; Cap 41: 290-2.
16. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000; 21:115-37.
17. Weiler FG, Arantes HP, Lazaretti-Castro M. Osteoporose pós-menopausa: uma visão geral. In: Vilar L (Editor). Endocrinologia Clínica, 6ª pedição. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan (Grupo GEN), 2016, p. 939-52.
18. Holdsworth G, Roberts SJ, Ke HZ. Novel actions of sclerostin on bone. J Mol Endocrinol. 2019; 62(2):R167-R185.
19. Manolagas SC. The quest for osteoporosis mechanisms and rational therapies: how far we've come, how much further we need to go. J Bone Miner Res. 2018;33:371-85.
20. Looker AC, Melton LJ 3rd, Borrud LG et al. Lumbar spine bone mineral density in US adults: demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status. Osteoporos Int. 2012; 23:1351-60.
21. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. Endocr Rev. 2000; 29:441-64.
22. Amin S, Khosla S. Sex- and age-related differences in bone in men relative to women assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. J Osteoporos. 2012; 2012:129760.
23. Jilka RL, O'Brien CA, Roberson PK et al. Dysapoptosis of osteoblasts and osteocytes increases cancellous bone formation but exaggerates cortical porosity with age. J Bone Miner Res. 2014; 29:103-17.
24. Almeida M, Laurent MR, Dubois V et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2017; 97:135-87.
25. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. Endocrine Metab Clin North Am. 2005; 34:1015-30.
26. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. Endocr Rev. 2010; 31:266-300.
27. Modder UI, Roforth MM, Hoey K et al. Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women. Bone. 2011; 49:202-7.

28. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. Endocrinology. 2006; 147:5592-9.
29. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. N Engl J Med. 2011; 365:62-70.
30. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM et al.; AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Pract. 2010; 16(Suppl 3):1-37.
31. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9:1137-41.
32. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2019 ISCD Official Positions – Adult. Disponível em: https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/.
33. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C et al. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. Eur Radiol. 2008; 18:1484-96.
34. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996; 312:1254-9.
35. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:231-6.
36. Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY et al. Change in bone density and reduction in fracture risk: a meta-regression of published trials. J Bone Miner Res. 2019; 34:632-42.
37. Jankowski LG, Warner S, Gaither K et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Cross calibration, least significant change, and quality assurance in multiple dual-energy x-ray absorptiometry scanner environments. J Clin Densitom. 2019 [Epub ahead of print]
38. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1802-22.
39. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. J Bone Miner Res. 1993; 8:1227-33.
40. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: a review of findings from prospective studies. Am J Med. 1995; 98:24S.
41. Black DM, Cummings SR, Genant HK et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res 1992; 7:633-8.
42. Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. Osteoporos Int. 2006; 17:281-9.
43. Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ et al. Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semiquantitative radiography and visual radiography. Radiology. 2009; 251:822-8.
44. Krohn K, Schwartz EN, Chung YS et al. Dual-energy x-ray absorptiometry monitoring with trabecular bone score: The 2019 ISCD Official Positions. J Clin Densitom. 2019 [Epub ahead of print].
45. Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L et al. Use of trabecular bone score (TBS) as a complementary approach to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for fracture risk assessment in clinical practice. J Clin Densitom. 2017; 20:334-45.
46. Martineau P, Leslie WD, Johansson H et al. Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: The Manitoba BMD Cohort. J Bone Miner Res 2017; 32:1568-74.
47. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:602-9.
48. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:475-82.
49. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F et al. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. Endocrine 2014; 47:435-48.
50. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. Bone. 2017; 104:66-72.
51. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women, Osteoporos Int. 2016; 27:39-48.
52. Paggiosi MA, Peel NF, Eastell R et al. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women, Osteoporos Int. 2015; 26:1773-80.
53. Silva BC, Boutroy S, Zhang C et al. Trabecular bone score (TBS)–a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1963-70.
54. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I et al. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism, Bone. 2013; 53:154-9.
55. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2013; 169:155-62.
56. Nayak S, Olkin I, Liu H et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. Ann Intern Med. 2006; 144:832-41.
57. Díez-Pérez A, Marín F, Vila J et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Densitom. 2003; 6:237-45.
58. Marín F, López-Bastida J, Díez-Pérez A et al. Bone mineral density referral for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis. Calcif Tissue Int. 2004; 74:277-83.
59. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996; 312:1254-9.
60. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresolds. Osteopor Int. 2004; 12:989-95.

61. Siris ES, Brenneman SK et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excesso, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from National Osteoporosis Risk Assesment (NORA). Osteopor Int. 2006; 17:565-74.
62. Zerbini CAF, Szejnfeld Vl, Albergaria BH et al. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. Arch Osteoporos. 2015; 10:224.
63. Leslie WD, Johansson H McCloskey EV et al. Comparison of methods for improving fracture risk assesment in diabetes. Manitoba BMD Registry. J Bone Miner Res. 2108; 33:1923-30.
64. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. Calcif Tissue Int. 2015; 96:500-9.
65. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol 2010; 162:1009-20.
66. Diab DL, Watts NB. Secondary osteoporosis: differential diagnosis and workup. Clin Obstet Gynecol. 2013; 56:686-93.
67. National Osteoporosis Foundation, 2013. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Disponível em: http://nof.org/files/nof/public/content/file/2237/upload/878.pdf.
68. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria and bone health. Curr Osteoporos Rep. 2012; 10:286-95.
69. Adler RA. Update on osteoporosis in men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:759-72.
70. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. Osteoporos Int. 2011; 22:391-420.
71. Bauer DC, Garnero P, Harrison SL et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study. J Bone Miner Res. 2009; 24:2032-8.
72. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1296-304.
73. Jain S, Camacho P. Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25:366-72.
74. Laing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. Ann Clin Biochem. 2014; 51:189-202.
75. Bauer D, Krege J, Lane N et al. National bone health alliance bone turnover marker project: current practices and the need for us harmonization, standardization, and common reference ranges. Osteoporos Int. 2012; 23:2425-33.

86

Tratamento da Osteoporose

Fernanda G. Weiler • Henrique P. Arantes • Marise Lazaretti-Castro

INTRODUÇÃO

A osteoporose é a doença osteometabólica mais comum na prática clínica, sendo definida por baixa massa óssea associada à deterioração da microarquitetura do osso, levando ao aumento do risco de fragilidade e, por consequência, aumento de fraturas.[1] As fraturas acarretam alta morbidade, além de apresentarem importante impacto de custos de saúde pública. Na Europa, a incapacidade resultante da osteoporose é maior que a causada por câncer (exceto de pulmão) e semelhante ou maior que a perda causada por doenças como artrite reumatoide, asma ou doença cardíaca relacionada com hipertensão arterial sistêmica.[2] Há aumento também da mortalidade, em virtude, sobretudo, de complicações relacionadas com fratura de quadril. Após 1 ano de uma fratura de quadril, a taxa de mortalidade é 20% maior que a esperada, sendo que 40% dos sobreviventes passam a deambular apenas com ajuda e 80% ficam impossibilitados de realizar pelo menos uma atividade de vida diária de modo independente.[3,4]

No entanto, os efeitos adversos subsequentes a uma fratura de coluna são subestimados. Fraturas vertebrais causam perda de estatura, dores crônicas, aumento do risco de quedas, menor capacidade pulmonar, distúrbios do sono, aumento da dependência desses pacientes a terceiros e diminuição do apetite,[5] e isso prejudica de modo acentuado o estado de saúde, assim como a qualidade de vida.

Outro dado que chama atenção com relação à osteoporose é o fato de que a maioria dos pacientes de alto risco (80%), que já apresentou pelo menos uma fratura, não é diagnosticada e, portanto, não recebe tratamento.[6,7] Em homens, a taxa de mortalidade é maior em comparação às mulheres após fratura de quadril, vertebral e outras fraturas maiores.[8] Além disso, homens recebem menos tratamento antirreabsortivo após fratura de quadril.[9]

Vale ressaltar que muitas doenças ou situações clínicas podem causar ou agravar a osteoporose, e devem ser afastadas adequadamente por meio de história clínica e exames laboratoriais antes de iniciar qualquer tratamento farmacológico, especialmente na presença de fratura por fragilidade.

TRATAMENTO

As medidas para garantir uma boa saúde óssea devem ser iniciadas já na infância. Assegurar um pico adequado de massa óssea na juventude, reduzir as perdas ao longo da vida e prevenir quedas são fatores essenciais.

Diversos trabalhos demonstraram que a prática regular de exercícios aumenta a massa óssea e a força muscular, melhora o equilíbrio e diminui o risco de quedas.[10,11] Estudos recentes também apontam para a redução de fratura de quadril.[12] Pacientes com alto risco de fratura em coluna devem evitar exercícios de flexão anterior ou lateral ou torção do tronco, porque tais movimentos exercem força de compressão sobre as vértebras, aumentando ainda mais o risco de fratura no local.

Todos os pacientes devem ser estimulados a parar de fumar e evitar o consumo excessivo de cafeína e de álcool. É essencial ainda que o médico discuta com os pacientes as estratégias para prevenir quedas e melhorar a segurança em casa, ou seja, calçados adequados, corrimão, tapetes antiderrapantes, alças de apoio no boxe do banheiro, iluminação adequada etc., bem como verifique e corrija distúrbios visuais e auditivos, conforme necessário.

Os resultados de estudos que avaliaram os efeitos da suplementação com cálcio e da vitamina D no risco de fraturas são inconsistentes. É possível que os benefícios da reposição só sejam observados na presença de deficiência prévia desses nutrientes, e a maioria dos trabalhos incluiu também indivíduos saudáveis. A combinação de cálcio com vitamina D parece reduzir o risco de fraturas de quadril, principalmente em mulheres idosas frágeis, porém esse resultado não foi visto em todos os trabalhos.[13,14]

De acordo com o Institute of Medicine (IOM),[15] a recomendação diária de cálcio para mulheres na pós-menopausa é 1.000 a 1.200 mg, preferencialmente obtidos a partir da dieta. O conteúdo de cálcio de alguns alimentos está resumido no Quadro 86.1, e a principal fonte consiste em leite e seus derivados.[16]

Quando a ingestão dietética for insuficiente, a suplementação deve ser realizada com sais de cálcio. O carbonato de cálcio apresenta maior porcentagem de cálcio disponível (40% de cálcio elementar), porém sua absorção depende da acidificação do sistema digestório. Em pacientes com acloridria, o citrato de cálcio (21% de cálcio elementar) apresenta melhor absorção e, portanto, é melhor opção. O fosfato tribásico de cálcio apresenta disponibilidade semelhante à do carbonato.

Quadro 86.1 Conteúdo de cálcio em diferentes alimentos.

Alimento	Quantidade aproximada	Cálcio (mg)
Leite integral	1 copo (250 mℓ)	278
Leite desnatado	1 copo (250 mℓ)	288
Iogurte	1 copo (150 g)	243
Queijo muçarela	100 g	360
Queijo branco	100 g	100
Brócolis cozido	100 g	40
Damasco	4 unidades (160 g)	117
Figo	2 unidades (110 g)	253
Laranja	1 unidade (160 g)	75
Sardinha enlatada	4 unidades (100 g)	500
Pão branco	1 fatia (30 g)	53

Adaptado de International Osteoporosis Foundation, 2006.[16]

A suplementação com sais de cálcio pode causar náuseas, dispepsia e constipação intestinal em alguns pacientes, e o consumo excessivo pode levar ao desenvolvimento de urolitíase. Algumas publicações sugerem que a suplementação excessiva de cálcio poderia estar associada ao aumento de risco de eventos cardiovasculares,[17] porém esses resultados não foram confirmados em outros trabalhos.[18]

A deficiência de vitamina D é uma das principais causas de hiperparatireoidismo secundário, levando ao aumento da reabsorção óssea, um importante fator contribuinte para a osteoporose. Além disto, a deficiência grave (25-hidroxivitamina D < 12 ng/mℓ) pode prejudicar a absorção intestinal de cálcio e fósforo, e reduzir a mineralização do tecido osteoide, caracterizando osteomalacia. A hipovitaminose D também está associada a redução da força muscular e desequilíbrio, levando ao aumento do risco de quedas.[19]

Uma quantidade muito pequena de vitamina D está naturalmente disponível na dieta habitual, em óleos, peixes gordurosos (salmão, atum, sardinha), gema de ovo e fígado. Por outro lado, a exposição solar é bastante importante para a produção de vitamina D e, caso não exista contraindicação, deve ser estimulada.

O recente posicionamento oficial conjunto entre as Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML) definiu que concentrações de 25-

hidroxivitamina D (25OHD) inferiores a 20 ng/mℓ são consideradas deficientes para a população geral. Entretanto, recomenda-se que essas concentrações sejam mantidas acima de 30 ng/mℓ para populações mais vulneráveis à deficiência de vitamina D. Esses grupos incluem idosos (> 60 anos de idade) e pacientes com osteoporose, com osteomalacia/raquitismo, hiperparatireoidismo (primário ou secundário), doença renal crônica ou má absorção intestinal, e também indivíduos em uso de medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D, submetidos à cirurgia bariátrica ou sob tratamento para câncer.[20] É muito importante garantir a suficiência de vitamina D previamente ao uso de agentes antirreabsortivos potentes, como ácido zoledrônico e denosumabe, para evitar hipocalcemia. Durante o tratamento com teriparatida, observou-se redução das concentrações plasmáticas de 25OHD; assim, é importante garantir concentrações suficientes de vitamina D durante todo o tratamento.

Para correção rápida nos casos de deficiência de vitamina D (25OHD < 20 ng/mℓ), recomenda-se a administração de doses elevadas de vitamina D_3 ou colecalciferol, ou seja, 50.000 UI por semana ou 7.000 UI por dia, durante 6 a 8 semanas.[21] As recomendações das doses de manutenção durante o tratamento da osteoporose encontram-se no Quadro 86.2. No entanto, em indivíduos com má absorção ou submetidos à cirurgia bariátrica, doses muito superiores podem ser necessárias para manter as concentrações ideais. Doses intermitentes muito elevadas (500.000 UI por ano ou 60.000 UI por mês) associaram-se a maior risco de quedas e fraturas,[22,23] e níveis séricos acima de 100 ng/mℓ aumentam o risco de intoxicação.

Indicação de tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico para mulheres menopausadas e homens com 50 anos de idade ou mais está indicado nos seguintes casos, de acordo com a National Osteoporosis Foundation[24] e o Clinical Practice Guideline da Endocrine Society:[13]

- Presença de fratura por fragilidade, independentemente do escore T
- Escore T < –2,5 em coluna, fêmur total *ou* colo de fêmur
- Escore T entre –1,0 e –2,5 quando, de acordo com algoritmo FRAX®, o risco de fraturas em 10 anos encontrar-se acima de 3% no quadril ou acima de 20% em qualquer sítio, especificamente para a população americana.

Já as diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa,[25] publicadas em 2017, acrescentam ao que já foi descrito anteriormente uma possível indicação de tratamento em pacientes com escore T< –2,5 no rádio 33%. A realização do exame no rádio 33% está indicada apenas nos casos em que um dos sítios-padrão (coluna lombar e fêmur proximal) for inviável, com a ressalva de que o rádio não serve para monitorar o tratamento.

Entretanto, a presença de uma fratura por fragilidade já indica tratamento, independentemente do exame de densitometria óssea. Em tais casos, a realização desse exame serve para auxiliar no monitoramento do tratamento.[25] Em pacientes com osteopenia (escore T entre –1,0 e –2,5) sem fraturas de fragilidade prévias, a estratégia de tratamento deve basear-se na avaliação da probabilidade em 10 anos com o FRAX® Brasil e recomendações do UK National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). O cálculo do FRAX® e as recomendações do NOGG estão disponíveis no *site* da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) e podem ser acessados pelo *link*: https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora.

Quadro 86.2 Dose de manutenção diária de vitamina D recomendada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

Idade	População geral (UI)	População de risco (UI)
0 a 12 meses	400	400 a 1.000
1 a 8 anos	400	600 a 1.000
9 a 18 anos	600	600 a 1.000
19 a 70 anos	600	1.500 a 2.000
> 70 anos	800	1.500 a 2.000

Gestantes e lactantes: 14 a 18 anos	600	600 a 1.000
Gestantes e lactantes: > 18 anos	600	1.500 a 2.000

Adaptado de Maeda et al., 2014.[21]

Opções de tratamento farmacológico

Vários medicamentos com diferentes mecanismos de ação estão disponíveis para o tratamento da osteoporose (Quadros 86.3 e 86.4).[13,14,25]

■ *Inibidores da reabsorção óssea*

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos (BF) são considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa e em homens acima de 50 anos de idade (ver Quadro 86.4). Em função da sua baixa taxa de absorção intestinal (cerca de 1%), os BF orais devem ser ingeridos com um copo de água pela manhã, em jejum, recomendando-se que a alimentação ocorra após pelo menos 30 minutos. É fundamental que o paciente permaneça sentado ou em pé durante esse período, para que não ocorram lesões esofágicas.[26] Contudo, já está disponível uma formulação de risedronato que elimina a necessidade de jejum, pois o revestimento dos comprimidos garante biodisponibilidade adequada do fármaco, mesmo na presença de alimentos.

Quadro 86.3 Tratamento farmacológico da osteoporose.

Inibidores da reabsorção óssea

- Bisfosfonatos
- Estrogênios
- Calcitonina
- Moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERM)
- Denosumabe

Estimuladores da formação óssea

- Teriparatida
- Abaloparatida*
- Romosozumabe*

*Não comercializado no Brasil até julho de 2020.

Quadro 86.4 Características dos medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose.

Medicamento	Dose	Via	Eficácia na prevenção de fratura vertebral	Eficácia na prevenção de fratura não vertebral	Eficácia na prevenção de fratura de quadril
Alendronato	70 mg/semana	Oral	Sim	Sim	Sim
Risedronato	5 mg/dia 35 mg/semana	Oral	Sim	Sim	Sim

	150 mg/mês				
Ibandronato	150 mg/mês	Oral	Sim	Apenas em subgrupo com alto risco	Não
Ácido zoledrônico	5 mg/ano	Intravenosa	Sim	Sim	Sim
Estrógenos	Diversas formulações	Oral, transdérmica	Sim	Sim	Sim
Tibolona	1,25 a 2,5 mg/dia	Oral	Sim	Sim	Não
Raloxifeno	60 mg/dia	Oral	Sim	Não	Não
Calcitonina	200 UI/dia	Nasal	Sim	Não	Não
Denosumabe	60 mg semestral	Subcutânea	Sim	Sim	Sim
Teriparatida	20 µg/dia	Subcutânea	Sim	Sim	Não
Abaloparatida*	80 µg/dia	Subcutânea	Sim	Sim	Não
Romosozumabe*	210 mg/mês	Subcutânea	Sim	Sim	Não

*Não comercializado no Brasil até junho de 2020. Adaptado de Black e Rosen, 2016;[1] Eastell et al., 2019;[13] Radominski et al., 2017.[25]

Mecanismo de ação. Os BF são análogos do pirofosfato que se ligam à superfície das unidades ósseas de remodelação e são incorporados ativamente pelos osteoclastos durante a reabsorção óssea. Dentro dessas células, alteram a via metabólica de ATP (BF não aminados), além de inibirem a enzima farnesil-pirofosfato-sintase da via do ácido mevalônico (BF aminados), levando a inibição da função e recrutamento dessas células e a alterações no citoesqueleto, que acabam provocando sua apoptose.[27]

Variações na estrutura da cadeia lateral desses medicamentos afetam sua atividade farmacológica. A afinidade de ligação ao osso aumenta na seguinte ordem: risedronato, ibandronato, alendronato e ácido zoledrônico; enquanto a capacidade de inibição da enzima farnesil-pirofosfato-sintase aumenta na seguinte ordem: alendronato, ibandronato, risedronato e ácido zoledrônico.[27]

Eficácia. Estudos clínicos randomizados controlados em mulheres demonstraram que o alendronato é capaz de aumentar a densidade mineral óssea (DMO) e diminuir o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril,[28,29] efeitos também observados com o uso de risedronato.[30,31] Menores taxas de fraturas vertebrais foram observadas em um ensaio com ibandronato em comparação a placebo, mas não houve prevenção de fraturas não vertebrais ao longo de 3 anos. No entanto, a análise do subgrupo de mulheres de alto risco (escore T < –3,0) evidenciou redução significativa do risco de fraturas não vertebrais.[32] No estudo HORIZON, infusões anuais de 5 mg de ácido zoledrônico por 3 anos geraram reduções nos riscos de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril.[33]

Em homens, metanálise demonstrou redução do risco de fratura vertebral e não vertebral com o uso de BF.[34] Em ensaios clínicos randomizados, alendronato e risedronato aumentam a DMO e reduzem significativamente as fraturas vertebrais.[35,36]

Efeitos colaterais e contraindicações. Os eventos adversos mais comuns com o uso de BF orais estão relacionados com intolerância gastresofágica. Náuseas, pirose, desconforto subesternal e dor à deglutição podem ocorrer, mas são raros os casos de ulceração ou hemorragia.[37] BF de uso semanal, mensal ou aqueles administrados por via intravenosa devem ser considerados em casos de intolerância gastrintestinal.

Por inibirem a reabsorção óssea, os BF (em especial os administrados por via intravenosa) podem causar diminuição do cálcio sérico, em geral modesta e transitória. A hipocalcemia pode tornar-se mais grave em indivíduos com

hipoparatireoidismo ou naqueles com 25OHD baixa.[37]

A reação de fase aguda, caracterizada por febre baixa, mialgia, cefaleia, artralgias e dores ósseas, está associada sobretudo ao uso de BF intravenosos e ocorre mais frequentemente em pacientes não expostos previamente a BF e com 25OHD baixa.[37]

Fraturas atípicas de fêmur foram relatadas em indivíduos recebendo BF pela primeira vez em 2007. Tais fraturas ocorrem em região subtrocantérica ou diafisária com orientação transversa, são minimamente cominutivas e eventualmente bilaterais. Elas estão associadas a espessamento cortical, traumatismo mínimo e dor prodrômica. Sua patogênese exata não é completamente compreendida. Alguns estudos mostram associação com maiores doses e uso prolongado de BF, e com terapia concomitante com corticosteroides, inibidores da bomba de prótons ou outros agentes antirreabsortivos. Entretanto, a proteção contra fraturas osteoporóticas obtida com o tratamento com BF é muito mais expressiva que os raros casos de fraturas atípicas, o que sugere uma relação risco/benefício bastante favorável ao uso dessa classe de medicamentos.[38]

A osteonecrose de mandíbula (ONM), definida como exposição de osso necrótico na cavidade oral que não cicatriza em 8 semanas na ausência de radiação prévia, apresenta incidência muito baixa em pacientes com osteoporose tratados com BF. É mais comum em pacientes com câncer, que recebem doses cumulativas elevadas de BF intravenosos, e também está associada a procedimentos dentários invasivos, higiene oral precária, tabagismo, diabetes melito e ao uso concomitante de glicocorticoides ou quimioterapia. Em 2015, especialistas de diversas áreas se reuniram e publicaram um consenso internacional com informações sobre ONM. De acordo com esse documento, a interrupção do medicamento para a realização de procedimento dentário invasivo deve seguir o julgamento clínico: pacientes com necessidade de cirurgia extensa e/ou com múltiplos fatores de risco para ONM devem suspender o BF (ainda que existam poucas evidências de benefício), enquanto pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas não devem interromper o tratamento. Sempre que possível, o paciente deve realizar uma avaliação oral previamente ao início da terapia antirreabsortiva e, se for necessário algum procedimento dentário, o BF deve ser iniciado somente após a completa cicatrização dos tecidos moles.[39]

No estudo HORIZON, observou-se risco aumentado para fibrilação atrial com o uso de ácido zoledrônico,[33] porém esse achado não se confirmou em outros estudos com o mesmo fármaco. Inflamação de estruturas oculares foi descrita com o uso de BF, mas é uma ocorrência rara. Toxicidade renal pode ocorrer em virtude de administração intravenosa rápida, e o uso de BF não é recomendado para indivíduos com *clearance* de creatinina < 30 a 35 mℓ/min. Os BF orais também não devem ser prescritos para pacientes com doenças esofágicas clinicamente significativas ou em indivíduos que não conseguem permanecer em pé ou sentados. Em mulheres em idade fértil devem ser utilizados com cautela, visto que os efeitos sobre o feto são desconhecidos.[37]

Duração do tratamento. Os BF são incorporados à matriz óssea, e sua meia-vida biológica pode chegar a 10 anos. Portanto, seus efeitos esqueléticos podem perdurar após a descontinuação do tratamento. Além disso, seu uso prolongado está associado a efeitos colaterais graves, como fraturas atípicas de fêmur e ONM. Por tal motivo, deve-se considerar uma interrupção temporária do medicamento (*drug holiday*) em pacientes sem alto risco para fraturas em uso de BF oral por mais de 5 anos ou de BF intravenoso por mais de 3 anos (Figura 86.1). O tempo de duração da pausa não está definido – em geral varia entre 1 e 5 anos. Parâmetros como perda de DMO, elevação dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea ou o surgimento de novas fraturas podem ser utilizados como critérios para reiniciar o uso da medicação.

Terapia hormonal da menopausa e tibolona

A terapia estrogênica em mulheres menopausadas está disponível em diversas formulações (associadas ou não a progestógenos) e mostrou-se eficaz no aumento de DMO e na diminuição do risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril (ver Quadros 86.3 e 86.4).[41] Seu uso é limitado pelos potenciais efeitos colaterais, como aumento do risco de câncer de mama, de eventos tromboembólicos e de doença cardiovascular. Assim, a prescrição deve ser restrita a pacientes com sintomas climatéricos, antes dos 60 anos de idade e com menos de 10 anos de menopausa. Contraindicações incluem diagnóstico ou suspeita de neoplasia de mama ou de neoplasia estrogênio-dependente, sangramento genital anormal, antecedente de distúrbios tromboembólicos, doença hepática grave e porfiria.

O uso de tibolona determina redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais (ver Quadro 86.4). Entretanto, esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres com mais de 60 anos de idade ou com mais de 10 anos de menopausa, com alto risco para trombose venosa profunda ou outras doenças cardiovasculares.[42]

Moduladores seletivos do receptor de estrógeno

Estes compostos, comumente denominados SERM (abreviação do inglês *selective estrogen receptor modulators*), não apresentam a estrutura esteroide, mas interagem com receptores de estrogênio como agonistas ou antagonistas, dependendo do tecido-alvo e do fármaco.

O raloxifeno apresenta efeitos agonistas sobre o tecido ósseo, ao passo que seus efeitos são de antagonismo aos estrógenos em mama, sem estímulo do endométrio. Representa atualmente o único SERM com indicações para prevenção e tratamento da osteoporose no Brasil. Estudos demonstraram ganho de massa óssea e significativo efeito protetor contra fraturas em coluna lombar; entretanto, não foram observadas reduções dos riscos de fraturas não vertebrais e de quadril (ver Quadros 86.3 e 86.4).[43] Observou-se, ainda, redução da incidência de neoplasia de mama. Eventos adversos incluem doenças tromboembólicas, cãibras e piora de sintomas climatéricos, como fogachos e sudorese noturna.

Assim como o raloxifeno, o bazedoxifeno leva à diminuição do risco de fraturas vertebrais, sem efeito em fraturas não vertebrais e de quadril.[44] No Brasil, este fármaco foi aprovado (ainda não comercializado até junho de 2020) somente em combinação com estrógenos conjugados. Contudo, estudos com essa associação não evidenciaram redução no risco de fraturas.

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio produzido nos humanos pelas células C da tireoide. A calcitonina de salmão, mais potente que a humana, pode ser utilizada no tratamento da osteoporose e existe nas formas injetável (subcutânea ou intramuscular) e de aspersão nasal (ver Quadro 86.4). O uso continuado favorece o aparecimento da taquifilaxia; assim, devem ser realizados esquemas intermitentes. Observa-se efeito protetor sobre fraturas vertebrais com o uso de calcitonina nasal, porém, não há alteração na incidência de fraturas não vertebrais ou de quadril.[45] Não existem dados que comprovem a eficácia antifratura da formulação injetável. A calcitonina tem efeito analgésico, o que alivia a dor relacionada com fraturas, mas é preferível tratar a osteoporose com agentes mais potentes e lidar com a dor separadamente. Náuseas, reações inflamatórias no local da aplicação e sintomas vasomotores são efeitos colaterais observados com a calcitonina injetável. A calcitonina nasal pode causar irritação da mucosa nasal e seu uso prolongado está associado a aumento do risco de neoplasias, como de próstata e fígado.[46]

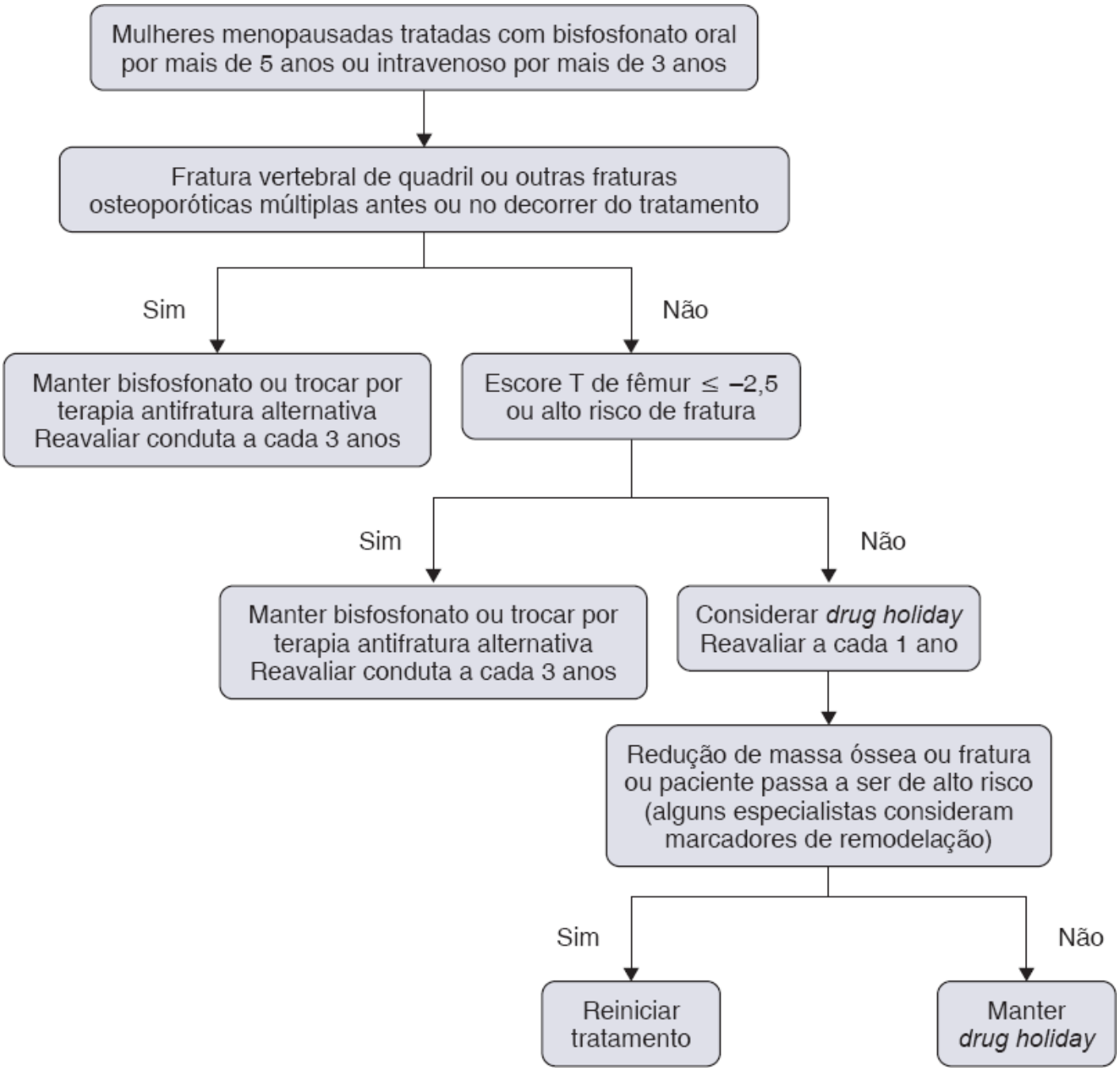


Figura 86.1 Sugestão de algoritmo com recomendações sobre o uso prolongado de bisfosfonatos. (Adaptada de Eastell et al., 2019;[13] Radominski et al., 2017;[25] Adler et al., 2016;[37] Silva et al., 2011.)[40]

Denosumabe

Denosumabe (Prolia®) é um anticorpo monoclonal humano contra o ligante do receptor nuclear fator kappa B (RANKL), com efeito antirreabsortivo.

Mecanismo de ação. Denosumabe impede a ligação do RANKL ao respectivo receptor (RANK) nos osteoclastos. Como consequência, ocorre menor diferenciação de células precursoras em osteoclastos maduros e redução de formação, função e sobrevida dos osteoclastos ativados, diminuindo a reabsorção óssea. Deve ser aplicado na dose 60 mg por injeção subcutânea, a cada 6 meses (ver Quadro 86.4).

Eficácia. As melhores evidências de eficácia são provenientes de estudos com mulheres pós-menopausa. Seu estudo pivotal – *Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months* (FREEDOM) – randomizou 7.868 mulheres pós-menopausa entre 60 e 90 anos com osteoporose densitométrica. Após 3 anos, denosumabe, em comparação ao placebo, acarretou aumento de DMO em coluna e fêmur, redução de marcadores de remodelação óssea, além de redução de fraturas vertebrais, de quadril e não vertebrais.[47] Na extensão de 10 anos, esse estudo aberto com menos pacientes mostrou aumento persistente de DMO de 21,7% na coluna e de 9,2% no fêmur, bem como manutenção da proteção contra fraturas vertebrais e não vertebrais.[48]

Em homens, há poucos estudos não relacionados com terapia de privação androgênica. Em um estudo, 242 homens com idade média de 65 anos e escore T médio no colo femoral de –1,9 foram randomizados para denosumabe ou placebo.[49] Após 12 meses, denosumabe acarretou aumento de DMO em todos os sítios, além da redução dos marcadores de remodelação óssea, e foi bem tolerado. Esses pacientes foram seguidos por mais 12 meses em fase aberta, sendo que os pacientes do braço denosumabe continuaram a receber o medicamento, totalizando 24 meses de tratamento (grupo longo termo), e o braço placebo no estudo inicial passou a receber denosumabe nesta extensão (grupo *crossover*), totalizando 12 meses de tratamento.[50] A DMO continuou a aumentar no grupo longo termo e o grupo *crossover* apresentou elevação de DMO semelhante ao ganho do primeiro ano do grupo longo termo, bem como redução dos marcadores de remodelação óssea.

Indicação. Em virtude da falta de evidências científicas comparativas para a melhor abordagem terapêutica na osteoporose, o tratamento deve ser individualizado, ponderando riscos e benefícios. Nesse sentido, o denosumabe não é considerado terapia inicial para a maioria das mulheres na pós-menopausa e homens (com exceção dos candidatos à terapia de privação androgênica), e não deve ser utilizado em mulheres na pré-menopausa, para prevenção de osteoporose ou em crianças. Denosumabe está indicado em alguns pacientes de alto risco como, por exemplo, aqueles com dificuldade de deglutição ou intolerantes ou não responsivos a outros medicamentos (especialmente BF) ou que tenham declínio importante da função renal (taxa de filtração glomerular < 30 mℓ/min).

Estratégia para interrupção do tratamento. A interrupção do tratamento determina grande aumento na reabsorção, com rápida perda de massa óssea, demonstrando que não há efeito residual após a suspensão do fármaco.[1,14,25] Surpreendentemente, foi demonstrado que, na interrupção do tratamento a longo prazo com denosumabe, esse efeito rebote pode levar ao surgimento de múltiplas fraturas vertebrais.[51] Nesse sentido, os pacientes em uso de denosumabe *não* são candidatos ao chamado *drug holiday*. Tal complicação pode ser minimizada pela terapia preventiva com BF, mas, até o momento, nenhuma conduta padrão foi estabelecida ou apresentou eficácia para impedir completamente esse fenômeno de reabsorção elevada e perda óssea. Quando BF orais são utilizados, recomenda-se que sejam iniciados 3 meses após a última dose do denosumabe. Quando se opta pelo uso do ácido zoledrônico, ainda não há consenso sobre o melhor momento de início. Teoricamente, imagina-se que a infusão tenha melhores resultados quando o efeito do denosumabe cessa, para que o BF seja incorporado mais eficazmente à matriz óssea. Isso geralmente acontece 6 a 8 meses após a última dose de denosumabe. O uso seriado dos marcadores de reabsorção, como o telopeptídeo C-terminal (CTX), pode auxiliar a determinar este momento. Em uma série de seis casos que receberam denosumabe por 7 anos, a administração de ácido zoledrônico imediatamente após a última dose de denosumabe foi insuficiente para preservar o ganho de DMO.[52]

Efeitos colaterais. Infecções de pele (celulite), dermatite, erupção cutânea e eczema podem ocorrer. A exemplo dos BF, raros casos de fraturas atípicas de fêmur e ONM foram relatados com o denosumabe. Entretanto, ao contrário dos BF, esse medicamento pode ser utilizado em pacientes com função renal comprometida, pois não é eliminado pelos rins.[13,25]Por ser um antirreabsortivo muito potente, existe o risco de hipocalcemia, especialmente em pacientes com deficiência de vitamina D e/ou cálcio.

■ *Estimuladores da formação óssea*

Teriparatida

A presença de paratormônio (PTH) em níveis persistentemente elevados promove a reabsorção óssea, enquanto a administração intermitente de baixas doses do hormônio estimula a proliferação e a atividade dos osteoblastos com efeitos anabólicos sobre o esqueleto.[53]

A teriparatida, produzida por meio da técnica de DNA recombinante, possui os 34 aminoácidos iniciais da molécula de PTH, essenciais para as ações ósseas do hormônio. Aplicada por via subcutânea, é rapidamente metabolizada e eliminada pelo fígado e pelos rins, não sendo mais detectada após 3 horas de sua administração. Portanto, a aplicação diária gera picos e vales da medicação no organismo, levando ao aumento da formação óssea.[53]

Eficácia. A dose recomendada é de 20 µg/dia, por via subcutânea, durante um período máximo de 24 meses (ver Quadro 86.4). Em um estudo com duração de 21 meses envolvendo mulheres com baixa DMO e fraturas vertebrais prévias, houve redução importante no risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.[53] A exemplo do observado com agentes antirreabsortivos, os incrementos na DMO explicam apenas parcialmente a eficácia da teriparatida na prevenção de fraturas. Dados não demonstraram ação do fármaco na prevenção de fraturas de quadril.[13,25]

Em homens, o maior ensaio clínico randomizou 437 homens com osteoporose para receber teriparatida 20 ou 40 µg/dia ou placebo. Após 11 meses de tratamento, teriparatida acarretou aumento de DMO na coluna e colo femoral em comparação ao placebo. A análise de fraturas ficou limitada, tendo em vista o curto período de tratamento.[54] Esse estudo foi interrompido na época devido à ocorrência de osteossarcoma em ratos.

Indicação. Teriparatida está indicada em mulheres na pós-menopausa e homens com osteoporose mais grave (escore T ≤ –3,5) sem fratura, ou osteoporose (escore T ≤ –2,5) e pelo menos uma fratura de fragilidade, pacientes que não toleram ou que tenham contraindicações aos BF ou em casos de falência terapêutica.[13,14,25]

Duração do tratamento. A duração máxima do tratamento é limitada a 24 meses por causa do risco potencial de osteossarcoma. Há evidências de desenvolvimento dessa neoplasia em ratos expostos a altas doses de teriparatida.[55] Entretanto, um único caso de osteossarcoma foi descrito entre humanos que fizeram uso do fármaco[56] – frequência que está de acordo com as expectativas epidemiológicas de prevalência de osteossarcoma na população geral.

Quando o uso de teriparatida é interrompido, a densidade mineral óssea diminui rapidamente. É recomendado que, logo após a suspensão da teriparatida, seja introduzido um medicamento antirreabsortivo para manter a massa óssea adquirida com esse agente anabólico.[57]

Muitos pacientes candidatos ao tratamento com teriparatida já receberam terapia com outros agentes antirreabsortivos, como BF e denosumabe. Quanto maior a potência do medicamento usado para inibir a reabsorção óssea, maior o atraso na resposta à teriparatida.[58,59] Entretanto, não é recomendado atrasar o início da teriparatida após a suspensão do antirreabsortivo com o intuito de "desbloquear o osso", em virtude do grande risco que todos os pacientes com osteoporose grave apresentam na ausência de tratamento durante qualquer período.

Efeitos colaterais e contraindicações. Hipercalcemia, geralmente leve e transitória, e hipercalciúria podem ocorrer em 3% dos casos. Esses parâmetros laboratoriais devem ser monitorados, e o paciente deve manter níveis adequados de vitamina D. Outros eventos incluem náuseas, cãibras, hipotensão postural e hiperuricemia.[53]

A teriparatida é contraindicada em situações de risco aumentado para osteossarcoma, como doença de Paget, história de irradiação envolvendo o esqueleto e elevação inexplicável da fosfatase alcalina de origem óssea. O fármaco também não deve ser administrado a pacientes com hipercalcemia, doenças esqueléticas malignas (incluindo metástases), gestantes e lactantes, bem como crianças e adolescentes.[43,44] Pacientes com disfunção hepática ou insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular [TFG] de 30 a 79 mℓ/min/1,73 m^2) podem usar a teriparatida sem necessidade de correção da dose, desde que o PTH não esteja elevado.[60]

Ranelato de estrôncio (fármaco descontinuado)

Em 2014, a European Medicines Agency recomendou restrições a este medicamento devido ao aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e outros efeitos colaterais graves, tais como reações cutâneas graves e tromboembolismo.[61] A comercialização do medicamento foi descontinuada em fevereiro de 2017.

Terapia combinada

Enquanto a teriparatida aumenta mais a DMO de coluna lombar e o ácido zoledrônico aumenta mais a DMO de quadril, um estudo mostrou que a terapia combinada desses medicamentos proporciona incrementos de massa óssea mais expressivos quando ambos os locais são considerados.[62] Estudos com a associação de alendronato e PTH em mulheres menopausadas, no entanto, não mostraram benefícios no aumento da DMO em relação ao PTH em monoterapia.[59]

A combinação de raloxifeno com teriparatida associou-se a incremento mais expressivo da massa óssea do quadril quando comparado com teriparatida isolada, enquanto a DMO na coluna aumentou de forma semelhante entre os grupos.[63]

A combinação de denosumabe e teriparatida gerou efeitos na DMO superiores a qualquer um dos fármacos isoladamente, e foi observada melhora dos parâmetros de microarquitetura óssea.[64,65]

Embora esses e outros trabalhos tenham evidenciado algum benefício com o uso concomitante de dois ou mais fármacos, nenhum deles foi desenhado para avaliar o efeito sobre o risco de fraturas. A terapia combinada aumenta substancialmente os custos e os riscos potenciais de efeitos colaterais. Enquanto o efeito dessa forma de tratamento sobre o risco de fraturas não for claramente determinado, a terapia combinada não está indicada para o tratamento e a prevenção da osteoporose.

Novas perspectivas terapêuticas

Dois novos fármacos de ação anabólica (abaloparatida e o romosozumabe) desenvolvidos para prevenção das fraturas já foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e são comercializados em alguns países. Entretanto, até o momento que este capítulo foi escrito, ainda não estavam disponíveis no Brasil e na Europa. A principal indicação desses agentes são mulheres com osteoporose pós-menopausa e risco muito alto de fraturas, tais como aqueles com osteoporose grave (escore T< –2,5 e fraturas) ou múltiplas fraturas vertebrais, visando à redução no risco de fraturas vertebrais, de quadril e não vertebrais.[66,67]

Abaloparatida e romosozumabe foram aprovados pela FDA para serem administrados por um tempo máximo de 24 e 12 meses, respectivamente. Findos esses períodos, as pacientes devem receber medicação antirreabsortiva (de preferência, BF ou denosumabe), com o intuito de manter os ganhos na DMO.[66,67]

Abaloparatida

Abaloparatida é um análogo sintético da proteína relacionada com PTH (PTHrP), no qual alguns aminoácidos foram substituídos, resultando em maximização do efeito anabólico e limitação do estímulo de reabsorção óssea. Ele compartilha homologia de 76% com o $PTHrP_{1-34}$ e de 41% com o PTH_{1-34} (teriparatida).[67]

Eficácia. O estudo *Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints* (ACTIVE) randomizou pacientes para abaloparatida ou placebo e manteve um grupo aberto de teriparatida por 18 meses. Foram incluídas no estudo mulheres na pós-menopausa com mais de 65 anos de idade e escore T entre –2,0 e –5,0 e fratura prévia ou mulheres com escore T entre –3,0 e –5,0 sem fratura prévia. Houve aumento de DMO no grupo abaloparatida e redução de fraturas vertebrais e não vertebrais, em comparação ao placebo. Desfecho de segurança analisado foi hipercalcemia, que foi menor no grupo abaloparatida em comparação ao grupo teriparatida.[68] Algumas preocupações com a baloparatida são a eficácia na redução de fraturas não vertebrais e o aumento de frequência cardíaca e palpitações.[69]

Romosozumabe

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia os efeitos da esclerostina. Esta proteína, produzida pelos osteócitos e osteoblastos, inibe a formação óssea. Dessa maneira, o bloqueio pelo romosozumabe aumenta a formação óssea, além de inibir a reabsorção óssea.[67,70]

Eficácia. Estudos fase II demonstraram aumento de DMO em todos os sítios analisados (coluna, colo e fêmur total).[67,70,71] A segurança e a eficácia foram demonstradas em dois ensaios clínicos envolvendo mais de 11.000 pacientes. No primeiro estudo, com 7.180 mulheres na pós-menopausa com osteoporose densitométrica, após 1 ano de uso do medicamento, houve redução de novas fraturas vertebrais em 73%, em comparação ao placebo. No segundo ano, todas as pacientes receberam denosumabe, tanto no braço romosozumabe quanto no placebo, e foi encontrada menor incidência de fraturas vertebrais radiográficas no grupo que utilizou romosozumabe no primeiro ano. Não houve redução de fraturas não vertebrais.[72] Em outro ensaio clínico, 4.093 mulheres na pós-menopausa com osteoporose densitométrica e fratura de fragilidade prévia foram randomizadas para um grupo que utilizou romosozumabe e outro grupo que recebeu alendronato, por 12 meses.[73] No segundo ano do estudo, todas as pacientes receberam alendronato. Após 24 meses, houve redução de 48% de fraturas vertebrais radiográficas no grupo que utilizou romosozumabe no primeiro ano, além de menos fraturas clínicas, não vertebrais e de quadril.[73]

Indicação. Os candidatos ao tratamento com romosozumabe são pacientes com osteoporose grave, caracterizada por múltiplas fraturas de fragilidade ou com risco iminente de fraturas, pacientes que não toleram outros medicamentos ou em casos de falência terapêutica (histórico de fratura e perda de massa óssea, apesar da adequada adesão terapêutica).[67,68]

Duração do tratamento. Uma dose do medicamento (210 mg) consiste em duas injeções de 105 mg cada, uma imediatamente seguida da outra, mensalmente. Após 12 doses, há estabilização do ganho de massa óssea; por isso o uso do medicamento é limitado a 12 meses.[68,72,73]

Efeitos colaterais e contraindicações. Efeitos colaterais comuns incluem dores articulares, cefaleia e reação no local da aplicação. Casos de fraturas atípicas e ONM foram descritos em um ensaio clínico.[70,72] No estudo comparado com alendronato, o grupo que recebeu romosozumabe teve mais mortes por eventos cardiovascular, IAM e acidente vascular cerebral (AVC),[73] mas isso não foi observado no estudo contra placebo. Por esse motivo, o medicamento está contraindicado para pacientes que apresentaram IAM ou AVC no último ano.[72]

Com o objetivo de orientar a conduta terapêutica em mulheres com osteoporose pós-menopausa, a Endocrine Society e a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) publicaram, em 2020, suas diretrizes sobre o tema.[66,74] Na Figura 86.2 consta o algoritmo sugerido pela AACE.[74]

Resumo

A osteoporose é a doença osteometabólica mais comum, sendo, muitas vezes, subdiagnosticada e subtratada. Em sua etiologia, vários fatores podem estar envolvidos, mas a causa mais comum é osteoporose pós-menopausa, resultante do aumento da taxa de remodelação óssea, relacionada com deficiência estrogênica. A osteoporose pós-menopausa é um problema de saúde mundial, considerando o grande número de mulheres acometidas, a prevalência crescente (em função do envelhecimento da população) e os custos do tratamento. Ademais, ela implica significativa morbimortalidade, bem como redução da qualidade de vida, em função das fraturas vertebrais e, sobretudo, das fraturas de quadril. O objetivo do tratamento da osteoporose é, portanto, a prevenção de fraturas. O tratamento não farmacológico envolve uma dieta saudável, prevenção de quedas e programas de exercícios físicos. O tratamento farmacológico inclui cálcio, vitamina D e medicamentos ativos no tecido ósseo, tais como os antirreabsortivos (estrogênio, SERM, bisfosfonatos e denosumabe) ou estimuladores da formação óssea (teriparatida, abaloparatida e romosozumabe).

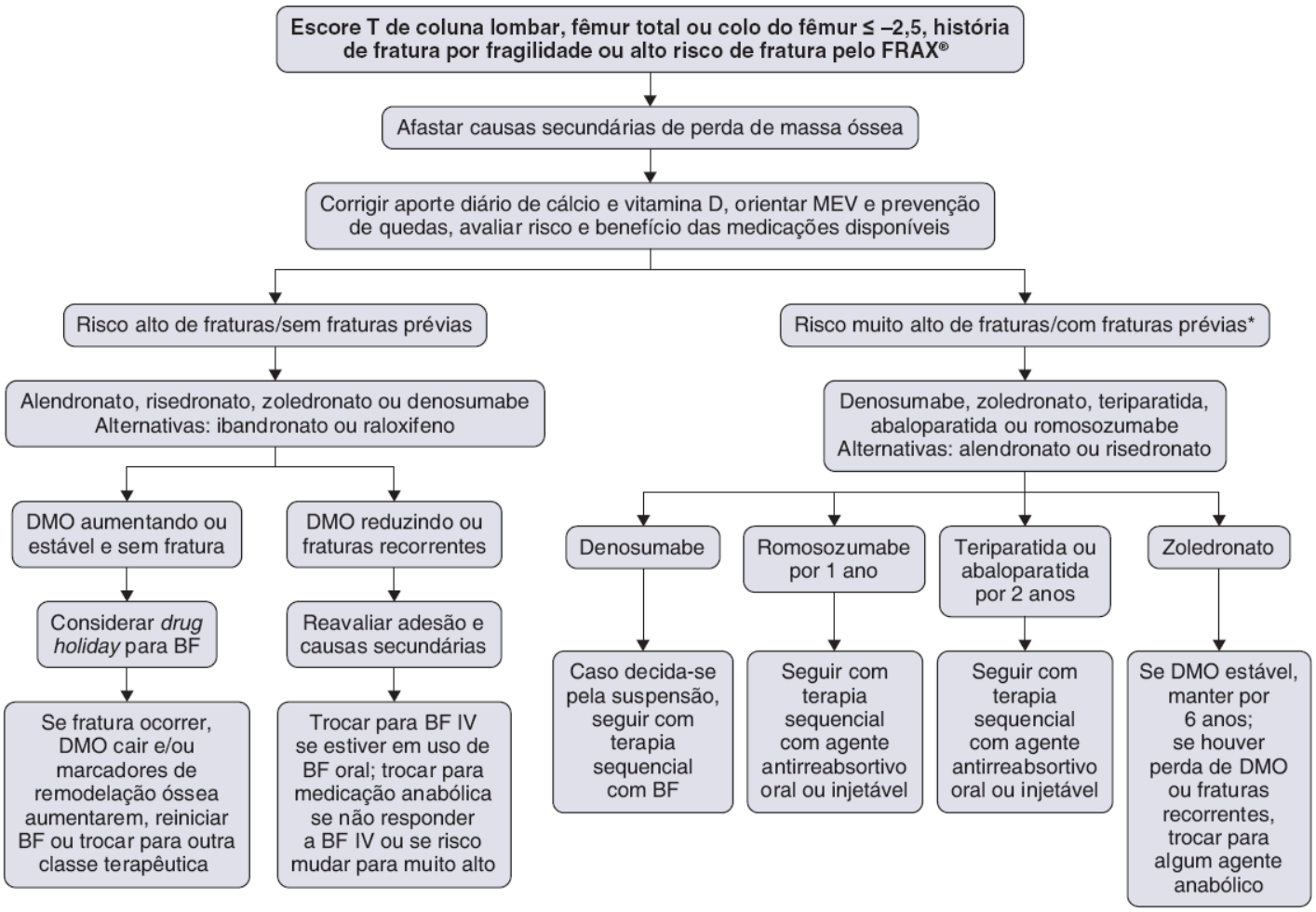


Figura 86.2 Algoritmo com recomendações para o tratamento da osteoporose pós-menopausa sugerido pela American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). *Pacientes com muito alto risco de fraturas são definidos pela diretriz da AACE como aqueles com pelo menos uma das seguintes características: fratura recente (nos últimos 12 meses); fraturas durante o tratamento com medicação aprovada para osteoporose; fraturas múltiplas; fraturas durante o uso crônico de glicocorticoides; escore T muito baixo (< –3,0); alto risco de quedas. FRAX®: *Fracture Risk Assessment Tool*; MEV: mudança de estilo de vida; DMO: densidade mineral óssea; BF: bisfosfonatos; IV: intravenoso. (Adaptada de Camacho et al., 2020.)[74]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 374:254-62.
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006; 17:1726-33.

3. Center JR, Nguyen TV, Schneider D et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet. 1999; 353:878-82.
4. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med. 1997; 103:12S-9.
5. Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. Bone. 1992; 13(Suppl 2):S27-31.
6. Freedman KB, Kaplan FS, Bilker WB et al. Treatment of osteoporosis: are physicians missing an opportunity? J Bone Joint Surg Am. 2000; 82-A:1063-70.
7. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. Med J Aust. 2004; 180(5 Suppl):S18-22.
8. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1802-22.
9. Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E et al. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. Arch Intern Med. 2003; 163:2165-72.
10. Moreira LD, Oliveira ML, Lirani-Galvão AP et al. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:514-22.
11. Troy KL, Mancuso ME, Butler TA et al. Exercise early and often: effects of physical activity and exercise on Women's Bone Health. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15 pii: E878.
12. LaMonte MJ, Wactawski-Wende J, Larson JC et al. Association of physical activity and fracture risk among postmenopausal women. JAMA Netw Open. 2019; 2:e1914084.
13. Eastell R, Rosen CJ, Black DM et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104: 1-28.
14. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet 2019; 393:364-76.
15. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:53-8.
16. International Osteoporosis Foundation. Invest in your bones. Bone Appétit − the role of food and nutrition in building and maintaining strong bones. 2006. Disponível em: www.iofbonehealth.org/publications/bone-appetit.html.
17. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ. 2010; 341:c3691.
18. Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. Am J Cardiovasc Drugs. 2012; 12:105-16.
19. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L et al. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. Ann Nutr Metab. 2009; 54:291-300.
20. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. J Bras Patol Med Lab. 2017; 53:377-81.
21. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58:411-33.
22. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303:1815-22.
23. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2016; 176:175-83.
24. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al.; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25:2359-81.
25. Radominski SC, Bernardo W, de Paula AP et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Reumatol. 2017; 57(suppl.2):s452-66.
26. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1555-65.
27. McClung MR, Balske A, Burgio DE et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. Osteoporos Int. 2013; 24:301-10.
28. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al.; Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet. 1996; 348:1535-41.
29. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al.; Fosamax International Trial Study Group. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Osteoporos Int. 1999; 9:461-8.
30. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. (Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA. 1999; 282:1344-52.
31. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. (Hip Intervention Program Study Group). Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med. 2001; 344:333-40.
32. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004; 19:1241-9.
33. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. (HORIZON Pivotal Fracture Trial). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 356:1809-22.
34. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis treatment efficacy for men: A systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2017; 65:490-5.

35. Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. Rheumatol Int. 2004; 24:110-3.
36. Ringe JD, Farahmand P, Faber H et al. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. Rheumatol Int. 2009; 29:311.
37. Adler RA, Fuleihan GEH, Bauer DC et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016; 31:16-35.
38. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014; 29:1-23.
39. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al. International task force on osteonecrosis of the jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015; 30: 3-23.
40. Silva AG, Vieira JG, Kunii IS et al. The effects of discontinuing long term alendronate therapy in a clinical practice setting. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55:272-8.
41. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA. 2003; 290:1729-38.
42. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:1623-30.
43. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al.; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA. 1999; 282:637-45. [Erratum, JAMA. 1999; 282:2124.]
44. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5 year, randomized, placebo-controlled study. Osteoporos Int. 2012; 23:351-63.
45. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. (PROOF Study Group). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures study. Am J Med. 2000; 109:267-76.
46. Sun LM, Lin MC, Muo CH et al. Calcitonin nasal spray and increased cancer risk: a population-based nested case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:4259-64.
47. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361:756-65.
48. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5:513-23.
49. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3161-9.
50. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1335-42.
51. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. Osteoporos Int. 2016; 27:1917-21.
52. Reid IR, Horne AM, Mihov B et al. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. Calcif Tissue Int. 2017; 101:371.
53. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001; 344:1434-41.
54. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003; 18:9-17.
55. Vahle JL, Sato M, Long GG et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. Toxicol Pathol. 2002; 30:312-21.
56. Harper KD, Krege JH, Marcus R et al. Osteossarcoma and teriparatide? J Bone Miner Res. 2007; 22:334.
57. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE et al. (PaTH Study Investigators). One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med. 2005; 353:555-65.
58. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2003; 349:1207-15.
59. Ettinger B, San Martin J, Crans G et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res. 2004; 19:745-51.
60. Lima GA, Paranhos Neto F de P et al. Osteoporosis management in patient with renal function impairment. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:530-9.
61. European Medicines Agency. Protelos and Osseor. Disponível em: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Protelos_and_Osseor/human_referral_prac_000025.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
62. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. J BoneMiner Res. 2011; 26:503-11.
63. Deal C, Omizo M, Schwartz EN et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. J Bone Miner Res. 2005; 20:1905-11.
64. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1694-700.
65. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. J Bone Miner Res. 2015; 30:39-45.

66. Shoback D, Rosen CJ, Dennis M et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105 pii: dgaa048.
67. Canalis E. Novel anabolic treatments for osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2018; 178: R33-R44.
68. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ et al.; ACTIVE Study Investigators. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial. JAMA. 2016; 316:722-33.
69. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019; 393:364-76.
70. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2014; 370:412-20.
71. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA et al. Effects of Romosozumab compared with teriparatide on bone density and mass at the spine and hip in postmenopausal women with low bone mass. J Bone Miner Res. 2017; 32:181-7.
72. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 375:1532-43.
73. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017; 377:1417-27.
74. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. Endocr Pract. 2020; 26:1-46.

87

Osteoporose Induzida por Glicocorticoides | Prevenção e Tratamento

Victória Z. Cochenski Borba • Letícia Marinho Del Corso • Carolina Aguiar Moreira

INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides (GC) são medicamentos muito utilizados na prática clínica para uma grande variedade de doenças, principalmente pelo seu potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor. Estima-se que 1% da população adulta e 3% da população com idade superior a 50 anos de idade usem GC, sendo esse percentual ainda maior (5,2%) entre os indivíduos acima de 80 anos de idade.[1,2]

A osteoporose induzida por glicocorticoides (OIG) é a forma mais comum de osteoporose secundária. A exposição aos GC resulta em perda óssea e deterioração da microarquitetura do esqueleto, levando a um risco aumentado de fraturas.[3-5] O risco de fraturas aumenta com a idade, a dose e o tempo de uso dos GC. Além disso, em muitas situações, as doenças de base também apresentam efeito negativo no esqueleto. Paradoxalmente, em algumas situações, como em algumas doenças inflamatórias sistêmicas, os GC podem ter um efeito "poupador ósseo", especialmente se não forem usados em doses muito elevadas, devido ao seu efeito anti-inflamatório e ao controle da doença de base.[6,7]

Recomendações para prevenção e tratamento da OIG foram estabelecidas por especialistas representantes de organizações científicas e publicadas com o objetivo de sintetizar as evidências sobre o manejo da doença.

Neste capítulo, apresentaremos as recomendações mais recentes da American College of Rheumatology (ACR) para prevenção e tratamento da OIG.[1,8]

FISIOLOGIA DA REMODELAÇÃO ÓSSEA

A qualidade e a massa óssea são mantidas por um processo fisiológico contínuo de remodelação, por meio do qual o esqueleto se adapta às alterações funcionais, mecânicas e às demandas metabólicas. As células envolvidas nesse processo de remodelação óssea são os osteócitos, os osteoblastos e os osteoclastos.[9] Os osteoblastos são derivados de células mesenquimais e produzem a matriz óssea colagenosa, onde ocorrerá a mineralização óssea, além da produção de outras proteínas, como a osteocalcina, importante na composição do osteoide. Os osteócitos são osteoblastos maduros e diferenciados com função sensorial, que identificam as lesões no tecido ósseo, os *microcrackers*, e que, por meio de seus dendritos, são responsáveis pela reparação do tecido lesado. Já os osteoclastos são células de origem hematopoética que têm como função a reabsorção óssea. Várias citocinas estão envolvidas no processo de osteoclastogênese e na reabsorção óssea – entre elas, o ligante do receptor nuclear fator kappa B (RANKL), ao qual a osteoprotegerina (OPG) se liga, inibindo a ação do RANKL. Tanto a OPG como o RANKL são produzidos pelos osteoblastos, o que corrobora a comunicação existente entre as células e a função de "regente" que o osteoblasto apresenta nesse processo cíclico de remodelação óssea. Os estrogênios estimulam a produ-ção de OPG, enquanto os GC e o paratormônio (PTH) a inibem.[10]

AÇÃO MOLECULAR DOS GLICOCORTICOIDES

Os GC exercem suas ações biológicas principalmente via mecanismos genômicos usando o receptor de glicocorticoides (RGC). Existem duas isoformas do receptor do GC, a e b, sendo a isoforma a mais abundantemente expressa. O RGCa

modifica a expressão gênica por meio de múltiplos mecanismos, entre eles a "transativação", sugerida como responsável pelos efeitos adversos dos GC, e a "transrepressão", que inibe os mediadores inflamatórios, dando aos GC o efeito anti-inflamatório.[11-13]

As células do sistema esquelético – osteoblastos, osteoclastos e osteócitos – expressam os RGC, assim como as enzimas modificadoras de GC, responsáveis por determinar a suscetibilidade aos efeitos glicocorticoides.[8,12,13]

EFEITOS DOS GLICOCORTICOIDES NO TECIDO ÓSSEO

Muitos são os efeitos diretos e indiretos dos GC sobre o esqueleto e o metabolismo ósseo (Quadro 87.1 e Figuras 87.1 e 87.2). Os GC interferem na diferenciação dos osteoblastos atuando na medula óssea, estimulando uma maior formação de células da linhagem adipocitária em relação às células de linhagem osteoblástica.[11] Os GC também reduzem a função dos osteoblastos e aumentam a apoptose dessas células.[12,13] Esses efeitos resultam em uma redução significativa da formação óssea e também da capacidade do tecido em reagir frente às microlesões ou *microcrackers*, em virtude da perda dos osteócitos, e piora da circulação canalicular, o que tem sido relacionado com diminuição da resistência e aumento da fragilidade óssea. A redução da percepção de força mecânica aplicada sobre o osso leva à secreção aumentada de esclerostina pelos osteócitos, o que cursa com efeito inibitório sobre a formação óssea.

Os GC aumentam a sobrevida dos osteoclastos por meio de uma ação estimuladora sobre o RANKL e supressora sobre a OPG.[14] Embora isso leve a um aumento da reabsorção óssea, o principal mecanismo do efeito deletério dos GC no tecido ósseo é a diminuição da formação óssea.

Adicionalmente, os GC induzem efeitos indiretos sobre o metabolismo ósseo, como a inibição da reabsorção de cálcio no trato gastrintestinal e a inibição da reabsorção de cálcio no túbulo renal. Ambos os efeitos podem levar à redução do cálcio sérico e aumento compensatório do PTH, levando a um estado de hiperparatireoidismo secundário. Uma ação dos GC influenciando a mineralização óssea por um mecanismo de transrepressão da osteocalcina e do colágeno I tem sido relatada.[15] Os GC também influenciam primariamente os fatores de crescimento similares à insulina (IGF), apresentando uma ação supressora sobre a transcrição gênica do IGF-1, o qual contribui para a diminuição da formação óssea.[3,16] Os GC levam a aumento de proteólise e redução da miogênese, provocando perda de massa e força musculares. Adicionalmente, os GC podem ter um efeito supressivo sobre a função gonadal em homens e mulheres, o que leva a um impacto negativo na massa óssea.[3]

Quadro 87.1 Principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na osteoporose induzida por glicocorticoides.

Osteoblastos

- Redução da osteoblastogênese
- Aumento da apoptose
- Alteração na função dos osteoblastos – formação óssea
- Aumento de DKK1, levando à redução da expressão de osteoprotegerina pelos osteoblastos e a impacto negativo na formação óssea
- Ação sobre genes relacionados com a via de sinalização Wingless (WNT): em doses altas, inibe a via de sinalização WNT intracelular, resultando em supressão da diferenciação dos osteoblastos

Osteoclastos

- Aumento da expressão de RANKL e maior ativação dos osteoclastos
- Aumento da osteoclastogênese e da sobrevida dos osteoclastos, com aumento da reabsorção óssea
- Supressão de osteoprotegerina

Osteócitos

- Aumento da apoptose dos osteócitos

Adaptado Buckley et al., 2017.[8]

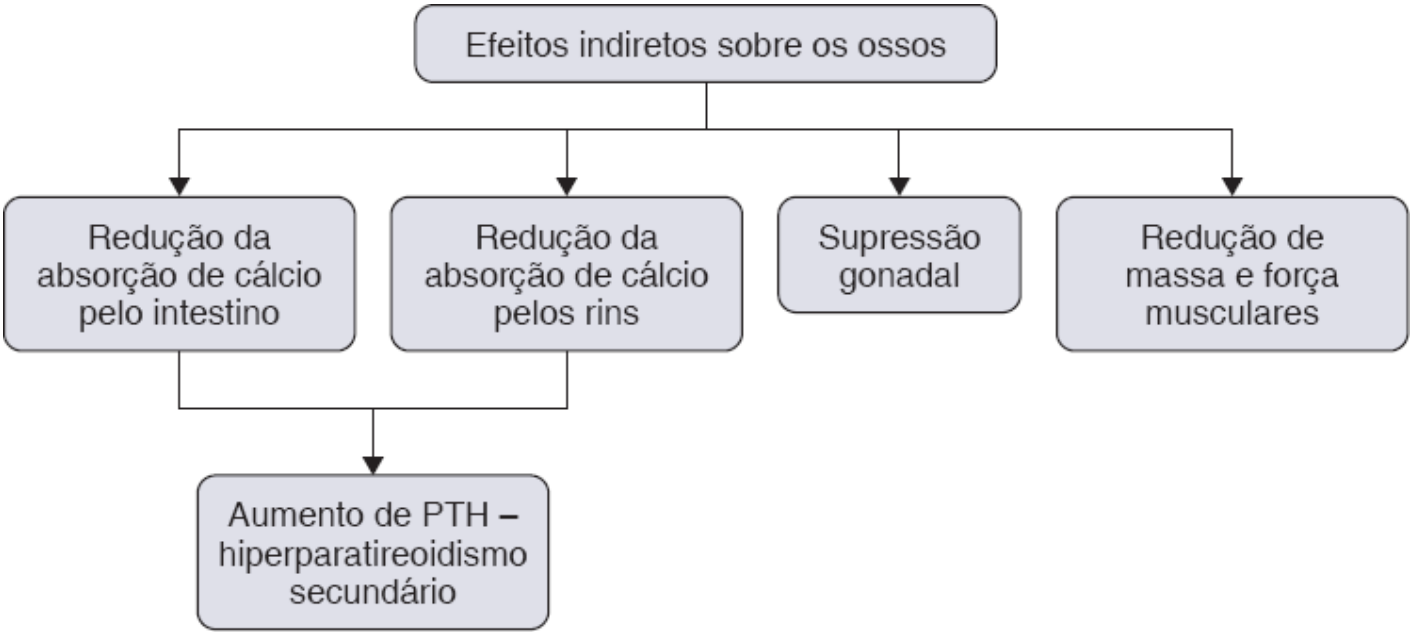


Figura 87.1 Mecanismos indiretos de ação dos glicocorticoides sobre os ossos.

EPIDEMIOLOGIA

Existe uma relação bem-definida entre a terapia com GC e o risco de fraturas.[17] Estima-se que as fraturas possam ocorrer em 30 a 50% dos pacientes que se encontram em uso crônico de GC.[15] As fraturas induzidas pelos GC podem ocorrer no início do tratamento e acometem mais frequentemente o osso trabecular.[15]

Quase 20% dos pacientes em uso de GC sofrerão uma fratura patológica dentro dos primeiros 12 meses de tratamento.[18,19] Tais fraturas podem ser assintomáticas e muitas vezes ocorrem na vigência de uma densidade mineral óssea (DMO) normal, indicando, portanto, que a DMO pode subestimar o risco de fraturas nesses pacientes.[17]

Entre os fatores mais importantes que influenciam a ocorrência de fraturas estão: o padrão de uso dos GC, a duração da exposição e a dose utilizada. Durante terapia com GC via oral, o risco relativo (RR) é de 1,33 para fraturas não vertebrais, 1,6 para fraturas de fêmur, 1,09 para fraturas de antebraço e 2,6 para fraturas vertebrais. No entanto, o efeito nas fraturas é proporcional à dose, ou seja, o RR é maior na vigência de doses mais elevadas. Por exemplo, o RR de fratura de fêmur é de 0,99 com doses equivalentes a 2,5 mg/dia de prednisona, 1,77 com doses de 2,5 a 7,5 µg/dia e 2,27 com doses > 7,5 mg/dia.[20] O mesmo padrão foi observado para as fraturas vertebrais: RR de 1,55 com 2,5 mg/dia, RR de 2,59 com 2,5 a 7,5 mg/dia e RR de 5,18 com doses > 7,5 mg/dℓ.[20]

O impacto dos GC inalatórios e o risco de fraturas têm sido um tema bastante controverso na literatura, com estudos randomizados e controlados mostrando associação do uso de GC inalatórios e perda óssea em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC),[21]porém outros não encontraram tal associação,[22-24] inclusive metanálises de estudos randomizados controlados.[25,26] Por outro lado, metanálises de estudos observacionais encontraram associação do uso de GC e risco de fraturas,[27-29] assim como estudos observacionais encontraram associação de GC inalatórios e redução de DMO e aumento do risco de fraturas, especialmente nos pacientes tratados com doses altas de GC e por períodos mais longos.[30-35] Gonzalez et al.,[30] por exemplo, observaram que o tratamento com GC inalatório está associado a aumento do risco de fraturas de quadril e de extremidades superiores apenas quando usados por 4 anos ou mais, e em doses altas (1.000 µg/dia de fluticasona ou equivalente), com RR 1,10 (IC 95%, 1,02 a 1,19). Deve-se mencionar que alguns estudos observacionais que não encontraram associação do uso de GC inalatórios com o aumento do risco de fraturas podem ter tido suas avaliações prejudicadas pelo tempo curto de seguimento – 1 a 2,2 anos.[23,36,37]

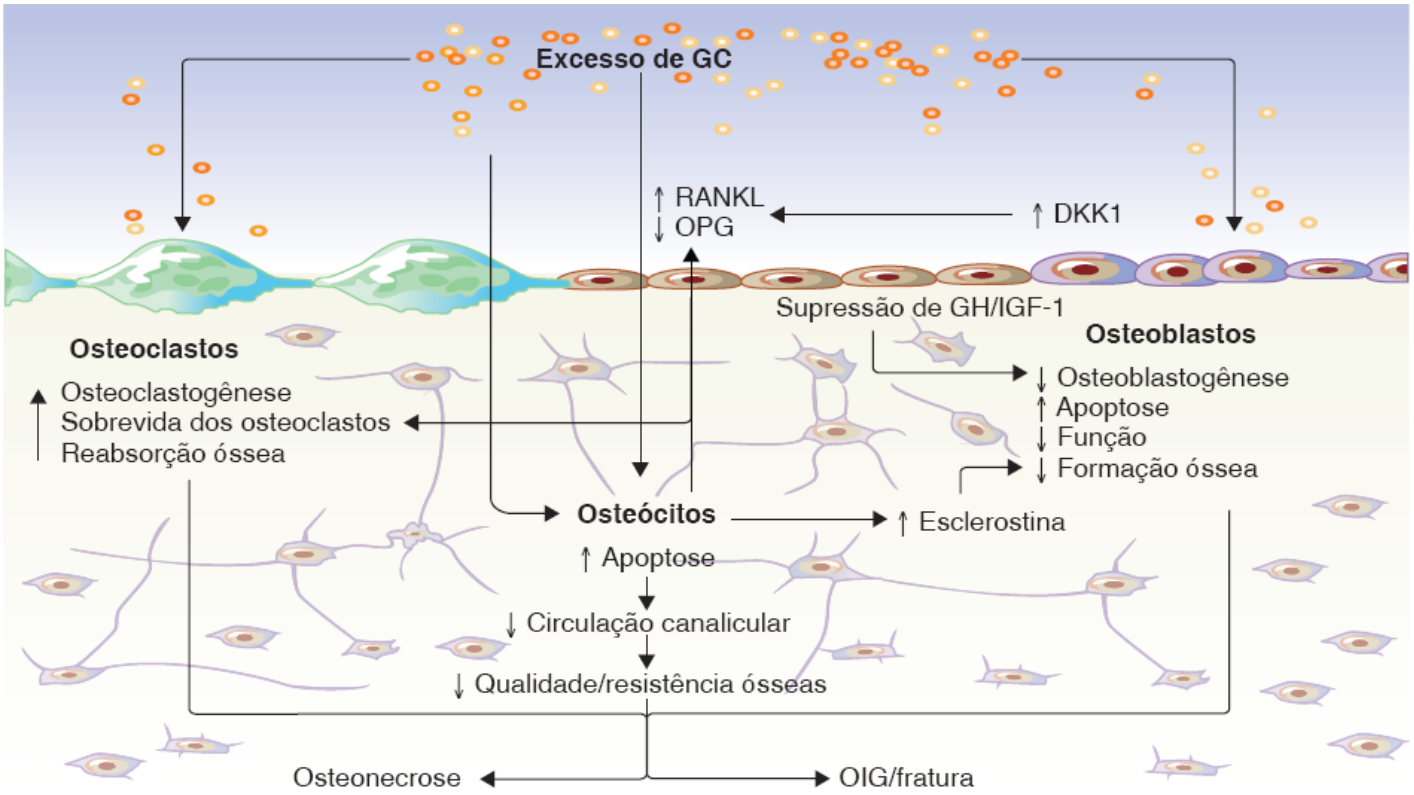


Figura 87.2 Mecanismos diretos de ação dos glicocorticoides (GC) sobre as células ósseas. OIG: osteoporose induzida por GC. (Adaptada de Buckley e Humphrey, 2018.)[14]

Um estudo que avaliou o uso de GC inalatório por mais de 2 anos e com dose acumulada elevada (≥ 840,000 µg de beclometasona ou equivalente) encontrou associação desses parâmetros à redução de 0,1 desvio padrão (DP) no T-escore na DMO em colo de fêmur e fêmur total. Longitudinalmente, o uso de doses altas de GC inalatórios (> 124,875 µg/ano) foi associado à redução de 0,02 DP no T-escore de fêmur total. Esse efeito foi estatisticamente significativo, porém relativamente fraco, visto que seriam necessários 50 anos para que houvesse redução de 1 DP na DMO. Contudo, o risco de fratura parece aumentar de modo mais significativo do que a alteração observada na DMO, o que reforça o conceito de que a DMO poderia subestimar o risco de fratura nos usuários de GC.[38]

Outro estudo observacional recente com pacientes asiáticos portadores de DPOC ou asma mostrou que os pacientes que usavam doses moderadas (250 a 500 µg/dia de fluticasona ou equivalente) ou altas (≥ 500 µg/dia de fluticasona ou equivalente) de GC inalatório apresentaram aumento significativo do risco de fraturas, com *hazard ratio* ajustado (HRa) de 1,48 para doses moderadas e HRa de 1,55 para doses altas de GC inalatório.[39]

Pacientes com doenças respiratórias apenas em uso de broncodilatadores também apresentam maior risco de fraturas, provavelmente relacionado com a doença respiratória de base.[40]

O risco aumenta rapidamente após o início do GC e também diminui rapidamente após a suspensão de seu uso, e parte disso pode ser explicado pela associação de miopatia induzida pelos GC, o qual aumenta o risco de quedas. O risco pode não retornar ao basal após cessação do uso quando a dose cumulativa usada foi elevada e suficiente para induzir a alterações irreversíveis na microarquitetura óssea.[20]

AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURAS

Está havendo uma mudança na abordagem da osteoporose, e com a OIG não é diferente. A tendência é de que não se use apenas os pontos de corte na DMO pela densitometria por emissão de raios X de dupla energia (DXA), mas também as calculadoras de risco, como o FRAX® (*fracture risk assessment tool*), que calcula o risco de fraturas em 10 anos e leva em consideração o uso de GC no cálculo do risco. Ao se adicionar o uso de GC na calculadora FRAX®, o risco gerado é aquele associado ao uso de uma dose de 2,5 a 7,5 mg/dia de prednisolona ou equivalente. Se o indivíduo em questão fizer uso de doses maiores que 7,5 mg/dia, o risco gerado pelo FRAX® deve ser ajustado, ou seja, o risco de fratura maior deve ter o resultado multiplicado por 1,15 (aumento de 15%), e o risco de fratura de fêmur deve ser multiplicado por 1,2 (aumento de 20%).[41]

No entanto, devemos ressaltar que há limitações do FRAX® e das outras calculadoras no contexto da OIG. O foco no quadril poderia subestimar o risco de fraturas vertebrais, assim como o fato de não levar em consideração a duração e a dose acumulada de GC.

MANEJO

Conscientização

Apesar de a OIG ser uma doença estabelecida e com consequências graves, muitos pacientes em tratamento crônico com GC não são diagnosticados e não recebem orientação e tratamento para prevenção de fraturas. Muitas vezes, os pacientes apresentam sinais de fragilidade óssea e não são tratados adequadamente para a prevenção de uma nova fratura. Consequentemente, há necessidade de uma maior conscientização por parte dos médicos que prescrevem GC, para que os pacientes façam a prevenção de forma adequada, sejam avaliados corretamente quanto ao risco de osteoporose e recebam tratamento no momento oportuno.

Medidas gerais

O ideal é que a dose do GC seja a mais baixa possível e pelo menor período necessário.

■ *Suplementação de cálcio e vitamina D*

O uso de cálcio e vitamina D é essencial na prevenção e no manejo da OIG e deve ser prescrito a todos os pacientes, independentemente da dose e da duração do uso do GC. Segundo as últimas recomendações do ACR, a dose diária de cálcio (ingestão + suplementação) recomendada deve ser entre 1.000 e 1.200 mg. A suplementação com vitamina D deve, inicialmente, ser o suficiente para atingir os níveis adequados de 25OH vitamina D (≥ 20 ng/mℓ) e, posteriormente, são recomendadas doses diárias entre 600 e 800 UI de manutenção. Entretanto, como os GC interferem na absorção da vitamina D, doses maiores podem ser necessárias para atingir ou manter os níveis desejáveis de 25OH vitamina D.[42,43] Não há um consenso em relação à qual forma de vitamina D seria a mais adequada – se colecalciferol, calcitriol ou alfacalcidol. Entretanto, a única associação que demonstrou redução significativa do risco de fratura vertebral foi a associação do cálcio com alfacalcidol.[44]

■ *Modificação de estilo de vida*

Recomendações de cessar tabagismo, reduzir ingestão de bebida alcoólica e realizar atividades físicas resistidas devem ser feitas a todos os pacientes em uso de GC.

Diagnóstico e monitoramento

A atualização em 2017 da diretriz de prevenção e tratamento de OIG pelo ACR permitiu que fossem realizados fluxogramas de orientação para avaliação, seguimento e tratamento dos pacientes em uso prolongado de GC.[8]

Atualmente, recomenda-se que o manejo baseie-se no risco de fratura individual de cada paciente, avaliado por julgamento clínico e com base em ferramentas específicas, quando indicado, como o FRAX®, que tem sido usado em vários países e que avalia o risco de fraturas em um período de 10 anos.[8,45]

Deve-se realizar a avaliação inicial do risco de fratura de todos os pacientes em uso prolongado de GC, o mais precocemente possível, e, idealmente, no máximo dentro dos 6 primeiros meses de tratamento. Para crianças, deve-se realizar a avaliação clínica do risco de fraturas, sem necessidade de DMO nesse primeiro momento. Para adultos com menos de 40 anos de idade, deve-se realizar a DMO naqueles com história de fratura osteoporótica e naqueles com outros fatores de risco para osteoporose. Para indivíduos com 40 anos de idade ou mais, deve-se realizar o FRAX® e a DMO nos primeiros 6 meses de tratamento. A avaliação pode ser feita de acordo com o fluxograma da Figura 87.3.[8,15]

No fluxograma, a avaliação clínica do risco de fratura compreende os detalhes sobre o uso de GC (dose, duração, padrão de uso), presença de outros fatores de risco para osteoporose (história prévia de fratura, tireoidopatia, tabagismo, uso abusivo de álcool, desnutrição, baixo índice de massa corporal [IMC], hipogonadismo, hiperparatireoidismo etc.), avaliação de força muscular e sinais ao exame físico de fraturas não diagnosticadas.[8,15]

Posteriormente, para os pacientes que continuam em uso de GC, deve-se reavaliar o risco de fraturas anualmente, de acordo com o fluxograma da Figura 87.4.

Nos pacientes com mais de 40 anos de idade que não se encontram em tratamento medicamentoso além de cálcio e vitamina D e que estão usando doses muito altas de GC (dose inicial ≥ 30 mg/dia de prednisona ou dose acumulada > 5

g/ano), ou que tiverem antecedente de fraturas, a reavaliação pode ser realizada com um menor intervalo.[8,15]

Tratamento medicamentoso

O critério para o uso de medicações específicas para o tratamento da osteoporose mudou em relação às recomendações de 2001 do ACR, nas quais um T-escore < −1,0 já indicava uso de medicações antiosteoporóticas.[46]

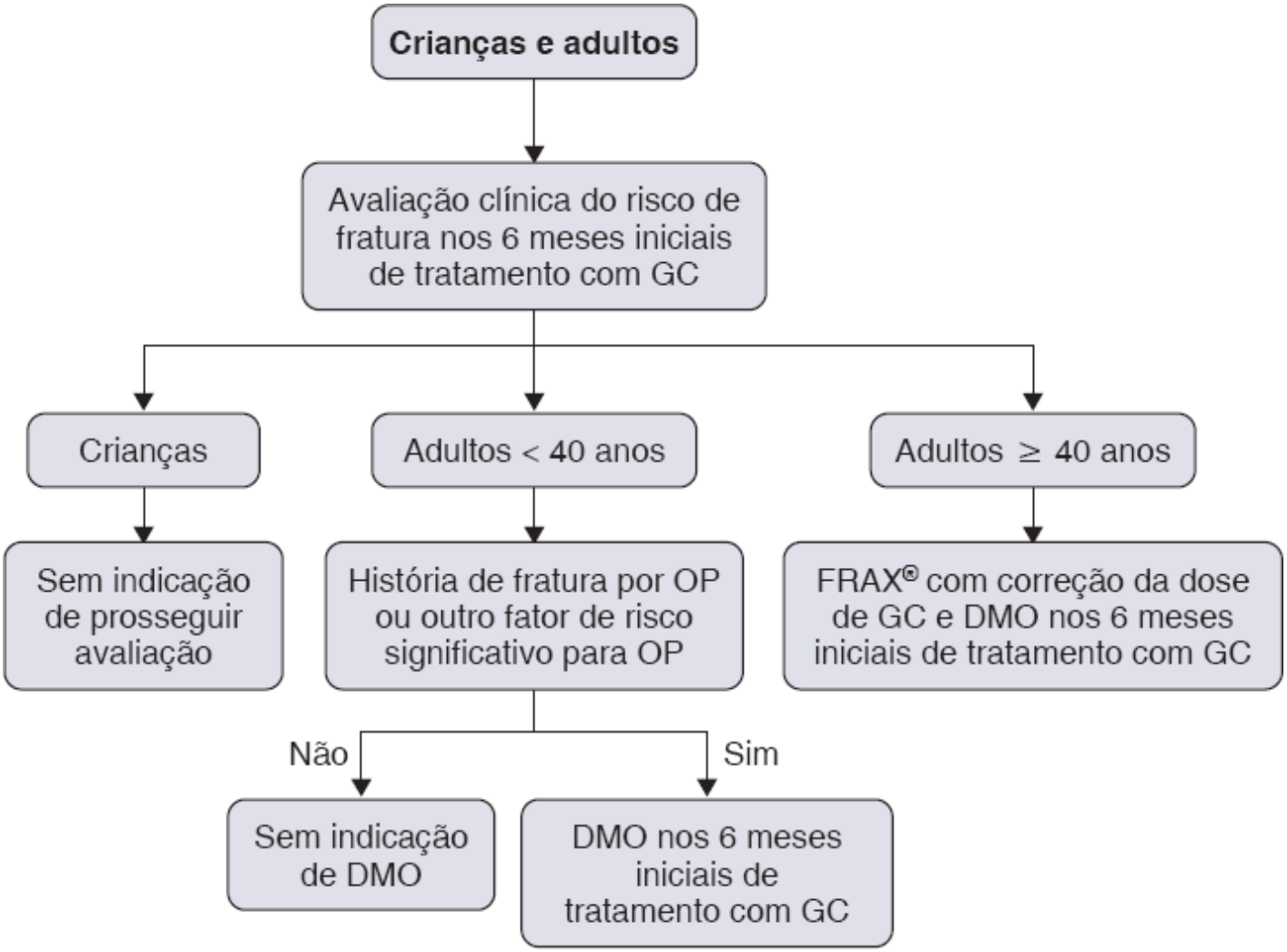


Figura 87.3 Fluxograma para avaliação inicial do risco de fraturas em usuários de glicocorticoide (GC). OP: osteoporose; DMO: densidade mineral óssea. (Adaptada de Buckley et al., 2017.)[8]

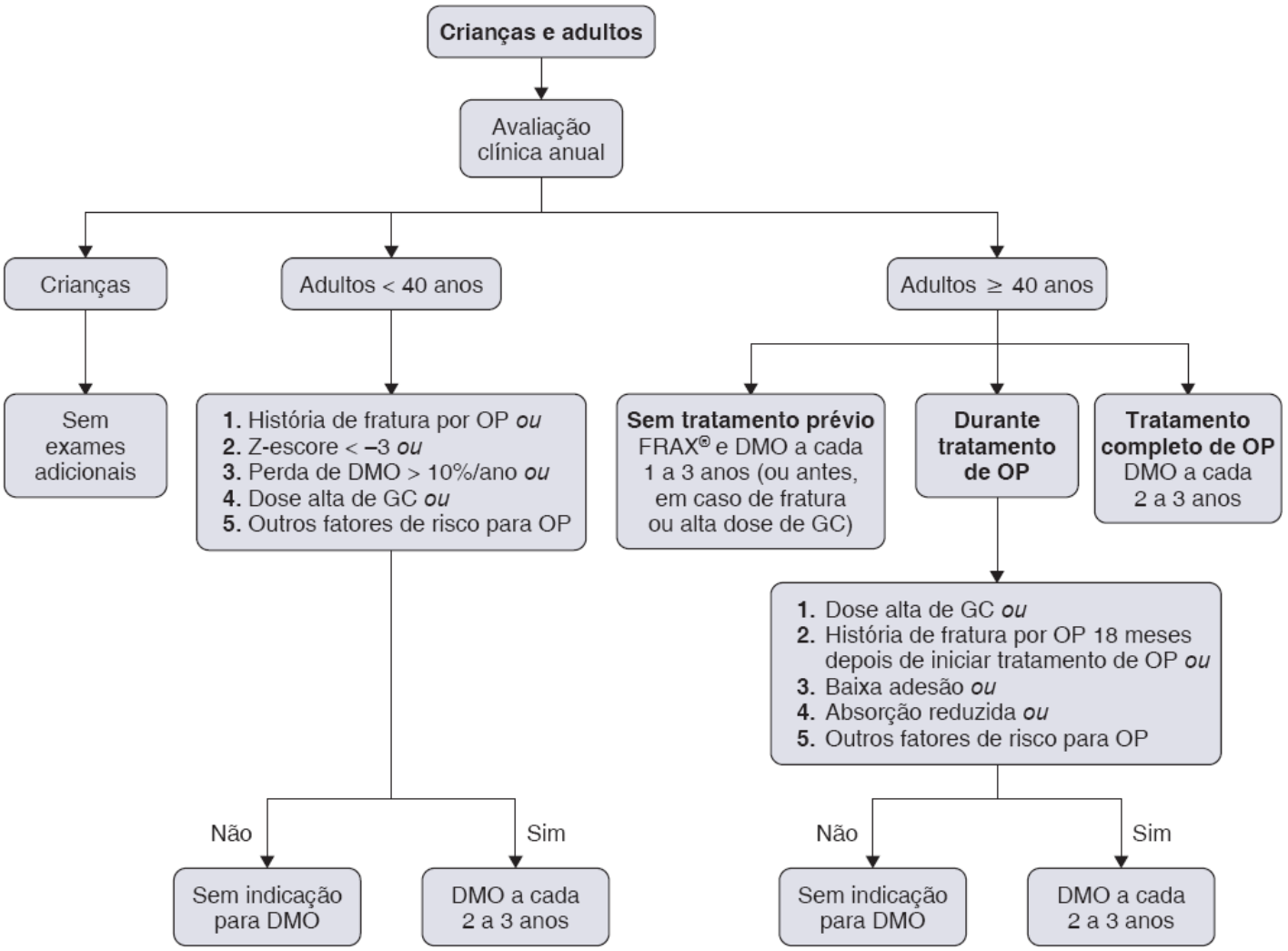


Figura 87.4 Fluxograma para avaliação anual do risco de fraturas e indicação de densidade mineral óssea (DMO) para pacientes em uso de glicocorticoide (GC). OP: osteoporose. (Adaptada de Buckley et al., 2017.)[8]

De acordo com as recomendações atuais, o tratamento vai depender do risco de fraturas apresentado pelo paciente.[8,15]

■ *Pacientes com baixo risco de fraturas*

Nessa situação, nenhum tratamento específico para osteoporose é recomendado e os pacientes devem receber cálcio, vitamina D e orientações quanto a mudanças no estilo de vida. Os níveis de 25OH vitamina D devem ser mantidos > 30 ng/mℓ.[8,15]

■ *Pacientes com moderado ou alto risco de fraturas*

Tais pacientes devem receber, além das medidas anteriormente citadas, tratamento específico para osteoporose, que varia de acordo com a idade. Para pacientes com idade < 40 anos, deve-se considerar o tratamento farmacológico nas seguintes situações:

- História de fratura osteoporótica
- Escore Z < −3 DP e dose de prednisona > 7,5 mg/dia
- Redução > 10% na DMO em 1 ano e dose de prednisona > 7,5 mg/dia
- Dose alta de GC e idade ≥ 30 anos (Figura 87.5).[8,14,15]

Nos pacientes com idade ≥ 40 anos, recomenda-se tratamento farmacológico na presença de:

- História de fratura osteoporótica
- Homens ≥ 50 anos ou mulheres na pós-menopausa com T-escore ≤ –2,5
- FRAX® (ajustado para GC) mostrando risco de fratura maior > 10%
- FRAX® (ajustado para GC) mostrando risco de fratura de fêmur > 1%

- Dose alta de GC (Figura 87.5).[8,14,15]

■ *Escolha da medicação*

O tratamento farmacológico para os pacientes de moderado e alto risco de fraturas segue e mesma ordem de preferência da osteoporose pós-menopausa: bisfosfonato oral (primeira opção), seguido de bisfosfonato intravenoso, teriparatida e denosumabe. No caso das mulheres pós-menopausa, pode-se ainda considerar o uso do raloxifeno.[8,15]

O fluxograma ilustrado na Figura 87.5 mostra as orientações do tratamento.

Se houver falha do tratamento (ocorrência de fratura após 18 meses de uso de bisfosfonato oral ou redução da DMO ≥ 10%/ano), recomenda-se a troca de classe de medicação (teriparatida ou denosumabe) ou a troca para um bisfosfonato intravenoso (se houver suspeita de falha na absorção ou aderência ao bisfosfonato oral).[8,15]

Se o paciente mantiver um risco moderado ou alto de fraturas após terapia com bisfosfonato oral por 5 anos, sugere-se que o tratamento seja continuado até completar 7 a 10 anos, ou seja trocado por bisfosfonato intravenoso ou, ainda, que seja feita a troca de classe de medicação (teriparatida ou denosumabe).[8,15]

Existe receio com relação ao uso de bisfosfonatos em mulheres em idade reprodutiva, pois eles cruzam a barreira placentária, e os efeitos desta classe terapêutica sobre o esqueleto do feto não são bem conhecidos.[47,48] O painel da American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) recomenda considerar a teriparatida como alternativa para mulheres que planejem engravidar.[48] Nesse sentido, o denosumabe, por apresentar uma meia-vida mais curta (6 meses) do que os bisfosfonatos, poderia também ser indicado para essas mulheres.[49]

Uma vez que não há muitas informações de segurança para o tratamento da osteoporose durante a gestação, recomenda-se somente o uso de cálcio e vitamina D nessa população.[47,48]

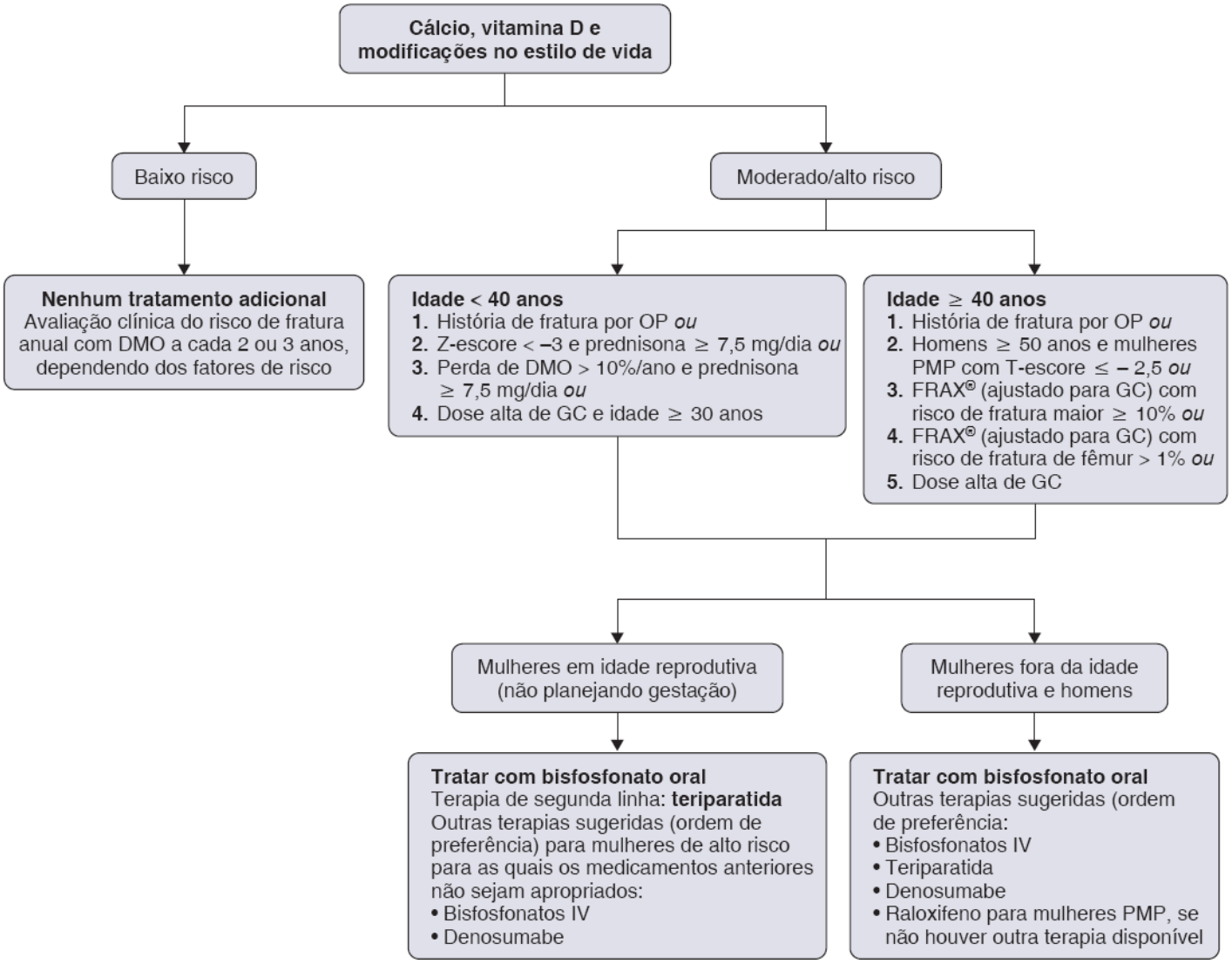


Figura 87.5 Fluxograma para orientação de tratamento para pacientes em uso de glicocorticoide (GC). DMO: densidade mineral óssea; OP: osteoporose; PMP: pós-menopausadas; IV: via intravenosa. (Adaptada de Buckley et al., 2017.)[8]

Há uma preocupação com relação ao uso prolongado de bisfosfonatos em usuários crônicos de GC, pelo fato de estes pacientes serem mais suscetíveis aos efeitos adversos graves dos bisfosfonatos, como osteonecrose de mandíbula e fraturas atípicas.[50,51] Também há estudos recentes que compararam o uso de risedronato com denosumabe, e este último mostrou maior ganho na DMO tanto em coluna como em fêmur, mostrando-se uma boa alternativa para o tratamento da OIG.[52]

Caso o uso dos GC seja descontinuado e o paciente esteja em tratamento medicamentoso para osteoporose, a suspensão do tratamento deve ser feita se o risco de fratura for avaliado como baixo. Caso contrário, deve-se completar o tratamento ou continuá-lo até que o risco de fratura seja classificado como baixo.[15]

Embora seja considerada por várias diretrizes como a primeira opção terapêutica para a OIG, o uso do alendronato apresenta limitações. De fato, em metanálise recente, evidenciou-se que esse tratamento aumenta a DMO, sem, contudo, diminuir o risco de fraturas.[53] Nesse contexto, existem evidências crescentes de que o uso da teriparatida deveria ser considerada inclusive como tratamento de primeira linha para a OIG, uma vez que, em alguns estudos, ele se mostrou superior ao alendronato, tanto com relação a ganho de massa óssea quanto à redução do risco de fraturas vertebrais.[54,55] Ademais, por ser uma medicação anabólica, ela atua diretamente no mecanismo fisiopatológico da OIG, que é a redução da formação óssea.[56]

Uma importante limitação para o uso da teriparatida é seu custo elevado. Por isso, ela tem sido reservada para os casos em que houver falha do tratamento com bisfosfonatos (nova fratura ou perda de massa óssea) ou contraindicação a estes.[8,14] No entanto, nos pacientes com alto risco de fraturas, o uso mais precoce da teriparatida deve ser considerado.[57]

O ACR recomenda que adultos ≥ 40 anos de idade mantenham o tratamento até completarem 5 anos de tratamento com o bisfosfonato oral.[8] Caso o uso de GC seja mantido, os pacientes devem ser avaliados como tendo risco de fratura moderado a alto.[8]

Resumo

A osteoporose induzida por glicocorticoides é uma doença frequente que apresenta elevada incidência de fraturas. Por isso, medidas preventivas devem ser tomadas desde o início da corticoterapia, e os pacientes devem ser alertados para os riscos da doença. A prevenção inclui mudanças de estilo de vida, atuando nos fatores de risco para osteoporose até o uso de medicações tradicionalmente usadas para o tratamento da osteoporose (bisfosfonatos, teriparatida e denosumabe), dependendo do risco individual de fraturas estabelecido. Níveis séricos adequados de vitamina D, bem como ingestão e suplementação de cálcio, são mandatórios em todos os pacientes em uso prolongado de glicocorticoides. Entretanto, várias incertezas ainda permanecem, principalmente com relação ao tempo de tratamento e à segurança dessas medicações a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res. 2004; 19:893-9.
2. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in theUnited States: a general population perspective. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; 65:294-8.
3. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2006; 79:129-37.
4. Chavassieux PBK, Zerbini C, Pereira RM et al., editors. Bone Formation significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: Histomorphometric analysis from large randomized controlled trial. 2011; International Osteoporose Foundation.
5. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res. 1989; 4:137-41.
6. Kirwan JR; The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1995; 333:142-7.
7. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum. 2002; 46:347-56.
8. Buckley L, Guyatt G, Fink HA et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2017; 69:1521-37.
9. Bilezikian JP, Matsumoto T, Bellido T et al. Targeting bone remodeling for the treatment of osteoporosis: summary of the proceedings of an ASBMR workshop. J Bone Miner Res. 2009; 24:373-85.
10. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. Int Arch Allergy Immunol. 2007; 143:31-48.
11. Shi XM, Blair HC, Yang X et al. Tandem repeat of C/EBP binding sites mediates PPARgamma2 gene transcription in glucocorticoid-induced adipocyte differentiation. J Cell Biochem. 2000; 76:518-27.

12. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. Bone. 2002; 30:685-91.
13. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest. 1998; 102:274-82.
14. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med. 2018; 379:2547-56.
15. Mazziotti G, Giustina A, Canalis E et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1404-12.
16. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. Curr Osteoporos Rep. 2005; 3:98-102.
17. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology (Oxford). 2000; 39:1383-9.
18. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on effects and management. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132:1019-30.
19. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25:2359-81.
20. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000; 15:993-1000.
21. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA et al. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170:1302-9.
22. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. Eur Respir J. 2002; 19:1058-63.
23. Johannes CB, Schneider GA, Dube TJ et al. The risk of nonvertebral fracture related to inhaled corticosteroid exposure among adults with chronic respiratory disease. Chest. 2005; 127:89-97.
24. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. Chest. 2009; 136:1456-65.
25. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008; 300:2407-16.
26. Yang IA, Clarke MS, Sim EH et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 7:CD002991.
27. Weatherall M, James K, Clay J et al. Dose–response relationship for risk of nonvertebral fracture with inhaled corticosteroids. Clin Exp Allergy. 2008; 38:1451-8.
28. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. Osteoporos Int. 2003; 14:179-90.
29. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Thorax. 2011; 66:699-708.
30. Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P et al. Long-term use of inhaled corticosteroids in COPD and the risk of fracture. Chest. 2018; 153:321-8.
31. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. Chest. 2006; 130:1082-8.
32. Goncalves PA, Dos Santos Neves R, Neto LV et al. Inhaled glucocorticoids are associated with vertebral fractures in COPD patients. J Bone Miner Metab. 2018; 36:454-61.
33. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case–control study. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166:1563-6.
34. Suissa S, Baltzan M, Kremer R et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169:83-8.
35. Tsai CH, Liao LY, Lin CL et al. Inhaled corticosteroids and the risks of low-energy fractures in patients with chronic airway diseases: a propensity score matched study. Clin Respir J. 2018; 12:1830-7.
36. de Vries F, van Staa TP, Bracke MS et al. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. Eur Respir J. 2005; 25:879-84.
37. Miller DP, Watkins SE, Sampson T et al. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of nonvertebral fractures among patients with COPD in the UK General Practice Research Database. Phys Sportsmed. 2010; 38:19-27.
38. Chen W, Johnson KM, FitzGerald JM et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on bone mineral density in older women with asthma or COPD: a registry-based cohort study. Arch Osteoporos. 2018; 13:116.
39. Tsai CH, Liao LY, Lin CL et al. Inhaled corticosteroids and the risks of low-energy fractures in patients with chronic airway diseases: a propensity score matched study. Clin Respir. J 2018; 12:1830-7.
40. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2001; 16:581-8.
41. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int. 2011; 22:809-16.
42. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging. 2007; 24:1017-29.
43. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1911-30.
44. Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheumatology International. 2004; 24:63-70.
45. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. J Bone Miner Res. 2009; 24:975-9.
46. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum. 2001; 44:1496-503.

47. Hassen-Zrour S, Korbaa W, Bejia I et al. Maternal and fetal outcome after long-term bisphosphonate exposure before conception. Osteoporos Int. 2010; 21:709-10.
48. McKenzie AF, Budd RS, Yang C et al. Technetium-99m-methylene diphosphonate uptake in the fetal skeleton at 30 weeks gestation. J Nucl Med. 1994; 35:1338-41.
49. Dore RK, Cohen SB, Lane NE et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. Ann Rheum Dis. 2010; 69:872-5.
50. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014; 25:2267-94.
51. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2007; 22:1479-91.
52. Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a twenty-four-month randomized, double-blind, double-dummy Trial. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1174-84.
53. Wang YK, Zhang YM, Qin SQ et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2018; 97:42.
54. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum. 2009; 60:3346-55.
55. Compstom J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Endocrine. 2018; 61:7-16.
56. Weinstein RS, Jilka RL, Almeida M et al. Intermittent parathyroid hormone administration counteracts the adverse effects of glucocorticoids on osteoblast and osteocyte viability, bone formation, and strength in mice. Endocrinology. 2010; 151:2641-9.
57. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. Osteoporos Int. 2019; 30:1145-56.

88

Doença de Paget Óssea

Erico Higino de Carvalho • Luiz Griz • Erik Trovão Diniz • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

A doença de Paget óssea (DPO), também chamada osteíte deformante, é uma doença do metabolismo ósseo, caracterizada por uma excessiva reabsorção óssea, seguida de um aumento exagerado na formação óssea, originando um tecido ósseo estruturalmente desorganizado, que favorece a redução da força e da qualidade óssea. Em geral, é uma patologia assintomática e lentamente progressiva. Os principais sítios ósseos acometidos são vértebras, ossos longos dos membros inferiores, pelve e crânio.[1-4]

Com discreta prevalência no sexo masculino, a DPO raramente surge antes dos 25 anos de idade; costuma desenvolver-se após os 40 anos e é mais comumente diagnosticada a partir da quinta década.[5-7] Raramente, aparece antes dos 40 anos de idade, mas sua prevalência tende a dobrar a cada década a partir dos 50 anos. Em um estudo com 800 pacientes, a idade média ao diagnóstico foi de 58 anos.[7]

A DPO é uma doença de variável distribuição geográfica ao redor do mundo, mais comumente encontrada em indivíduos de origem anglo-saxônica (Inglaterra, Austrália, Nova Zelândia e EUA), com prevalência em torno de 3% na população com idade superior a 40 anos. Nesses países, ela representa a segunda doença osteometabólica mais comum, sendo superada apenas pela osteoporose. Estudos recentes sugerem redução da incidência da DPO em alguns desses países.[4] Em contrapartida, a DPO mostra-se incomum na Escandinávia, na Ásia, na África e entre aborígines australianos.[5-7] Até 2006, havia 1.149 casos publicados de DPO na América Latina, mais da metade deles no Brasil e na Argentina.[4] Em nosso país, há um predomínio de ascendência europeia entre os pacientes com DPO, sendo a maioria dos casos relatados oriunda de Recife, cidade que teve uma peculiar colonização mista durante aproximadamente quatro séculos, iniciando-se com os portugueses, que foram seguidos por holandeses e judeus.[4,8,9] Um estudo recente mostrou que, em Recife, a DPO tem prevalência de 6,8 por 1.000 pacientes, e uma densidade de incidência de 50,3 por 10.000 pessoas/ano, dados comparáveis aos do sul europeu.[9] A Figura 88.1 ilustra a extensa distribuição geográfica da DPO.

A etiologia da DPO permanece controversa, mas fatores genéticos e ambientais estão envolvidos.[3] O diagnóstico é feito principalmente por achados radiológicos característicos, e as complicações mais comuns são fraturas patológicas, deformidades ósseas e osteoartrose.[2,5]

PATOGÊNESE

A anormalidade primária na DPO é a formação localizada e descontrolada de grandes osteoclastos altamente ativos. A alteração inicial é um aumento da reabsorção óssea. A resposta a essa reabsorção, especialmente nos ossos que estão sujeitos à força mecânica, é um aumento intenso, mas caótico, na atividade osteoblástica. A aparência histológica característica é a de lesões focais com muitos osteoclastos gigantes e osteoblastos ativos. O osso que se forma nas lesões é desorganizado e tem um padrão de mosaico com a perda da estrutura lamelar habitual. A medula apresenta um padrão de fibrose e aumento da vascularização.[5,10]

ETIOLOGIA

A exata etiologia da DPO é desconhecida.[1,2] A grande variação na distribuição geográfica sugere uma influência dominante de fatores ambientais e étnicos.[3] Cerca de 15 a 30% dos pacientes têm um parente em primeiro grau com a doença, o que aponta para uma tendência à transmissão autossômica dominante. Além disso, os parentes em primeiro grau têm uma chance sete vezes maior de desenvolver a enfermidade, sobretudo se o paciente tiver, ao diagnóstico, idade inferior a 55 anos e deformidades.[7] Os casos familiares diferem dos esporádicos por se manifestarem mais precocemente, apresentarem frequência maior de doença poliostótica e cursarem com envolvimento esquelético mais extenso.[3,10,11]

O sequestossomo 1, *SQSTM1*, também conhecido como *p-62*, é o mais importante gene associado à doença identificado até o momento.[3,12] Localizado no cromossomo 5q35, é uma proteína de sinalização. Mutações casuais (P392L) desse gene foram em 26 a 46% dos casos familiares e 5 a 10% dos casos esporádicos. O papel do *SQSTM1/p62* não foi ainda totalmente esclarecido. Há evidências de que as mutações possam reduzir a capacidade de sequestrar proteínas citoplasmáticas e alterar o fator nuclear κB (NF-κB), resultando em osteoclastogênese aumentada.[13]

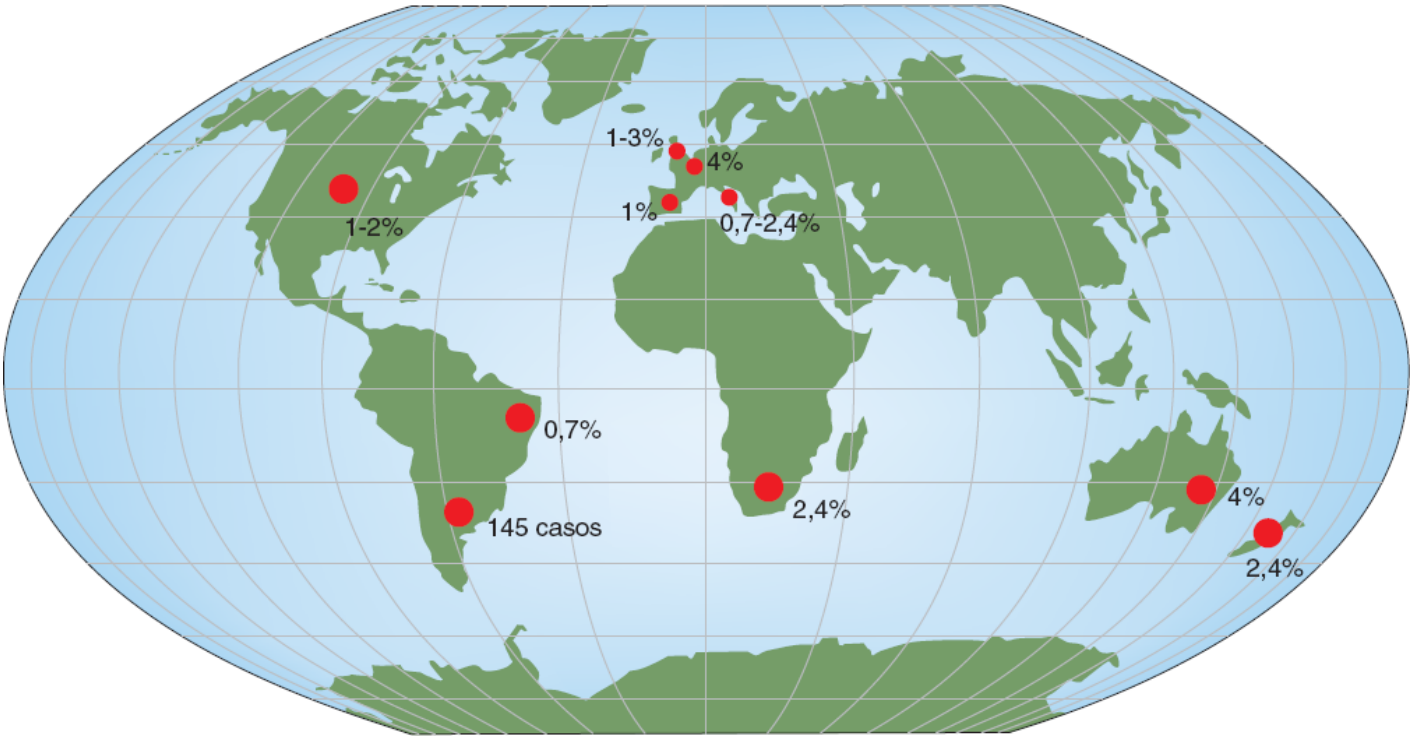


Figura 88.1 Estudos de prevalência no mundo de doença de Paget óssea. (Adaptada de Griz et al., 2014.)[4]

Além do *SQSTM1*, estudos genômicos de associação identificaram variantes em outros genes que predispõem à doença.[14-16]doença Alguns dos polimorfismos genéticos em regiões dos genes *CaSR*, *ESR1*, *TNFRSF11B (OPG)*, *TNFRSF11A (RANK)*, *CSF1 (M-CSF)*, *OPTN*, *TM7SF4 (DC-STAMP)*, *VCP* (proteína contendo valosina), *NUP205*, *RIN3*, *PML* e *GOLGA6A* resultam em risco aumentado de desenvolvimento da DPO.[3,17,18]

Estudos biológicos de hibridização *in situ* e imuno-histoquímica também têm sugerido a possibilidade de infecção dos osteoclastos por um vírus, principalmente o paramixovírus, como causa da DPO, incluindo o do sarampo e o da raiva canina.[3,4,19]

Estudos recentes também sugerem que citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas na fisiopatologia da doença. Dentre estas, são citadas a interleucina 1α, interleucina 1β, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α. Um estudo recente sugere um papel do gene da IL-6 em modificar as características clínicas da doença, com uma frequência maior de perda auditiva e de hiperparatireoidismo primário detectado.[15]

Mutações em outros genes podem levar a lesões ósseas pagetoides. Elas ocorrem em uma série de doenças raras, incluindo:

- Osteólise expansiva familiar, hiperfosfatasia esquelética expansiva e doença de Paget familiar de início precoce (todas causadas por mutações do gene do RANK [*TNFRSF11A*])
- Hiperfosfatasia idiopática, também conhecida como doença de Paget juvenil (causada por mutações no gene da osteoprotegerina [*TNFRSF11B*])

- Síndrome da miopatia hereditária com corpos de inclusão, doença de Paget e demência frontotemporal (IBMPFD; *inclusion body myopathy with early-onset Paget disease and frontotemporal dementia*) (causada por mutações no gene da VCP).[10,12]

Houve um grande avanço dos estudos nos últimos anos sobre a epidemiologia da DPO. Entretanto, ainda falta uma avaliação conjunta para compreender a interação de todos os fatores genéticos e ambientais envolvidos na etiologia da doença.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DPO costuma ter base no quadro clínico, nas alterações radiológicas e cintilográficas características, bem como nos níveis elevados de um ou mais dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea.[4,20]

Quadro clínico

A DPO pode se exteriorizar por dor, deformidades e fraturas ou pelas manifestações de suas complicações neurológicas, reumatológicas ou metabólicas. No entanto, a maioria dos pacientes é assintomática.[3,4,20-22] Desse modo, o diagnóstico costuma ser feito casualmente, quando se detecta a elevação dos níveis da fosfatase alcalina sérica (FAS) em investigação bioquímica de rotina ou pelo achado acidental de alterações radiológicas sugestivas da doença.[4] Tem sido notada uma tendência progressiva de a doença cursar com formas mais leves e menos extensas. O padrão clássico, extenso e incapacitante, inicialmente descrito por Sir James Paget em 1876, atualmente limita-se apenas a 5% dos pacientes sintomáticos.[23] A DPO deve, portanto, ser sempre considerada em indivíduos com mais de 50 anos de idade que se apresentem com elevação da FAS, bem como com dor ou deformidades ósseas.[7,21,22]

A DPO pode ser monostótica, envolvendo apenas um osso ou uma parte dele, ou poliostótica (dois ou mais ossos afetados).[7] A doença poliostótica é encontrada em até 80 a 90% dos pacientes sintomáticos e, caracteristicamente, é assimétrica.[8,24] Entre 103 pacientes com DPO, 61% tinham a forma poliostótica.[8] Com raras exceções, não há progressão da doença para locais que se mostraram normais à ocasião do diagnóstico.[22] Qualquer osso pode ser acometido, mas as regiões mais usuais são pelve, coluna vertebral, crânio, fêmur e tíbia (Quadro 88.1).[5,7,8] Os ossos dos membros superiores e da face, bem como a clavícula, a escápula e as costelas, são menos comprometidos. Raramente, mãos e pés são afetados.[7,22] Nos últimos anos, em alguns estudos, tem sido relatado um crescimento exponencial das formas monostóticas da DPO.[4]

O espectro clínico da DPO é muito variável e depende dos locais acometidos, do tipo e da magnitude das complicações e da atividade metabólica. *Dor óssea* é a queixa mais comum, sendo relatada por cerca de 30% dos pacientes. É, em geral, profunda, bem ou mal localizada e refratária ao repouso, podendo ser constante, exacerbar-se à noite ou pelo ato de carregar peso. Pode resultar do aumento da vascularização ou da distorção do periósteo pela expansão óssea. Outras causas de dor consistem em encurvamento da tíbia ou do fêmur, artrose secundária a deformidades ósseas, fraturas, compressão de nervos ou degeneração maligna. Estimulação química de receptores sensoriais (nociceptores) pela IL-6 e outros mediadores poderia, também, contribuir. Pode ser difícil distinguir a dor óssea da causada por artrite, especialmente no quadril e na coluna. Entretanto, uma resposta satisfatória à terapia antipagética aponta a DPO como o fator responsável.[5,7,21,22]

Quadro 88.1 Distribuição relativa do acometimento ósseo em 108 casos da doença de Paget óssea.

Local	Frequência (%)
Pelve	92,4
Vértebras lombares	53,0
Fêmur	42,4
Tíbia	25,8
Crânio	25,7
Úmero	18,2

Vértebras torácicas	9,0
Escápula	9,0
Clavícula	4,5
Sacro	3,0
Esterno	3,0
Isquio-púbis	3,0
Clavícula	2,9
Metacarpos	2,0
Metatarsos	1,5

Adaptado de Griz et al., 2014.[4]

Deformidades são a segunda manifestação mais frequente e a queixa inicial em cerca de 20% dos pacientes. Ocorrem mais comumente no fêmur e na tíbia, causando encurvamento, que caracteristicamente é anterolateral no fêmur e anterior na tíbia (Figura 88.2). A fíbula quase nunca é acometida. No crânio, é possível observar aumento de seu volume e protuberância frontal (Figura 88.3). Outras deformidades incluem protrusão acetabular das costelas, cifose e escoliose. Da mesma maneira, o acometimento da mandíbula e dos ossos da face pode levar à desfiguração facial ou "leontíase óssea", bem como a problemas dentários e, raramente, estreitamento das vias respiratórias. Tais alterações mecânicas podem levar à nasalização da voz.[5,21,22]

Fraturas são uma complicação ocasional, mas séria, da DPO. Podem acontecer mesmo após mínimos traumatismos, sob a forma de fissuras ou fraturas completas (Figura 88.4). As primeiras são mais comuns e têm incidência significativamente maior ao longo das superfícies convexas dos ossos longos encurvados ou arqueados (sobretudo fêmur e tíbia). Elas podem ser assintomáticas ou causar dor indolente, associada a desconforto focal; além disso, com o tempo, podem levar a fraturas completas. Estas são mais comuns no fêmur, seguido da tíbia e do antebraço, os quais, juntos, respondem por até 90% das fraturas em ossos longos. Coluna e úmero são menos frequentemente envolvidos. Fraturas em um osso pagético podem ser patológicas ou traumáticas (podem resultar em perda sanguínea substancial, em virtude da vascularização óssea aumentada). Fraturas podem, também, acontecer nos locais em que houver degeneração maligna do osso pagético.[4,5,7,21,22]

Figura 88.2 A. Doença de Paget óssea (DPO), com arqueamento da tíbia esquerda e aumento da temperatura cutânea na perna correspondente. **B.** À cintilografia, observa-se hipercaptação intensa do traçador (MDP-Tc^{99}), característica da DPO, sobretudo na tíbia.

Com exceção das fraturas, o início da doença é insidioso, e 30% dos pacientes têm sintomas por mais de 10 anos antes do diagnóstico.[21]

O envolvimento vertebral pode causar cifose e compressão da medula espinal. Alterações neurológicas também podem resultar de "roubo vascular" por causa do alto fluxo sanguíneo para a lesão. A doença de Paget do crânio pode ser assintomática, mas queixas comuns incluem aumento no tamanho da cabeça, com ou sem protrusão frontal, e cefaleia. A consequência mais comum do acometimento do crânio é a perda auditiva, que pode ser condutiva e neurossensorial (ver seção *Complicações*, adiante). Amplo envolvimento da base do crânio pode produzir impressão basilar e, raramente, causar compressão do tronco cerebral.[5,21,22] Outra rara consequência é a enoftalmia bilateral.[25]

No exame físico, além das deformidades mencionadas, podemos ocasionalmente observar aumento da temperatura cutânea nas áreas do esqueleto acometidas – em função de um grande aumento do fluxo sanguíneo no osso pagético –, o que pode ser incômodo para os pacientes.[21,22]Em indivíduos com menos de 40 anos de idade, a DPO tende a ser mais extensa (envolvendo um maior número de ossos) e a cursar com elevação mais acentuada da FAS.[8,21]

Achados laboratoriais

É característica na DPO a elevação dos marcadores bioquímicos de remodelação (*turnover*) óssea (MTO), tanto de formação (FAS, osteocalcina e pró-peptídeos do colágeno tipo 1 [P1NP]) como de reabsorção (hidroxiprolina, piridinolina, desoxipiridinolina, N-telopeptídeo [NTx] e C-telopeptídeo [CTx]). Em geral, há uma alta correlação entre os marcadores de formação e reabsorção, devido ao acoplamento entre essas duas atividades que se mantém na DPO. O aumento desses MTO é proporcional à intensidade, ao tamanho e à quantidade de lesões, e pode ser mais pronunciado em pacientes com

envolvimento craniano. O marcador mais utilizado é a FAS, cujos valores podem, contudo, estar normais em até 20% dos pacientes, sobretudo naqueles com doença monostótica (sensibilidade de 78% e especificidade de quase 100%). Se a suspeita clínica de DPO metabolicamente ativa for alta e a FAS for normal, devem ser utilizadas a fosfatase alcalina osso específica, o P1NP ou os marcadores de reabsorção, preferencialmente o NTx urinário.[26,27] O β-CTx sérico, já bastante utilizado em outras doenças ósseas, não é tão útil na DPO, pela maior especificidade com colágeno velho, sendo a fração α de melhor utilidade na DPO, pela utilização do colágeno mais "jovem".[20,26,27]

Figura 88.3 Doença de Paget em mulher de 64 anos. Notar a deformidade facial consequente ao aumento do crânio e à protrusão frontal. Comparar com a aparência da paciente antes do início da doença (*foto menor*).

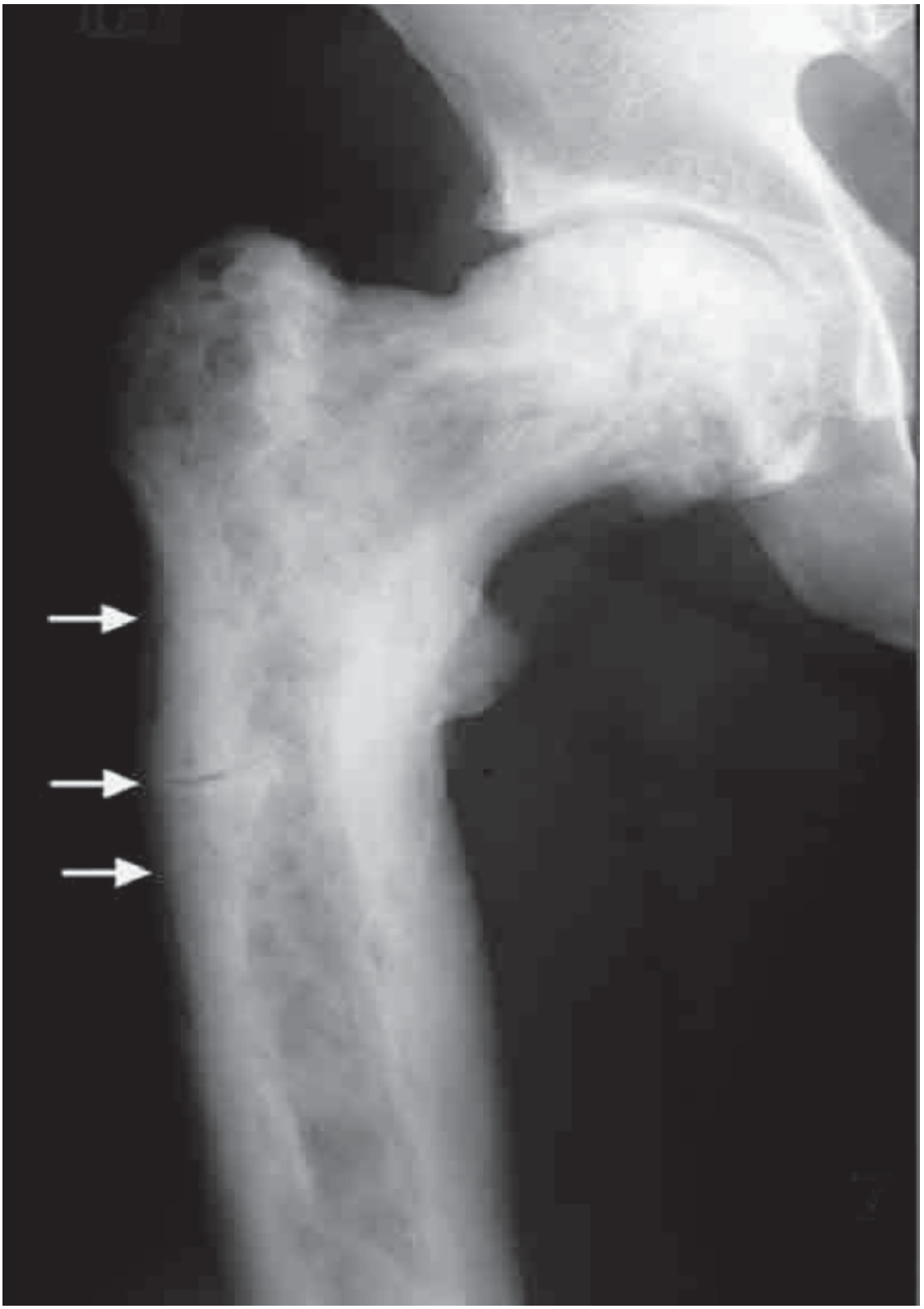


Figura 88.4 Comprometimento do fêmur em doença de Paget de longa duração, resultando em expansão óssea, espessamento cortical, áreas líticas e escleróticas mistas, e fraturas em fissura (*setas*).

Outros MTO, tais como osteocalcina, piridinolina e hidroxiprolina, têm valor limitado, tanto para o diagnóstico como para o seguimento da DPO.

Em resumo, em virtude do baixo custo e da simplicidade para sua avaliação, a FAS ainda representa o marcador mais utilizado na prática clínica para diagnóstico e seguimento dos pacientes com DPO. Apresenta, entretanto, a desvantagem de sofrer elevação nos casos de doença hepática.

Exames de imagem

O principal método diagnóstico é o radiológico. Os achados radiológicos da DPO são bastante característicos e raramente são confundidos com os de outras doenças. Neles se incluem lesões osteolíticas, lesões escleróticas resultantes do

aumento da atividade osteoblástica, ossos aumentados de tamanho e espessamento cortical (ver Figuras 88.4 e 88.5). As lesões osteolíticas, características da fase precoce da doença, são comumente vistas no crânio (*osteoporose circunscrita*) (Figura 88.6) ou nos ossos longos (*lesão em chama de vela*) (Figura 88.7).[4,5,21,28] As radiografias de crânio e face, tíbias e abdome (pelve e vértebras) devem ser preferencialmente solicitadas nos pacientes com suspeita clínica de DPO.[27]

A cintilografia óssea com MDP-Tc^{99} tem baixa especificidade, mas é o teste de maior sensibilidade para demonstrar o envolvimento do esqueleto na DPO, revelando uma captação do traçador intensamente aumentada no(s) osso(s) afetado(s) (ver Figuras 88.2 e 88.8). Para confirmação diagnóstica, as áreas suspeitas devem ser avaliadas em seguida com a radiografia simples. É preciso, contudo, atentar ao fato de que cerca de 10 a 15% das lesões detectadas pela cintilografia aparecem normais à radiografia.[4,7,21,28,29]

A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética podem ser úteis no diagnóstico diferencial entre uma lesão óssea pagética e o osteossarcoma. Podem também, eventualmente, ser de valor na distinção entre doença monostótica na vértebra e lesão metastática.[7,21,28,29]

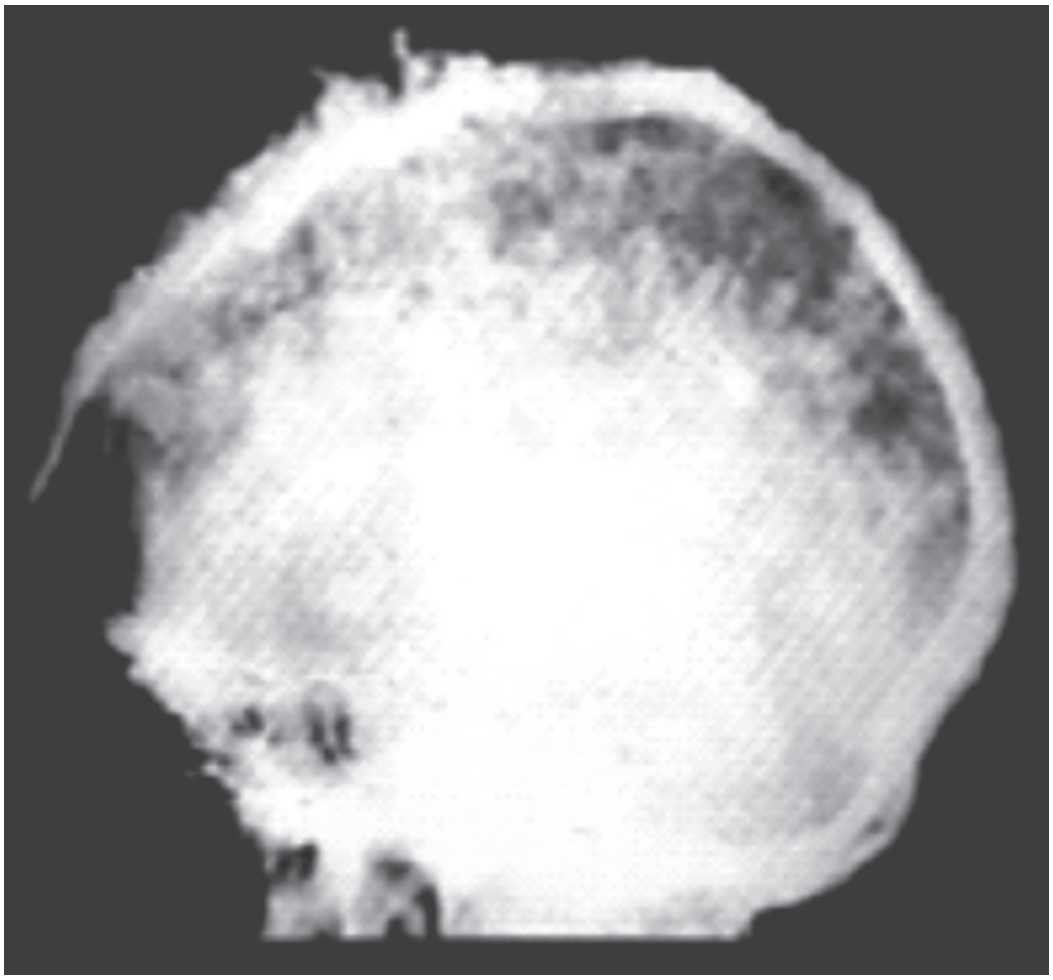


Figura 88.5 Aspecto característico do crânio pagético. Notar áreas de destruição óssea, com predomínio de lesões blásticas, e hipertrofia da calota craniana.

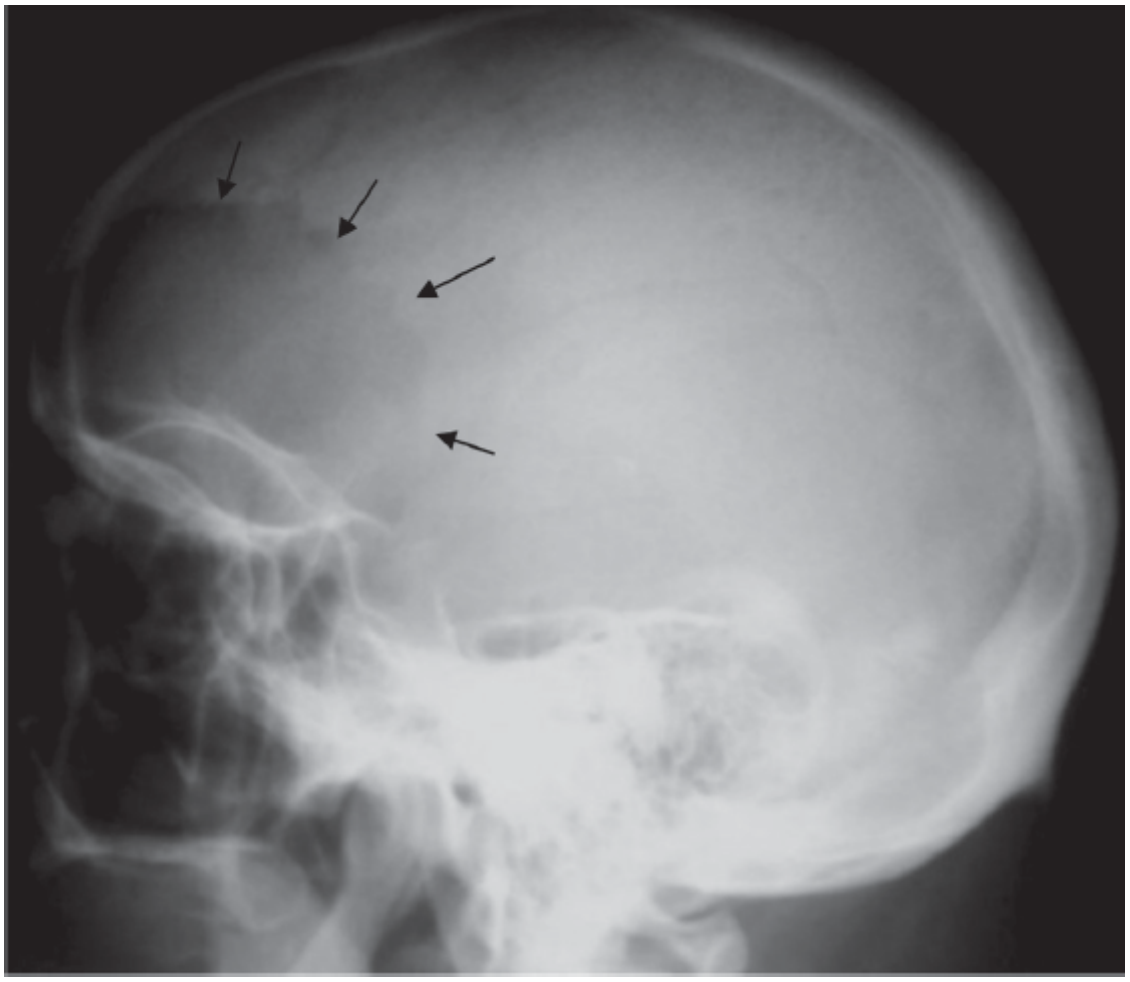


Figura 88.6 Doença de Paget no crânio, com grande lesão osteolítica (osteoporose circunscrita) (*setas*), além de espessamento cortical.

Outros exames

Biopsias ósseas podem ser úteis em casos atípicos. Uma simples biopsia de aspiração às vezes possibilita a visualização dos osteoclastos gigantes que são patognomônicos da doença. Amostras de osso que mostrem o padrão irregular "osso de mármore" podem, também, ser diagnósticas.[4,5,21]

Testes moleculares vêm sendo avaliados para o diagnóstico da DPO. Em recente estudo, a combinação de cinco marcadores genéticos e dois marcadores ósseos propiciou a correta detecção de 88,5% dos pacientes.[29]

COMPLICAÇÕES

As complicações da DPO podem ser neurológicas, reumatológicas, neoplásicas, cardíacas ou metabólicas (Quadro 88.2).[5,22]

Figura 88.7 Lesão osteolítica (*em chama de vela*) na tíbia.

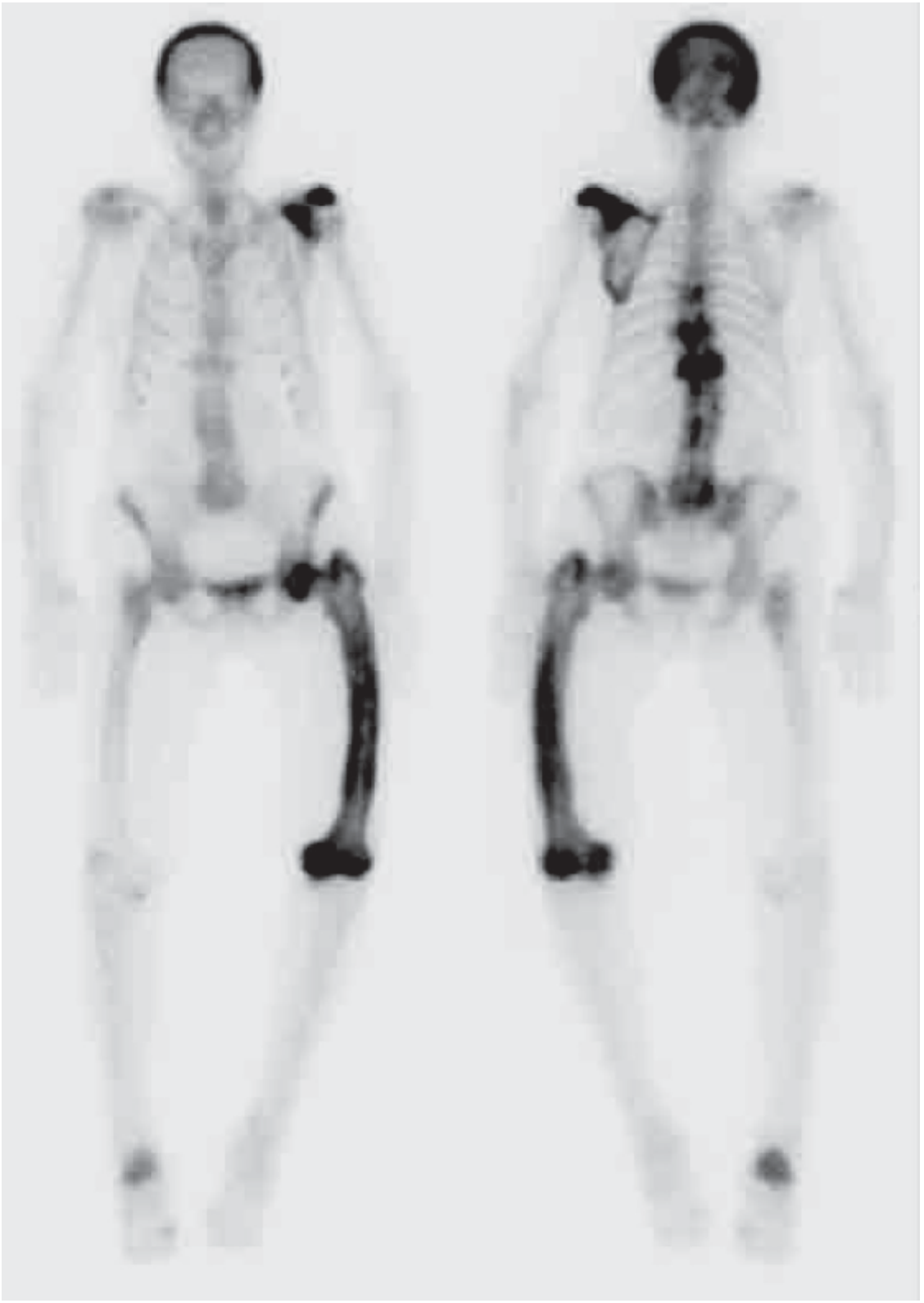


Figura 88.8 Doença de Paget poliostótica. À cintilografia, nota-se envolvimento de crânio, escápula esquerda, vértebras torácicas (T7, T9 e T11), fêmur esquerdo e calcâneo direito.

Quadro 88.2 Complicações da doença de Paget óssea.

Neurológicas

- Disfunção dos nervos cranianos (sobretudo, surdez)
- Paraplegia ou quadriplegia (por compressão do cordão medular)
- Síndromes do túnel do carpo e do tarso (por enclausuramento de nervos periféricos)
- Impressão basilar

- Compressão do tronco cerebral
- Hidrocefalia obstrutiva
- Insuficiência vertebrobasilar
- Demência vascular
- Perda da audição

Reumatológicas

- Osteoartrite
- Gota
- Periartrite calcificada
- Artrite reumatoide

Neoplásicas

- Sarcoma (osteossarcoma, condrossarcoma e fibrossarcoma)
- Tumor de células gigantes

Cardíacas

- Insuficiência cardíaca de alto débito
- Estenose valvar/distúrbios de condução

Metabólicas

- Hipercalcemia/hipercalciúria
- Hiperuricemia
- Nefrolitíase
- Hiperparatireoidismo secundário

Outras

- Isquemia aguda de membro inferior

Neurológicas

O envolvimento dos ossos cranianos pode causar complicações neurológicas, como perda auditiva (neurossensorial ou condutiva), cefaleia, tonturas e, mais raramente, demência vascular e hidrocefalia. Surdez de condução ou neurossensorial é a complicação neurológica mais frequente, sendo observada em 12 a 50% dos pacientes com envolvimento do crânio. Resulta da compressão do oitavo par craniano, do acometimento dos ossículos da orelha média ou otosclerose. O segundo, o quinto e o sétimo pares cranianos podem, menos comumente, sofrer compressão, resultando em distúrbios visuais e paralisia facial.[21,22,30,31]

Compressão do cordão medular e de nervos espinais é comum em pacientes com doença de Paget da coluna (efeito direto de vértebras aumentadas com margens espessadas ou por colapso vertebral). Como consequência, surgem dor, parestesiasou, mais raramente, prejuízo da função neurológica ou paraplegia. Síndromes do túnel do carpo e do tarso podem, eventualmente, ser observadas. Complicações muito raras incluem compressão do tronco cerebral, hidrocefalia obstrutiva, invaginação basilar e das tonsilas cerebelares ou insuficiência vertebrobasilar, decorrentes do envolvimento extenso da base do crânio.[10,21,22,30]

Reumatológicas

Incluem osteoartrite (geralmente, no joelho e quadril) e, menos frequentemente, gota, periartrite calcificada e artrite reumatoide.[7,21]

Neoplásicas

A mais temível complicação da DPO é o sarcoma ósseo (Figura 88.9), que surge em menos de 1% dos pacientes; no entanto, nos que apresentam doença extensa, esse percentual pode chegar a 10%.[21,32,33] Essa complicação resulta em prognóstico bastante desfavorável, com sobrevida de 7,5% em 5 anos (37% nos pacientes com sarcoma, mas sem DPO). A maioria dos pacientes não vive mais de 1 a 3 anos.[5,7,10] Dor, massa tumoral e/ou fraturas em locais previamente acometidos pela doença, associados a um súbito aumento da fosfatase alcalina, são as manifestações mais usuais do sarcoma.[5,33] Na série da Mayo Clinic, o local mais comum de transformação sarcomatosa foi a pelve, seguida do fêmure do úmero. Outras regiões que podem ser afetadas são a face e o crânio. Cerca de 30% dos pacientes idosos com osteossarcoma também têm DPO.[7,21,22] Ocasionalmente, são também vistos fibrossarcomas, condrossarcomas e tumores de células gigantes benignos (TCGB), também chamados *granulomas reparativos*. Os TCGB podem representar uma extensão do tecido pagético para fora do esqueleto, são sensíveis aos bisfosfonatos (BFN) e podem também responder aos glicocorticoides.[5,34]

Cardíacas

Insuficiência cardíaca de alto débito pode raramente ocorrer em pacientes com acometimento de 30% ou mais do esqueleto; decorre de um fluxo sanguíneo ósseo muito aumentado. Estenose de válvula aórtica e distúrbios de condução (bloqueio atrioventricular incompleto e bloqueio de ramo) parecem ser, também, mais comuns em pacientes com DPO grave, em comparação à população geral.[7,21,22]

Metabólicas

Os níveis séricos de cálcio e fósforo encontram-se normais na DPO. Entretanto, hipercalciúria e hipercalcemia podem surgir em caso de imobilização prolongada ou fratura, em decorrência do aumento na reabsorção óssea. Em contrapartida, o achado de hipercalcemia em um paciente ambulatorial sugere o diagnóstico de *hiperparatireoidismo primário* (HPTP) associado. Não está claro se há uma relação entre essas duas doenças, mas HPTP tem sido relatado em até 15 a 20% dos casos de DPO.[35] Nessa situação, a correção do HPTP frequentemente leva à melhora dos sintomas ósseos da DPO[7] e à redução na FAZ.[36] Hiperparatireoidismo secundário pode resultar do aumento da remodelação óssea visto na DPO. O tratamento da DPO com bisfosfonato pode induzir HPTP, o qual pode ser evitado com a suplementação de cálcio e vitamina D.[4,10,21]

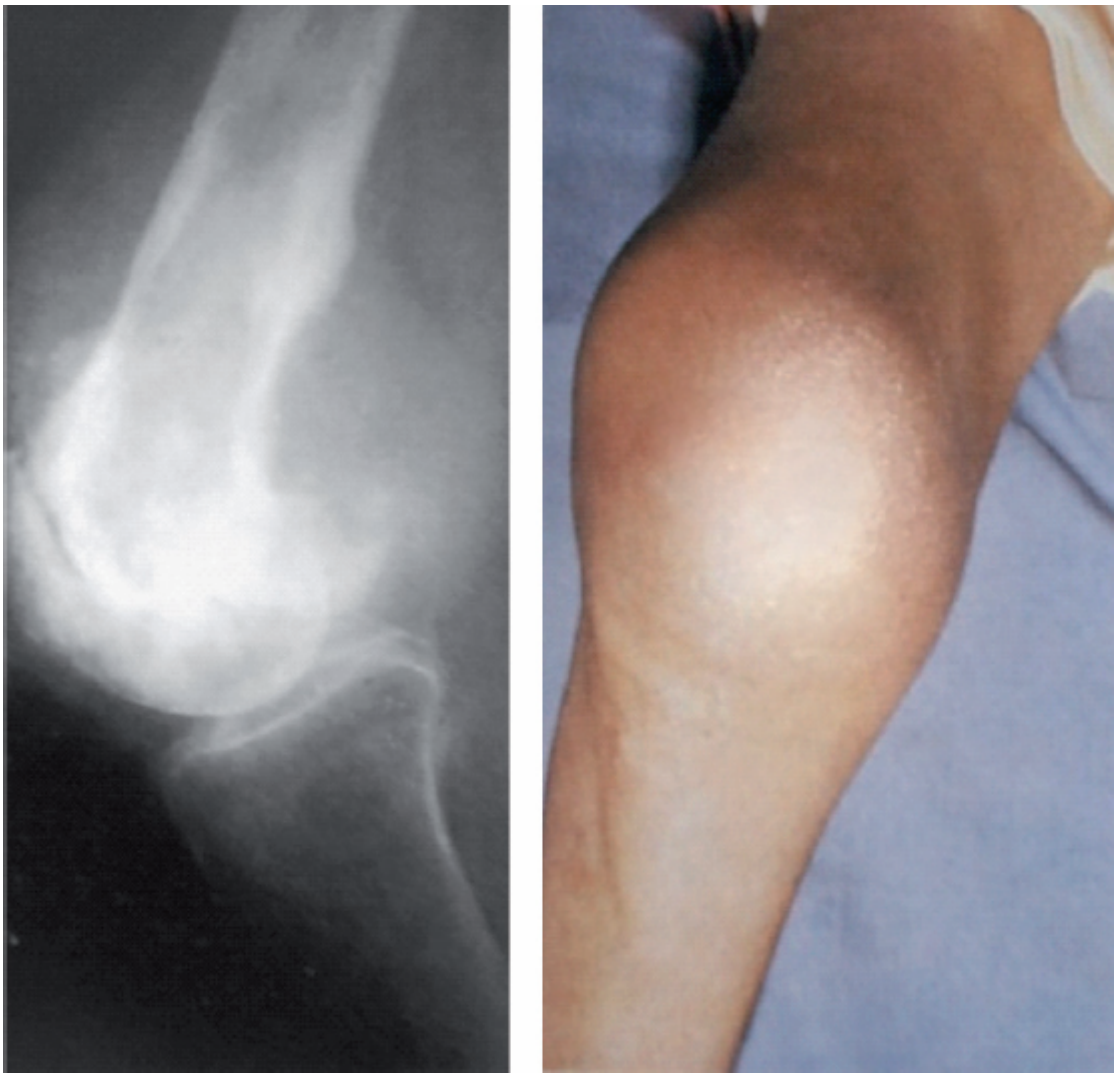


Figura 88.9 Sarcoma ósseo, manifestando-se por dor e tumoração óssea (ocorre em menos de 1% dos casos de doença de Paget e implica prognóstico bastante desfavorável).

Outras complicações

Isquemia aguda de membro inferior, causada por compressão da artéria femoral entre os músculos adutores e uma exostose do fêmur, foi descrita em um paciente com DPO.[37]

TRATAMENTO

Historicamente, os objetivos principais do tratamento da DPO são: restabelecer o metabolismo ósseo normal, promover alívio dos sintomas causados pela doença metabolicamente ativa e prevenir futuras complicações, especialmente deformidades ósseas, osteoartrite secundária, fraturas e compressão de estruturas nervosas.[4,5,21,38] As principais indicações para o tratamento estão listadas no Quadro 88.3. Nos pacientes assintomáticos, costuma-se iniciar o tratamento quando a localização da doença os coloca em risco de futuras complicações.[1,2,10,20-22,39]

Recentemente, foi lançada nova diretriz por um consórcio de organizações internacionais, incluindo a European Calcified Tissues Society, a International Osteoporosis Foundation, a American Society of Bone and Mineral Research, a Bone Research Society e a British Geriatric Society.[40] De acordo com essa diretriz, o tratamento da DPO deveria visar sobretudo ao alívio dos sintomas e não à normalização da fosfatase alcalina. Essa recomendação é baseada em revisão sistemática, que demonstrou haver baixas evidências sobre a eficácia do tratamento com BFN na prevenção de fraturas, prevenção de perda auditiva, diminuição de deformidades, progressão da osteoartrite, melhora da qualidade de vida e prevenção de sangramento em cirurgias eletivas em osso pagético.[40] É também respaldada pelos achados dos estudos PRISM[41] e PRISM-EZ[42] I, nos quais o tratamento intensivo visando à normalização da FAS não melhorou desfechos clínicos, em comparação ao grupo de pacientes cujo objetivo do tratamento era a melhora da dor óssea.

Quadro 88.3 Indicações para o tratamento medicamentoso na doença de Paget óssea.

Benefícios comprovados

- Dor em ossos e articulações pagéticos
- Complicações neurológicas
- Déficit neurológico associado à doença vertebral

Benefícios questionados (baixa evidência)

- Lesões osteolíticas significativas com risco de fratura
- Envolvimento dos ossos longos, vértebras e base do crânio
- Hipercalcemia secundária à imobilização
- Insuficiência cardíaca de alto débito
- Perda de audição
- Pacientes que irão se submeter à cirurgia em ossos pagéticos (diminuir sangramento)

Adaptado de Hsu, 2019;[1] Singer, 2016;[5] Singer et al., 2014;[20] Ralston et al., 2019.[40]

Opções de tratamento

As principais opções terapêuticas para DPO são os BFN e a calcitonina. Os BFN são potentes inibidores da proliferação e atividade dos osteoclastos, além de induzirem apoptose dessas células (Quadro 88.4).[43] Por isso, representam a melhor opção para o tratamento da DPO. A calcitonina tem agora um papel limitado, sendo útil no controle da dor (curto período) nos pacientes com contraindicação ao BFN e na regressão de sintomas neurológicos.[2-4,20,40] Além dos efeitos colaterais, 10% dos pacientes relatam náuseas, gosto metálico e rubor facial, e é frequente o desenvolvimento de anticorpos em até 30 a 60% dos pacientes.[4,44] Recentemente, houve relatos de dois pacientes com intolerância ou contraindicação aos BFN em que o denosumabe mostrou-se eficaz no alívio da dor e na redução da FAS.[40,45] A citada diretriz não recomenda tratar a DPO com o denosumabe, pela insuficiência de dados, mas destaca seu potencial papel em casos de tumor de células gigantes irressecável.[40]

Que bisfosfonato escolher?

■ *Zoledronato*

Também chamado ácido zoledrônico ou zoledronato (ZLN), trata-se de aminobisfosfonato de terceira geração, com alta potência antirreabsortiva, superior à dos outros BFN disponíveis (100 vezes mais, em relação ao pamidronato).[5,43] Está disponível na forma de frascos-ampolas contendo 5 mg da medicação (Aclasta®). Uma infusão intravenosa de 5 mg durante 15 a 20 minutos propicia normalização da FAS em até 93% dos pacientes.[46,47] Nestes casos, é raro que uma nova dose de ZLN se faça necessária antes de 5 anos. ZLN propicia remissões mais precoces e mais duradouras da DPO em relação aos demais BFN (até 6 anos).[48]

Em 2017 foi publicada metanálise pela Cochrane mostrando superioridade dos BFN em relação ao placebo para controle da dor, reforçando o papel dos BFN na terapia da DPO. Quanta às avaliações entre os BFN, foram consideradas ainda inconclusivas, sugerindo uma certa superioridade do ZLN em comparação aos demais.[49] Estudos isolados já demonstraram que o ZLN foi significativamente mais efetivo que o risedronato (30 mg/dia durante 3 meses) em termos de normalização da FAS (89 *vs*. 58% após 6 meses), do alívio mais rápido da dor e da duração da remissão.[26] Pacientes com resistência a outros BFN no tratamento de DPO podem responder ao ZLN.[46,50] Alguns estudos mostraram que o ZLN é eficaz em cerca de 90% dos casos resistentes ao pamidronato.[50]

Quadro 88.4 Terapia da doença de Paget óssea com bisfosfonatos.

Fármaco	Dose	Normalização da FAS (%)	Necessidade de retratamento	Comentários

Zoledronato	5 mg IV (dose única)	100	Raramente, antes de 5 anos	Contraindicado se TFG < 35 mℓ/min
Pamidronato	30 mg IV por 3 dias	60 a 80	Pode ser necessário em 1 a 3 anos	Contraindicado se TFG < 30 mℓ/min
Risedronato	30 mg/dia VO por 2 meses	59 a 73	Pode ser necessário em 2 a 5 anos	Contraindicado se TFG < 30 mℓ/min
Alendronato	40 mg/dia VO por 6 meses	60 a 70	Pode ser necessário em 1 a 5 anos	Contraindicado se TFG < 30 mℓ/min
Ibandronato	150 mg/dia VO por 6 meses	100	Pode ser necessário em 1 a 5 anos	Testado em um limitado número de pacientes

FAS: fosfatase alcalina sérica; IV: via intravenosa; VO: via oral; TFG: taxa de filtração glomerular. Adaptado de Griz et al., 2014; Singer, 2016; Singer et al., 2014.[4,5,20]

■ *Pamidronato*

Após a aplicação de 30 mg de pamidronato em 3 dias consecutivos, normalização da FAS ocorre em 60 a 80% dos pacientes.[4,46] Contudo, desenvolvimento de resistência ao tratamento tem sido relatado, o que pode afetar a taxa de sucesso do retratamento.[4]

■ *Bisfosfonatos orais*

Alendronato (40 mg/dia), risedronato (30 mg/dia) e ibandronato (150 mg/mês) precisam ser administrados durante 6, 2 a 3 meses, e 6 meses, respectivamente, com baixa tolerabilidade.[4,5,20,39]

Por serem potencialmente nefrotóxicos, os BFN não devem ser usados em pacientes com taxa de filtração glomerular < 35 mℓ/min.[43] Reações de fase aguda, como febre e mialgias, ocorrem transitoriamente em cerca de 25% dos pacientes tratados com ZLN ou pamidronato. Uveíte é bem mais rara (cerca de 1%).[4,20]

Em conclusão, ZLN é o BFN de escolha no tratamento da DPO, propiciando, após uma única infusão intravenosa, remissões da doença mais frequentes e mais duradouras. Quanto maior for a supressão da FAS pós-tratamento, mais duradouras serão as remissões. Devem-se almejar níveis de FAS na parte inferior do valor de referência.[2,4,5,20]

O Quadro 88.4 resume o tratamento com BFN para a DPO.

SEGUIMENTO

No seguimento dos pacientes com DPO, considera-se remissão quando são alcançados níveis normais dos marcadores bioquímicos, como a FAS, e remissão parcial quando há queda de mais de 75%, 3 a 6 meses após o início do tratamento. A FAS deve ser dosada a cada 6 meses após o curso da terapia. Um novo tratamento poderá ser instituído quando ela se tornar elevada de novo[4] ou, como proposto por recente diretriz,[40] quando o paciente voltar a apresentar dor óssea. Marcadores de reabsorção óssea, como o CTx, e preferencialmente o NTx urinário,[27,40]apresentam alta sensibilidade, principalmente em indivíduos com FAS normal.[4,24]

CIRURGIA

A partir do momento em que ocorre lesão articular irreversível, principalmente nas articulações que suportam mais peso, há pouco a fazer, a não ser considerar a reposição cirúrgica, quando apropriado. A maioria dos pacientes apresenta boa resposta à cirurgia. Complicações da cirurgia no osso pagético incluem hemorragia, infecção, fraturas patológicas, união retardada e falta de união, dentre outras.[51] Deve ser lembrado que a reabilitação é sempre uma intervenção importante na

doença de Paget óssea. Apesar de aventada utilidade da administração de agentes antirreabsortivos nas semanas que antecederem o ato cirúrgico para prevenção de sangramento, pela possível redução da hipervascularização óssea,[5,21,51,52] Ralston et al.[40] não encontraram benefício dos BFN na redução de sangramento. Além disso, não foi evidenciada superioridade entre diferentes técnicas cirúrgicas na melhora dos sintomas e evolução dos pacientes.[40]

Resumo

A doença de Paget óssea (DPO) é um distúrbio focal da remodelação óssea, inicialmente acompanhada de aumento da reabsorção óssea, seguida de desorganizada e excessiva formação óssea, levando a dor, deformidades e fraturas. Ela se apresenta com variável distribuição geográfica em sua prevalência e predomina em populações anglo-saxônicas. No Brasil, acomete predominantemente pacientes de ascendência europeia, sendo a maioria dos casos oriunda de Recife, em virtude de sua peculiar colonização mista europeia por cerca de quatro séculos. A etiologia da DPO é complexa e envolve fatores ambientais e genéticos. A doença é frequentemente assintomática, e o diagnóstico é feito em geral por meio da dosagem de marcadores da remodelação óssea (principalmente a fosfatase alcalina sérica), da cintilografia óssea e de sinais típicos dos exames clínico e radiológico. Os bisfosfonatos representam o tratamento de escolha na DPO, particularmente o zoledronato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsu E. Paget's disease of bone: updates for clinicians. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2019; 26:329-34.
2. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:657-68.
3. Singer FR. Paget's disease of bone-genetic and environmental factors. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11:662-71.
4. Griz L, Fontan D, Mesquita P et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58:587-99.
5. Singer F. Paget's disease of bone. In: De Groot LJ et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2016 Jan 8.
6. Cooper C, Dennison E, Schafheutle K et al. Epidemiology of Paget's disease of bone. Bone. 1999; 24:3S-5S.
7. Siris E. Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 1998; 13:1061-5.
8. Bandeira F, Assunção V, Diniz ET et al. Characteristics of Paget's disease of bone in the City of Recife, Brazil. Rheumatol Int. 2010; 30:1055-61.
9. Reis RL, Poncell MF, Diniz ET et al. Epidemiology of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. Rheumatol Int. 2012; 32:3087-91.
10. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic bone disease. In: Melmed S et al. (Ed.). Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. pp. 1305-49.
11. Siris ES, Ottman R, Flaster E et al. Familial aggregation of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 1991; 6:495-500.
12. Ralston SH, Albagha OM. Genetic determinants of Paget's disease of bone. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1240:53-60.
13. Cundy T, Naot D, Bava U et al. Familial Paget disease and SQSTM1 mutations in New Zealand. Calcif Tissue Int. 2011; 89:258-64.
14. Werner de Castro GR, Heiden GI et al. Paget's disease of bone: analysis of 134 cases from an island in Southern Brazil: another cluster of Paget's disease of bone in South America. Rheumatol Int. 2012; 32:627-31.
15. Gallone S, Di Stefano M, Fenoglio P et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Paget's disease of bone: an association study. Cytokine. 2011; 56:560-3.
16. Falchetti A, Di Stefano M, Marini F et al. Two novel mutations at exon 8 of the Sequestosome 1 (SQSTM1) gene in an Italian series of patients affected by Paget's disease of bone (PDB). J Bone Miner Res. 2004; 19:1013-7.
17. Albagha OM, Wani SE, Visconti MR et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. Nat Genet. 2011; 43:685-9.
18. Chung PY, Beyens G, de Freitas F et al. Indications for a genetic association of a VCP polymorphism with the pathogenesis of sporadic Paget's disease of bone, but not for TNFSF11 (RANKL) and IL-6 polymorphisms. Mol Genet Metab. 2011; 103:287-92.
19. Reddy SV, Singer FR, Roodman GD. Bone marrow mononuclear cells from patients with Paget's disease contain measles virus nucleocapsid messenger ribonucleic acid that has mutations in a specific region of the sequence. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:2108-11.
20. Singer FR, Bone HG 3rd, Hosking DJ et al. Endocrine Society. Paget's disease of bone: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:4408-22.
21. Papapoulos SE. Paget's disease of bone – clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. Bailliere's Clin Endocrinol Metab. 1997; 11:117-44.
22. Shoback D, Marcus RJW, Bickle D. Metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Gardner DG (Ed.). Basic and clinical endocrinology. 7th ed. New York: McGraw-Hill & Lange; 2004. pp. 295-361.
23. Cundy T, McAnulty K, Wattie D et al. Evidence for secular change in Paget's disease. Bone. 1997; 20:69-71.
24. Bandeira F, Griz L, Caldas G et al. A single center experience of 103 cases. Paget's disease of bone in Brazil. Proceedings of the International Symposium on Paget's Disease of Bone/Fibrous Dysplasia: Advances and Challenges 2006. The Paget's Foundation, National Institute of Health, pp. 53.

25. Hardy TG, McNab AA. Bilateral enophthalmos associated with Paget dis-ease of the skull: a case report. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2002; 18:388-90.
26. Hosking D, Lyles K, Brown JP et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. J Bone Miner Res. 2007; 22:142-8. Erratum in: J Bone Miner Res. 2007; 22:773.
27. Al Nofal AA, Altayar O, BenKhadra K et al. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2015; 26:1875-91.
28. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196 (Suppl 6):S64-75.
29. Guay-Bélanger S, Simonyan D, Bureau A et al. Development of a molecular test of Paget's disease of bone. Bone. 2016; 84:213-21.
30. Poncelet A. The neurologic complications of Paget's disease. J Bone Miner Res. 1999; 14(Suppl 2):88-91.
31. Monsell EM. The mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. Laryngoscope. 2004; 114:598-606.
32. Crozier F, Margain D, Lebrigand B et al. Osteosarcoma manifesting as Paget's bone disease. J Radiol. 2000; 81:243-5.
33. Fransen P, Mestdagh C, Dardenne G. Pagetic sarcoma of the calvarium: report of two cases. Acta Neurol Belg. 1998; 98:352-5.
34. Rendina D, Mossetti G, Soscia E et al. Giant cell tumor and Paget's disease of bone in one family: geographic clustering. Clin Orthop. 2004; 421:218-24.
35. Posen S, Clifton-Bligh P, Wilkinson M. Paget's disease of bone and hyperparathyroidism: coincidence or causal relationship? Calcif Tissue Res. 1978; 26:107-9.
36. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermode DG. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of the skeletal response to parathyroidectomy. Calcif Tissue Int. 1999; 65:427-35.
37. Manuel-Rimbau E, Julia J, Lozano P et al. Acute ischemia of the lower limb. An unusual complication of Paget's disease of bone. J Cardiovasc Surg (Torino). 1999; 40:275-7.
38. Siris ES, Lyles KW, Singer FR et al. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. J Bone Miner Res. 2006; 21(Suppl 2):P94-8.
39. Naot D. Paget's disease of bone: an update. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011; 18:352-8.
40. Ralston SH, Corra-Gudino L, Cooper C et al. Diagnosis and management of Paget´s disease of bone in adults: a clinical guideline. J Bone Miner Res. 2019; 34:579-604.
41. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD et al. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 2010; 25:20-31.
42. Tan A, Goodman K, Walker A et al. Long-term randomized trial of intensive versus symptomatic management in Paget's disease of bone: the PRISM-EZ study. J Bone Miner Res. 2017; 32:1165-73.
43. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. May Clin Proced. 2008; 83:1032-45.
44. Dietrich FM, Fisher JA, Bijvoet OLM. Formation of antibodies to synthetic human calcitonin during treatment of Paget's Disease. Acta Endocrinol. 1979; 92:468-76.
45. Reid I, Sharma S, Kalluru R et al. Treatment of Paget's disease of bone with denosumab: case report and literature review. Calcif Tissue Int. 2016; 99:322-5.
46. Griz L, Colares V, Bandeira F. Treatment of Paget's disease of bone: importance of the zoledronic acid. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50:845-51.
47. Maricic M. Zoledronic acid for Paget's disease of bone. Drugs Today (Barc). 2007; 43:879-85.
48. Reid IR, Lyles K, Su G et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in paget disease: Data to 6.5 years. J Bone Miner Res. 2011; 26:2261-70.
49. Corra-Gudino L, Tan AJH, del Pino-Montes J et al. Bisphophonates for Paget´s disease of bone in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017, 12 Art No.: CD 004956.
50. Merlotti D, Gennari L, Martini G et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 2007; 22:1510-7.
51. Kaplan FS. Surgical management of Paget's disease. J Bone Miner Res. 1999; 14(Suppl 2):34-850.
52. Ralston SH, Corra-Gudino L, Cooper C et al. Diagnosis and management of Paget´s disease of bone in adults: A clinical guideline. J Bone Miner Res. 2019; 34:579-604.

89

Raquitismo e Osteomalacia

Erik Trovão Diniz • Erico Higino de Carvalho

INTRODUÇÃO

O raquitismo e a osteomalacia são doenças metabólicas caracterizadas pela diminuição da mineralização óssea. No raquitismo, o defeito de mineralização ocorre na placa epifisária de crescimento; na osteomalacia há comprometimento dos ossos cortical e trabecular. Em geral, ocorrem associados e, após o fechamento da cartilagem epifisária, apenas a osteomalacia permanece.[1-5]

A formação e o desenvolvimento ósseos dependem da produção de uma matriz, composta pelo colágeno produzido pelos osteoblastos, seguida de sua mineralização com a deposição dos cristais de hidroxiapatita, compostos de cálcio e fósforo. Uma das principais causas de falha do processo de mineralização é a inadequada concentração extracelular desses íons, ou dos elementos responsáveis pela sua absorção, em especial a vitamina D.[1,3,5]

INTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DE CÁLCIO, FÓSFORO, VITAMINA D, PTH E FGF-23

A vitamina D (colecalciferol), proveniente da dieta ou produzida pela pele, precisa ser carreada até o fígado, onde sofrerá um processo de hidroxilação pela 25-hidroxilase, formando a 25-hidroxivitamina D (25-OHD). Esta segue até os rins para ser ativada em 1,25-di-hidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$) – calcitriol, a partir da ação catalítica da 1α-hidroxilase, cuja síntese é regulada pelo paratormônio (PTH).[6]

É a $1,25(OH)_2D$ que exercerá as funções fisiológicas da vitamina D, atuando no intestino (estimulando a absorção de cálcio), nos rins (otimizando a reabsorção tubular de cálcio e fósforo) e no tecido ósseo, onde promove a diferenciação dos osteoblastos. Para desempenhar sua função, o calcitriol liga-se a receptores (nucleares) da vitamina D (VDR), formando heterodímeros com os receptores do ácido retinoico.[6,7]

A regulação da 1α-hidroxilase é, portanto, fundamental para manter a homeostase do cálcio e do fósforo. Faz parte deste controle:

- PTH e cálcio: na hipocalcemia, aumenta-se a secreção do PTH que estimula a 1a-hidroxilase, elevando os níveis de calcitriol, para que este possa restabelecer a normocalcemia. A $1,25(OH)_2D$, por sua vez, exerce efeito inibitório na secreção de PTH
- Fósforo: diante da hipofosfatemia, a 1a-hidroxilase é ativada e estimula a produção de calcitriol, que eleva a absorção intestinal de fósforo e normaliza a fosfatemia. Esta, no entanto, depende também da taxa de reabsorção renal de fósforo (TRP), mediada pelo cotransportador de sódio e fósforo (NaPT-2c), cuja redução da atividade gera aumento da fosfatúria, com consequente hipofosfatemia e aumento do calcitriol[8]
- Fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23): Este peptídeo é produzido pelos osteócitos em resposta à hiperfosfatemia e age diminuindo a TRP. Também inibe a 1a-hidroxilase, resultando em menor absorção intestinal de fósforo e cálcio. Ao mesmo tempo, ativa a enzima renal 24-hidroxilase que forma a 24,25-di-hidroxivitamina D, metabólito inativo da vitamina D. Para exercer seus efeitos celulares, o FGF-23 depende de um correceptor, conhecido como α-*klotho*.[8,9]

Percebe-se, portanto, que a mineralização óssea depende de um equilíbrio adequado entre os fatores humorais citados. Qualquer alteração que cause redução nos níveis de cálcio, fósforo e/ou vitamina D, podem, portanto, provocar um quadro

de desmineralização óssea.

Além da homeostase desses fatores, a mineralização depende também de uma função normal da fosfatase alcalina, produzida pelos osteoblastos. Esta enzima degrada o pirofosfato inorgânico, substância que atua inibindo a deposição da hidroxiapatita no colágeno ósseo. Sem a fosfatase alcalina, ocorre acúmulo do pirofosfato e, consequentemente, desmineralização óssea.[8,10]

CLASSIFICAÇÃO

É possível classificar raquitismo/osteomalacia de acordo com sua etiologia:

- Deficiência de vitamina D (em geral, associado à hipocalcemia)
- Hipofosfatêmico (predomina a hipofosfatemia crônica)
- Hipocalcêmico
- Defeito primário da mineralização (em que o aporte mineral é normal).[1-5,11]

Dentro dessas categorias etiológicas, pode-se ainda classificar o raquitismo/osteomalacia em congênito ou adquirido.[2-4] O Quadro 89.1 resume a classificação.

O raquitismo/osteomalacia hipofosfatêmico pode ainda ser classificado como dependente ou independente de FGF-23, a depender do papel deste hormônio na fisiopatologia da hipofosfatemia (Quadro 89.2).[2,8]

Quadro 89.1 Classificação e etiologia dos diferentes tipos de raquitismo/osteomalacia.

Relacionados com a deficiência de vitamina D

- Congênitos
  - Raquitismo por deficiência de 1a-hidroxilase
  - Raquitismo por resistência do receptor de vitamina D
  - Raquitismo por deficiência da proteína ligadora de vitamina D
  - Raquitismo por deficiência de 25-hidroxilase
- Adquiridos
  - Baixa ingestão de vitamina D
  - Baixa exposição solar
  - Síndromes de má absorção intestinal e derivação gástrica em Y de Roux
  - Insuficiências hepática e renal
  - Anticonvulsivantes
  - Acidose sistêmica

Relacionados com a hipofosfatemia

- Congênitos
  - Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X
  - Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante
  - Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo
  - Raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria
- Adquiridos

- Redução da absorção intestinal de fósforo
  - Síndromes de má absorção, derivação gástrica em Y de Roux
  - Antiácidos (hidróxido de alumínio)
- Redução da reabsorção renal de fósforo
  - Tubulopatias, síndrome de Fanconi
  - Aumento da síntese de FGF-23
- Osteomalacia oncogênica (tumores mesenquimais)
- Síndrome de McCune-Albright
- Síndrome do nevo epidérmico

Relacionados com a hipocalcemia

- Baixa ingestão de cálcio
- Síndrome de má absorção, derivação gástrica em Y de Roux

Relacionados com defeito primário da mineralização

- Congênito
  - Hipofosfatasia
- Adquiridos
  - Intoxicação por fluoretos, etidronato, chumbo e cádmio
  - Intoxicação por alumínio (hemodiálise)
  - Acidose sistêmica

FGF-23: fator de crescimento de fibroblastos 23.

Quadro 89.2 Classificação de raquitismo/osteomalacia hipofosfatêmico de acordo com o papel do FGF-23 na fisiopatologia da hipofosfatemia.

Raquitismo hipofosfatêmico dependente de FGF-23

- Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo
- Osteomalacia oncogênica
- Síndrome de McCune-Albright
- Síndrome do nevo epidérmico

Raquitismo hipofosfatêmico independente de FGF-23

- Redução da absorção intestinal de fósforo
- Síndrome de Fanconi
- Raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria

DIAGNÓSTICO

Embora não existam diferenças significativas nas apresentações clínica e radiológica das diversas causas de raquitismo/osteomalacia, os achados laboratoriais podem ajudar na distinção entre elas.[2-4]

Quadro clínico

Os sinais e sintomas do raquitismo podem ocorrer desde o primeiro ano de vida e progredir, ou aparecer em qualquer faixa etária, dependendo da causa. Há atraso no fechamento das fontanelas cranianas, no crescimento e no desenvolvimento motor, bem como fronte olímpica, amolecimento e diminuição da espessura do crânio (craniotabes), e retardo na erupção dos dentes, com hipoplasia do esmalte.[2-4,8]

O abaulamento da junção costocondral determina o sinal conhecido como *rosário raquítico* (Figura 89.1). Ademais, sulco de Harrison (retração das costelas inferiores próximo ao diafragma), disfunção e infecção respiratórias são frequentes. Os ossos longos apresentam extremidades alargadas, encurvamentos, coxa vara e joelho varo ou valgo (Figuras 89.2 e 89.3). A coluna vertebral pode apresentar deformidades em "S", cifose, escoliose e acentuação da lordose lombar (Figura 89.4). Outros sintomas são hipotonia, fraqueza muscular, dores e fraturas.[2,12-14]

Convulsões decorrentes de hipocalcemia, assim como os sinais de Chvostek e Trousseau, são características dos raquitismos causados por deficiência de vitamina D. A alopecia também ocorre no raquitismo por resistência do receptor da vitamina D (Figura 89.5).[2]

A osteomalacia surge em qualquer idade, com dores e deformidades progressivas em coluna e membros inferiores. O início dos sintomas costuma ser insidioso e pode haver hipersensibilidade dolorosa à palpação óssea. Ocorre fraqueza muscular tipicamente proximal, associada ou não à perda de massa magra. Com o tempo, o paciente pode apresentar dificuldade de locomoção, ficando restrito ao leito. As fraturas são causadas por mínimo ou nenhum trauma, predominando em costelas, vértebras e ossos longos.[11,15]

Figura 89.1 Rosário raquítico (abaulamento da junção costocondral).

Figura 89.2 Deformidades em membros inferiores em casos de raquitismo por deficiência de vitamina D (**A** e **B**) e raquitismo hipofosfatêmico (**C**).

Figura 89.3 Raquitismo: paciente com geno valgo.

Quadro radiológico

As alterações clássicas do raquitismo são observadas em epífises e metáfises dos ossos longos em que se encontram alargadas – "em taça", com atraso na maturação óssea (Figura 89.6).[2]

Nas demais regiões, observam-se os sinais de osteomalacia, com osteopenia generalizada e encurvamento dos ossos longos (Figura 89.7). As pseudofraturas (*zonas de Looser*), também conhecidas como pseudofraturas de Milkman, surgem como linhas radiotransparentes no córtex, perpendiculares ao comprimento e com cerca de 2 a 5 mm de espessura. Costumam ser bilaterais e simétricas e mais frequentes em colo do fêmur, omoplata e púbis (Figura 89.8). Podem também ser encontradas na diáfise do fêmur, imediatamente abaixo do trocânter menor, e costumam aparecer como áreas hipercaptantes na cintilografia óssea.[1,2,4,11]

Também são verificadas fraturas e deformidades na caixa torácica e na coluna vertebral: vértebras bicôncavas, cifoescoliose e lordose acentuada. Em casos de deficiência de vitamina D, com consequente hiperparatireoidismo secundário, pode haver, raramente, cistos ósseos e reabsorção subperiostal nas falanges.[1,2,4,16]

Achados laboratoriais

Em todo paciente com quadro clínico compatível, devem-se dosar: cálcio e fósforo séricos, 25-OHD, PTH e fosfatase alcalina. Esta última encontra-se aumentada em todos os casos (exceto na hipofosfatasia), refletindo a avidez do osteoide não mineralizado.[1,2-4,11]

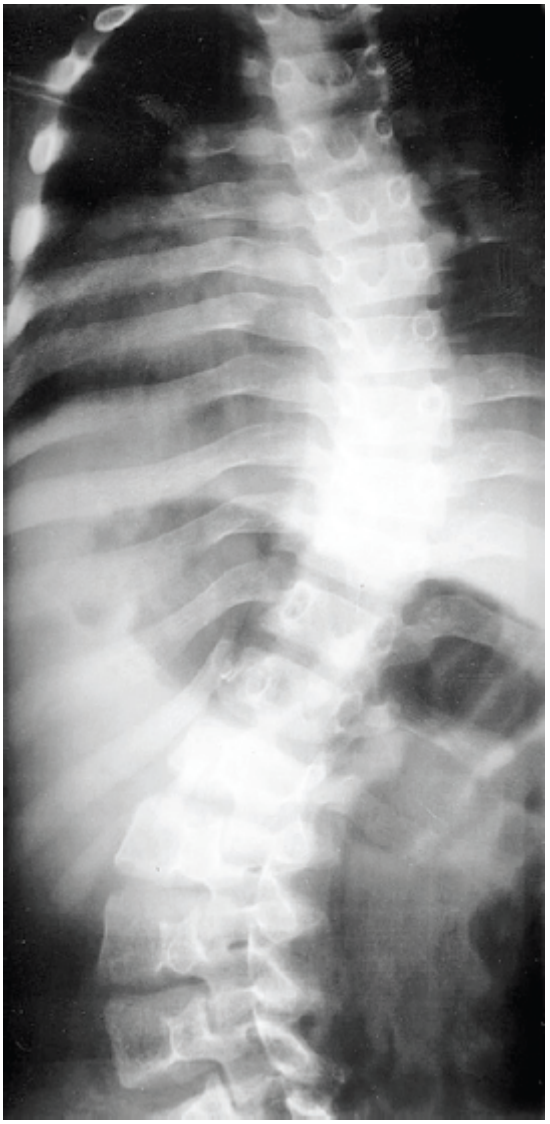


Figura 89.4 Osteomalacia em uma adolescente de 14 anos de idade. Notar a coluna vertebral em "S", com escoliose toracolombar e rotação das vértebras lombares.

Figura 89.5 Raquitismo por resistência do receptor da vitamina D em um menino de 13 anos de idade. Ele apresentava baixa estatura, alopecia, deformidades ósseas graves, escoliose, alargamento dos punhos e arqueamento de membros inferiores.

Os níveis de cálcio e fósforo podem variar de baixos a normais-baixos, a depender da etiologia. Nas causas relacionadas com hipofosfatemia, os níveis de fósforo podem atingir valores próximos ou abaixo de 1 mg/dℓ. Nas causas relacionadas com deficiência de vitamina D, a hipocalcemia costuma predominar e os níveis de 25-OHD encontram-se reduzidos (nos casos adquiridos, seus níveis tipicamente são < 10 ng/mℓ).[17]

Os níveis de PTH costumam estar aumentados, quando há hipocalcemia, deficiência de vitamina D (25-OHD < 20 ng/mℓ) ou redução da síntese de calcitriol, como ocorre por excesso de FGF-23.[2,3]

O FGF-23 pode ser dosado na suspeita de osteomalacia oncogênica, em que altos níveis são esperados. Entretanto, como sua dosagem nem sempre se encontra disponível, a dosagem de $1,25(OH)_2D$ pode servir como marcador indireto de seus altos níveis nos casos de osteomalacia oncogênica ou raquitismo hipofosfatêmico (HR) congênito, pois estará suprimida ou inapropriadamente normal (se há hipofosfatemia, espera-se elevação do calcitriol).[9,18]

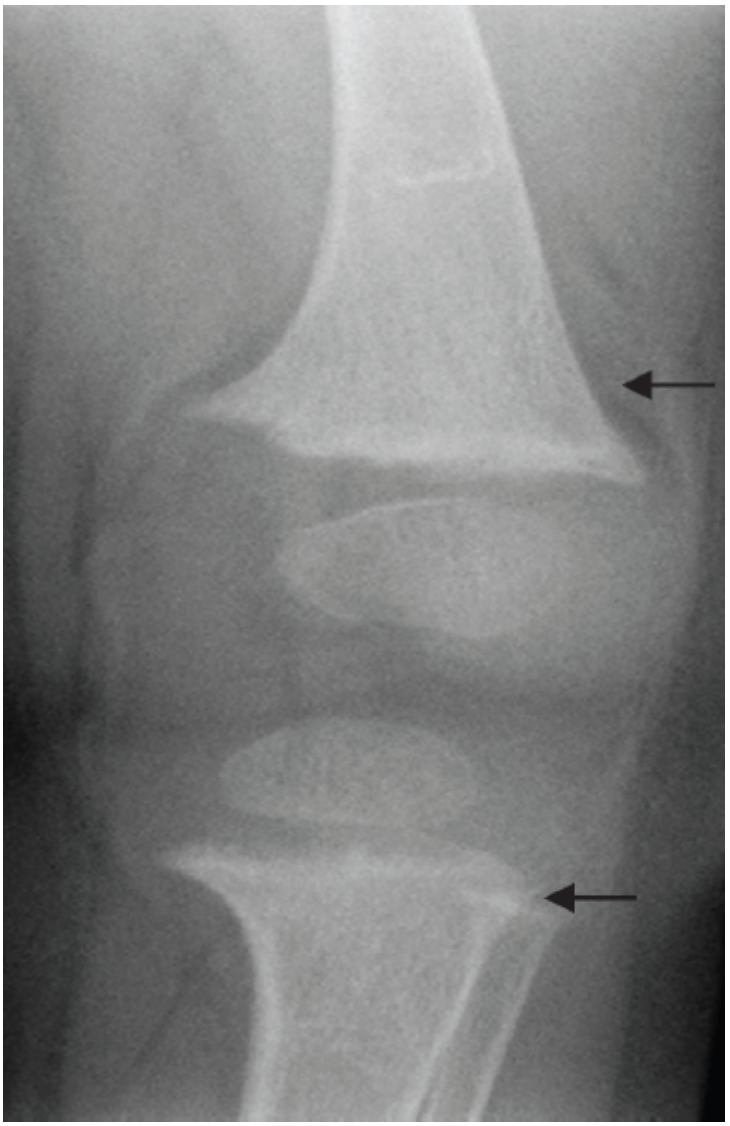
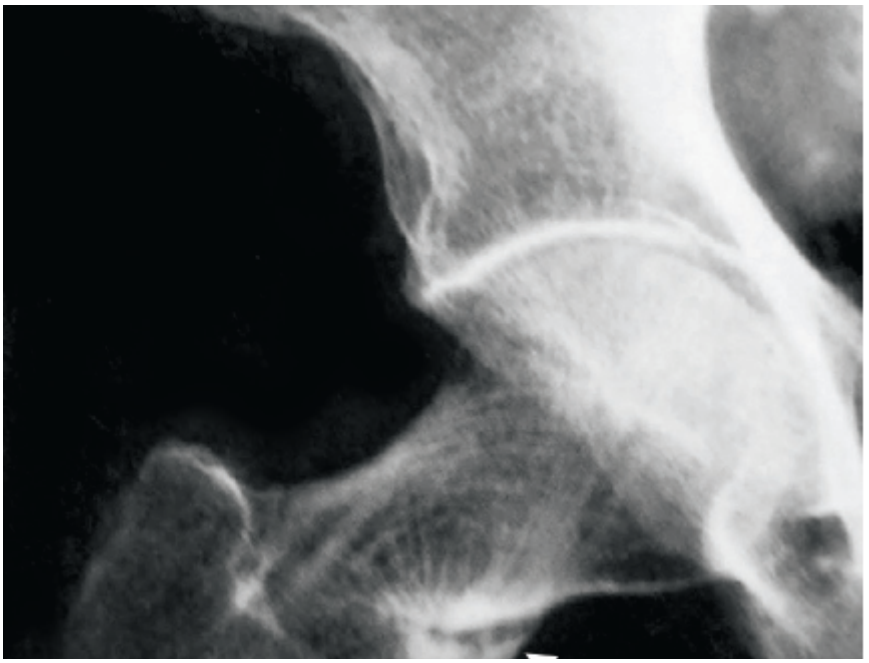


Figura 89.6 Alargamento de epífises e metáfises em joelho, com aspecto de taça (*setas*).

Figura 89.7 Raquitismo por resistência do receptor da vitamina D em menino de 13 anos de idade. Exame radiológico de membros inferiores mostrando rarefação óssea, lesões císticas, intenso arqueamento externo dos fêmures, sinais de fratura consolidada, bem como arqueamentos internos de tíbia e fíbula.

Além de marcador indireto de FGF-23, a dosagem de $1,25(OH)_2D$ é um importante exame para o diagnóstico diferencial das diferentes causas de raquitismo. Nos casos de deficiência de 1α-hidroxilase, por exemplo, constata-se redução do calcitriol; e nos casos de resistência do receptor da vitamina D, seus níveis estão elevados.[2,4,11]



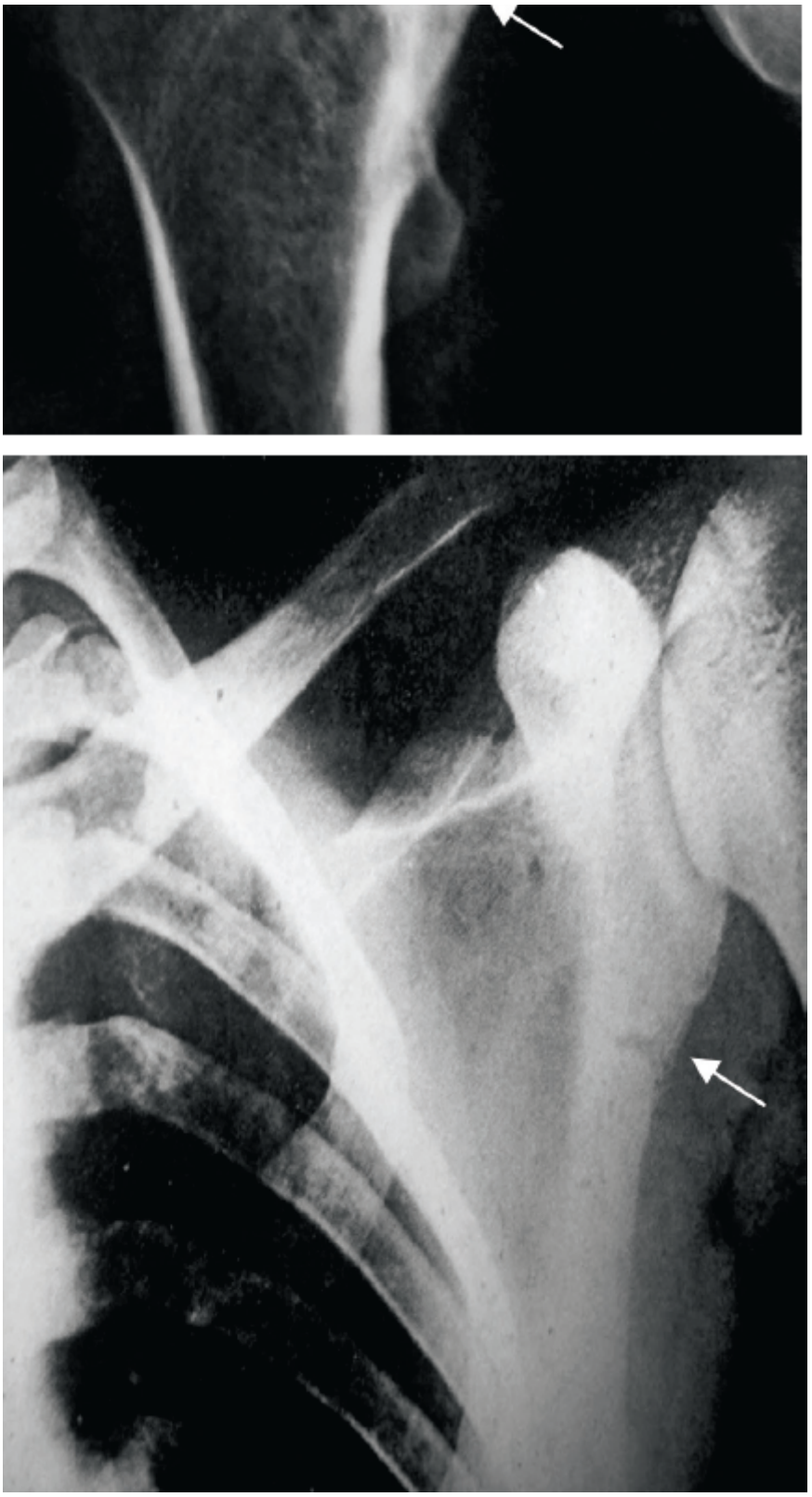


Figura 89.8 Aspecto característico das zonas de Looser ou pseudofraturas (*setas*).

Por fim, a dosagem do fósforo urinário pode ser útil para o cálculo da TRP. Nos casos de hipofosfatemia por perda renal, haverá uma baixa TRP (< 85%).[8,19] Quando o problema for o baixo aporte de fósforo, a TRP estará elevada. Calcula-se a TRP pela seguinte fórmula:

$$\text{TRP: } (1 - P_u \times Cr_p / P_p \times Cr_u) \times 100$$

em que: TRP = taxa de reabsorção renal de fósforo; P_u = fósforo urinário; Cr_p = creatinina plasmática; P_p = fósforo plasmático; Cr_u = creatinina urinária.

O Quadro 89.3 resume os achados laboratoriais nos diferentes tipos de raquitismo/osteomalacia.

Quadro 89.3 Achados laboratoriais nos diferentes tipos de raquitismo/osteomalacia.

	Baixo aporte de P	SF	OHO	LXHR, ADHR, RAHR	HHR	Baixo aporte de VD	D1HR	RRDR	HF
Ca	N	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N	N ou ↓	↓	↓	N ou ↑
P	↓	↓	↓	↓	↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↑
25-OHD	V	V	V	V	V	↓	V	V	V
1,25(OH)2D	↑	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	↑	N ou ↓	↓↓	↑↑	N
PTH	N	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↑	N	↑	↑	↑	N
FA	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	N ou ↓
TRP	↑	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	N
Calciúria	N	N ou ↑	N ou ↓	N ou ↓	↑	↓	↓	↓	N ou ↑

Ca: cálcio sérico; P: fósforo sérico; 25-OHD: 25-hidroxivitamina D; 1,25$(OH)_2$D: 1,25-di-hidroxivitamina D; PTH: paratormônio; FA: fosfatase alcalina; TRP: taxa de reabsorção de fósforo; N: normal; V: variável; SF: síndrome de Fanconi; OHO: osteomalacia hipofosfatêmica oncogênica; LXHR: raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X; ADHR: raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante; RAHR: raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo; HHR: raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria; D1HR: raquitismo por deficiência de 1a-hidroxilase; RRDR: raquitismo por resistência do receptor da vitamina D; HF: hipofosfatasia; VD: vitamina D.

Densitometria óssea

A densitometria óssea obtida pela técnica de absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) não consegue diferenciar a osteoporose da osteomalacia, não sendo útil para o diagnóstico desta última. Entretanto pode ser solicitada antes do início do tratamento e 6 meses depois para acompanhamento da resposta terapêutica.[20]

Histologia

O raquitismo caracteriza-se por alterações na placa epifisária de crescimento, na qual a zona de hipertrofia está alongada e com desorganização da arquitetura das colunas celulares.

Na osteomalacia, há alterações da mineralização dos ossos cortical e trabecular. O rebordo osteoide aparece aumentado e pouco mineralizado (Figura 89.9). A velocidade de mineralização está diminuída (MLT – intervalo de tempo de mineralização – superior a 100 dias); e a marcação da frente de mineralização com tetraciclina é deficiente (Figura 89.10).[21,22] Embora condições de intensa remodelação óssea, como hiperparatireoidismo, doença de Paget e hipertireoidismo, também alarguem o osteoide, a velocidade da mineralização também se eleva. Embora seja o padrão-ouro para o diagnóstico, o exame histológico não deve ser realizado de rotina, por ser complexo e invasivo.[1,15,22]

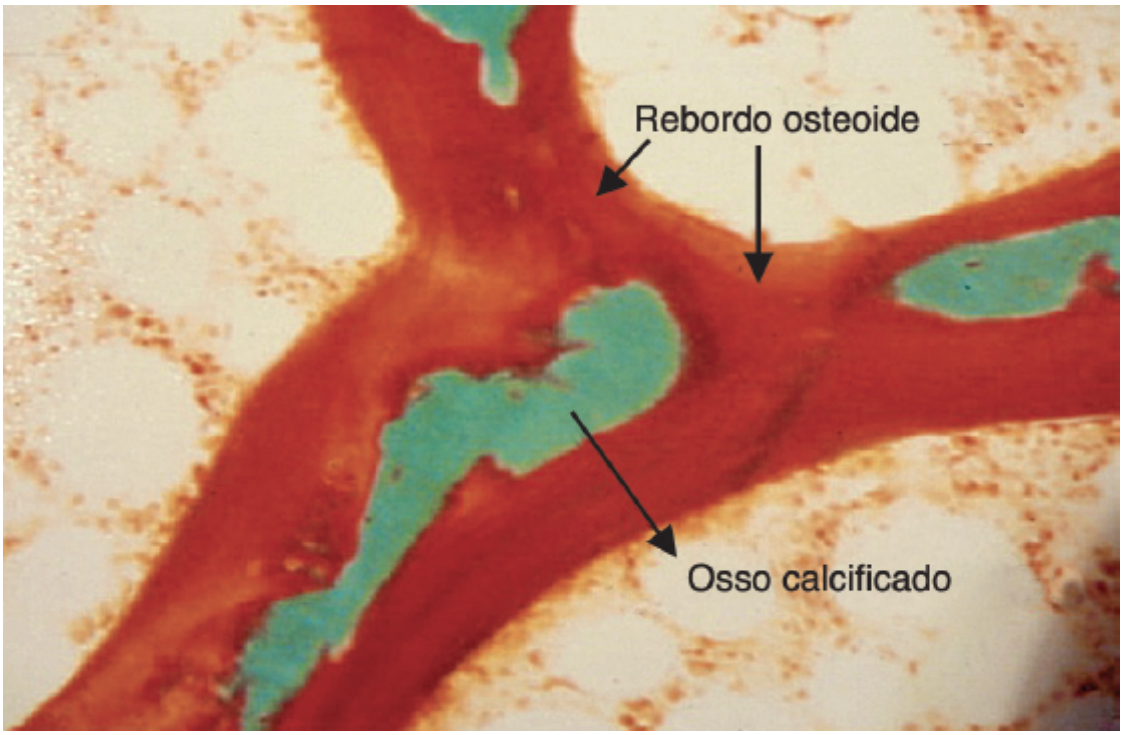


Figura 89.9 Exame histológico. Biopsia óssea da crista ilíaca em um paciente com osteomalacia hipofosfatêmica. Osso trabecular com rebordo osteoide muito aumentado. (Coloração Goldner, 250×.)

RAQUITISMO E OSTEOMALACIA HIPOFOSFATÊMICOS

Causas congênitas

O HR congênito é caracterizado por perda renal de fosfato (baixa TRP). São exemplos: HR ligado ao X (XLHR), HR autossômico dominante (ADHR), HR autossômico recessivo (ARHR) e HR com hipercalciúria. Com exceção deste último, tais distúrbios têm em comum ação excessiva do FGF-23, em função de uma clivagem proteica diminuída desse hormônio, e níveis séricos de $1,25(OH)_2D$ inadequadamente normais ou baixos.[2,8,23]

■ *Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X*

Tipo mais comum de raquitismo congênito (prevalência de 1/20.000 nascidos vivos),[24] o XLHR é causado por mutações inativadoras do gene *PHEX* (*phosphate regulating endopeptidases on the X chromosome*), localizado no cromossomo Xp22-1.[8,25-27]

A mutação do gene *PHEX* gera uma proteína defeituosa, incapaz de degradar o FGF-23. Este último, em excesso, aumenta a fosfatúria e inibe a 1α-hidroxilase.[8,25,28,29]

O XLHR afeta os meninos homozigotos e as meninas heterozigotas. A gravidade da doença é variável na mesma família. Tipos leves podem manifestar-se apenas por hipofosfatemia, sem lesões ósseas.[3,8] Quando se expressa em adultos, cursa com calcificação de tendões e ligamentos (entesopatia) e osteófitos, que surgem na terceira e quarta décadas de vida.[2,30,31]

Geralmente, em função da redução da TRP, ocorre hipofosfatemia crônica. Níveis séricos de cálcio e PTH se encontram mais frequentemente normais, mas os de $1,25(OH)_2$ D estão inapropriadamente normais. A calciúria apresenta-se diminuída ou normal, e os níveis de FGF-23 aumentados.[8,9,32,33] A análise genética do *PHEX* pode ser realizada para fazer o diagnóstico diferencial com as demais causas de HR congênito.

■ *Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante*

O ADHR é causado por mutações *missense* no gene do FGF-23, as quais impedem a clivagem proteolítica desse hormônio pelo *PHEX*.[31,34,35] O quadro clínico e laboratorial assemelha-se ao do XLHR, embora a doença possua uma idade de início mais variável. Em alguns casos, a hipofosfatemia coincide, em mulheres, com a menarca ou surge após a gestação.[36] Acredita-se, inclusive, que a deficiência de ferro funcione como um gatilho ambiental para a expressão clínica da mutação.[9,37]

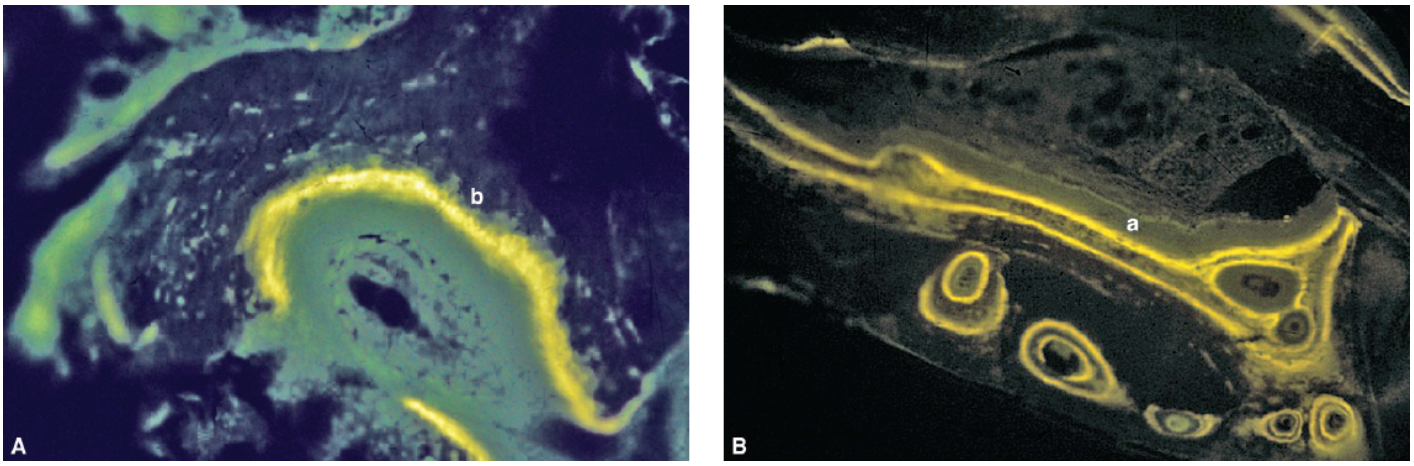


Figura 89.10 Exame histológico. Biopsia de crista ilíaca em paciente com osteomalacia hipofosfatêmica, marcada com tetraciclina (**A**). Notar as linhas de mineralização confluentes, devido à velocidade de mineralização reduzida (**b**). Comparar com **B**, em que se vê o aspecto do osso normal na crista ilíaca marcado com tetraciclina, com dupla marcação com tetraciclina (**a**).

■ *Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo*

O ARHR é, em geral, causado por mutações inativadoras no gene da matriz proteica da dentina-1 (*DMP-1*), caracterizando o subtipo 1 da doença.[38,39] Devido à mutação, o FGF-23 encontra-se elevado, provocando um quadro clínico e laboratorial semelhante ao XLHR.[2,8]

Outras mutações inativadoras descritas atingem os genes *ENPP1* (subtipo 2)[40,41] e *FAM20C* (subtipo 3),[42,43] que codificam proteínas clivadoras do FGF-23.

■ *Raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria*

De herança autossômica recessiva, o raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria resulta de mutações no gene *SLC34A3*, codificador da NaPT-2c.[44,45] Como consequência, ocorrem diminuição da TRP e hipofosfatemia. Não há, portanto, participação do FGF-23 na sua fisiopatologia, não ocorrendo comprometimento da 1α-hidroxilase. Desta forma, ocorre aumento da sua atividade em resposta à hipofosfatemia, gerando uma maior absorção intestinal de cálcio e consequente hipercalciúria, sendo este um achado laboratorial que a distingue das demais causas de HR.[2,3]

Portadores heterozigóticos de mutações no gene *SLC34A3* podem manifestar a doença apenas na idade adulta, com baixa massa óssea, fraturas múltiplas, hipofosfatemia e hipercalciúria. Em formas ainda mais leves, ocorrem apenas hipofosfatemia, hipercalciúria e nefrolitíase, sem doença óssea.[8,46]

Causas adquiridas

■ *Síndrome de Fanconi*

A hiperfosfatúria típica da síndrome de Fanconi desencadeia quadro de raquitismo/osteomalacia com baixa TRP. Nestes casos, no entanto, há associação laboratorial com glicosúria, hipouricemia, aminoacidúria e acidose tubular renal tipo 2 (resultante da bicarbonatúria). Esta última causa prejuízo direto na mineralização óssea, além de inibir a 1α-hidroxilase, levando a níveis inapropriadamente normais ou reduzidos de $1,25(OH)_2D$, cálcio baixo ou normal-baixo, bem como PTH alto ou normal-alto.

As possíveis causas da síndrome de Fanconi devem ser investigadas: mieloma múltiplo, amiloidose, intoxicação por metais pesados, síndrome de Sjögren, cistinose e medicações (ifosfamida, adefovir, tenofovir).[47-52] Com a suspensão dos fármacos, o quadro é revertido após algumas semanas a meses.

■ *Osteomalacia hipofosfatêmica oncogênica*

Osteomalacia hipofosfatêmica oncogênica (OHO) ou osteomalacia induzida por tumor (OIT) é uma rara síndrome paraneoplásica, decorrente da produção tumoral de FGF-23.[53,54] Os tumores costumam ser de origem mesenquimal, pequenos e benignos.[55] Embora classicamente descrita em adultos, a OHO também pode ocorrer em crianças.[56]

O quadro (semelhante ao dos HR congênitos) é revertido com a retirada do tumor.[9] No entanto, a frequente natureza oculta dos tumores retarda o diagnóstico.[53,54]

O maior desafio diagnóstico, portanto, corresponde à identificação do tumor, em especial devido ao seu tamanho reduzido e crescimento lento (o mesmo só é localizado em 65 a 80% dos casos). Exames como tomografia computadorizada e ressonância magnética de corpo inteiro podem ser realizados, mas muitas vezes sem sucesso.[53,54]

Uma vez que tumores mesenquimais expressam receptores de somatostatina, a realização de cintilografia com ^{111}In-pentetreotida (OctreoScan®) pode ser útil na localização do tumor.[57,58] O exame de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com fluordeoxiglicose (^{18}F-FDG-PET/CT) também pode ser realizado. Séries mais recentes têm relatado boa sensibilidade do PET/CT com gálio-68 (^{68}Ga-DOTATATE).[59-61] Já o cateterismo venoso seletivo com dosagem de FGF-23 é mais útil nos casos em que um tumor já identificado precisa ser confirmado como produtor. Como é comum a localização periférica dos tumores, deve ser sempre realizado um exame para avaliação de corpo inteiro, com atenção especial para extremidades.[54,55]

■ *Raquitismo hipofosfatêmico associado à síndrome de McCune-Albright*

A síndrome de McCune-Albright é decorrente de uma mutação ativadora do gene *GNAS* no osso, na pele (causando as típicas manchas café com leite) e em algumas glândulas endócrinas (podendo cursar com puberdade precoce, gigantismo, hipertireoidismo e hipercortisolismo). A alteração esquelética típica é a chamada displasia fibrosa, que pode ser monostótica ou poliostótica. As lesões fibrosas do osso são ricas em células produtoras de FGF-23, de forma que os pacientes acometidos podem cursar com hipofosfatemia crônica com consequente raquitismo.[8]

■ *Raquitismo hipofosfatêmico associado à síndrome do nevo epidérmico*

Nesta rara síndrome, também conhecida como síndrome da hipofosfatemia cutâneo-esquelética, mutações ativadoras dos genes *HRAS* e *NRAS* acometem tanto a pele, levando ao surgimento de nevos epidérmicos, quanto o osso, levando à produção excessiva de FGF-23 (por mecanismos ainda desconhecidos) e consequente hipofosfatemia.[2]

RAQUITISMO E OSTEOMALACIA RELACIONADOS COM A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Causas congênitas

■ *Raquitismo por deficiência de 1α-hidroxilase*

Antigamente conhecido como raquitismo dependente de vitamina D tipo 1, trata-se de um distúrbio autossômico recessivo que se manifesta, em geral, no primeiro ano de vida.[2,62] Ocorre hipocalcemia grave, podendo evoluir com tetania e convulsões. Os níveis de PTH costumam apresentar-se elevados e os de $1,25(OH)_2D$, reduzidos. Pode haver hipofosfatemia, mas não de forma tão intensa quanto no HR. Os níveis de 25-OHD costumam ser normais.[2,3]

■ *Raquitismo por resistência do receptor da vitamina D*

Chamado anteriormente de raquitismo dependente de vitamina D tipo 2, o raquitismo por resistência do receptor da vitamina Dé uma doença autossômica recessiva extremamente rara (apenas 100 casos descritos). É causada por uma mutação no receptor da vitamina D que impede a formação do complexo hormônio–receptor, anulando, assim, as ações do calcitriol.[2,3,63]

Em geral, desenvolve-se nos primeiros 2 anos de vida, e, além do raquitismo, apresenta um achado clínico adicional característico que é a *alopecia* (ver Figura 89.5). Ela está presente em cerca de 2/3 dos casos, podendo ser parcial ou total. Pode haver também a queda de cílios e supercílios. Parece ser decorrente da inatividade da vitamina D nos queratinócitos e não é reversível com o tratamento.[64,65]

Laboratorialmente, o raquitismo por resistência do receptor da vitamina D difere do raquitismo por deficiência de 1α-hidroxilase pelos níveis elevados da $1,25(OH)_2D$.[2]

Causas adquiridas

A deficiência de vitamina D adquirida pode ocorrer por baixa ingestão, pouca exposição cutânea à radiação ultravioleta ou por síndromes de má absorção intestinal.

Insuficiências hepática e renal, por interferirem no metabolismo da vitamina D, também podem cursar com osteomalacia. Em casos de acidose sistêmica, ocorre tanto um prejuízo direto da mineralização óssea quanto inibição da

1a-hidroxilase. Já o uso crônico de anticonvulsivantes promove aumento da atividade da 24-hidroxilase, desviando a 25-OHD nos rins para a produção de seu metabólito inativo.[5,11]

Com o envelhecimento, ocorre redução da síntese cutânea de vitamina D, bem como redução da sua hidroxilação hepática e renal e da concentração e função dos seus receptores intestinais, propiciando um aumento do risco de osteomalacia.[11]

HIPOFOSFATASIA

Trata-se de uma causa rara de raquitismo/osteomalacia, determinada pela redução da atividade da fosfatase alcalina tecidual não específica, causada por mutação no gene *TNSALP* (com herança autossômica dominante ou recessiva).[66,67] Consequentemente, ocorre acúmulo de pirofosfato não degradado na matriz óssea, o que impede a fixação dos cristais de hidroxiapatita no colágeno.[10,68,69]

A hipofosfatasia manifesta-se de diferentes formas, de acordo com a faixa etária acometida, como a seguir:[10]

- Perinatal: pode ser diagnosticada ainda intraútero, com deformidades ósseas e insuficiência respiratória, ocasionando alta taxa de letalidade. Há, no entanto, uma forma perinatal benigna, em que as manifestações começam a abrandar durante o terceiro trimestre ou após o parto
- Infantil: pode expressar-se antes dos 6 meses de vida, com quadro grave de raquitismo e mortalidade de 50%,[70] ou após os 6 meses, quando a taxa de sobrevida é melhor, podendo ocorrer remissão, com recidiva após a vida adulta. Além das manifestações típicas do raquitismo, impressiona a perda prematura dos dentes
- Adulta: costuma apresentar-se com fraturas recorrentes (especialmente fraturas metatarsais de estresse) e pseudofraturas na região subtrocantérica do fêmur (em geral, bilateral). Pode ser confundido com osteoporose, retardando o correto diagnóstico. Devido ao acúmulo de pirofosfato, depositando-se em articulações, pode surgir um quadro de pseudogota e condrocalcinose.[71] Na história clínica, pode chamar a atenção a perda prematura de dentes durante a infância
- Odonto-hipofosfatasia: sem nenhuma manifestação esquelética ou sistêmica, o quadro é limitado a alterações dentárias (perda de dentes e alta prevalência de cáries).

O achado laboratorial característico são os níveis baixos ou normais da fosfatase alcalina. Assim, a hipofosfatasia deve ser suspeitada em adultos diagnosticados com osteoporose, mas com níveis baixos de fosfatase alcalina ou com níveis normais logo após uma fratura.[67-69]

Pode ocorrer hiperfosfatemia, e os níveis de cálcio, 25-OHD, $1,25(OH)_2D$ e PTH costumam estar normais; entretanto, nos tipos mais precoces, pode haver hipercalcemia e hipercalciúria. Devido à inatividade da fosfatase alcalina, ocorre também elevação nos níveis séricos de compostos fosfatados, tais como: pirofosfato inorgânico (não dosado na prática), piridoxal-5-fosfato sérico (pode expressar-se laboratorialmente pela elevação dos níveis de vitamina B_6) e fosfoetanolamina sérica ou urinária.[10]

TRATAMENTO DO RAQUITISMO E DA OSTEOMALACIA

O tratamento depende da etiologia estabelecida.

Em casos de deficiência de vitamina D, a reposição com doses de ataque seguida de doses de manutenção pode reverter o quadro. Em geral, ataques de 50.000 UI/semana são suficientes, mas, em casos de má absorção intestinal, doses mais altas (de 10.000 a 50.000 UI/dia) podem ser necessárias.[1-5,72]

Nos casos de HR, deve-se iniciar calcitriol na dose de 0,25 µg/dia (ajustando-se a dose de acordo com os níveis séricos de cálcio e fósforo) e repor fósforo na dose de 1 a 2 g/kg/dia, em 3 a 4 tomadas diárias. Na síndrome de Fanconi, a acidose metabólica deve ser manejada com reposição de bicarbonato.[1-5]

As doses de calcitriol e fósforo para os casos de HR congênitos são mostradas no Quadro 89.4.[8] No raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria, o calcitriol é contraindicado, visto que pode agravar a hipercalciúria.[2,73]

O *burosumabe* (Crysvita®), um anticorpo monoclonal anti-FGF-23, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2018 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2019, para o tratamento de crianças com XLHR. Devido ao seu benefício, quando comparado com a reposição de fósforo e calcitriol, que muitas vezes têm seu uso limitado pelos efeitos colaterais, o burosumabe é considerado o tratamento de escolha para o XLHR, pois atua diretamente na gênese do raquitismo, inibindo o FGF-23, e revertendo as alterações clínicas, quando iniciado precocemente. Não deve

ser administrado em concomitância com fósforo e calcitriol e é contraindicado na insuficiência renal. Seu uso não foi liberado nos demais casos de HR congênito.[74-77]

Quadro 89.4 Doses e vias de administração das medicações utilizadas no tratamento dos diferentes tipos de raquitismo da infância.

Medicamento	Dose	Via	Indicações
Fósforo	30 a 60 mg/kg/dia fracionados 4 vezes/dia	Oral	LXHR, ADHR, RAHR e HHR
Calcitriol	0,02 a 0,06 mg/kg/dia fracionado 2 a 3 vezes/dia	Oral	LXHR, ADHR, RAHR, D1HR e RRDR*
Burosumabe	0,8 mg/kg a cada 15 dias Dose máxima: 2 mg/kg	Subcutânea	LXHR
Alfa-asfotase	6 mg/kg/semana Dose máxima: 9 mg/kg	Subcutânea	Hipofosfatasia

*Nos casos de resistência do receptor de vitamina D, a dose de calcitriol deve ser aumentada de maneira progressiva, em geral, chegando a 10 µg/dia ou mais, com o objetivo de evitar convulsões hipocalcêmicas e tentar manter a mineralização, mesmo que parcial. LXHR: raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X; ADHR: raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante; RAHR: raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo; HHR: raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria; D1HR: raquitismo por deficiência de 1a-hidroxilase; RRDR: raquitismo por resistência do receptor da vitamina D.

O uso de hormônio do crescimento (GH) tem sido estudado em crianças com XLHR com o objetivo de melhorar sua estatura final. Em adição, o GH aumentaria a TRP e a síntese de $1,25(OH)_2D$. No entanto, os dados ainda são conflitantes.[78]

Na OIT, enquanto o tumor não é encontrado, a reposição de fósforo e calcitriol deve ser realizada. O calcimimético *cinacalcete* também pode ser útil no tratamento da OIT não curada pela cirurgia, visto que aumenta a TRP e a fosfatemia, além de tornar possível a redução na dose do fosfato para uma dose mais bem tolerada.[79]

O sucesso da terapia com *octreotide* já foi relatado em casos de OIT.[80,81] Contudo, o tratamento mais promissor é o burosumabe. Embora não tenha ainda sido aprovado para essa finalidade, sua eficácia já foi demonstrada em estudo de fase 2[82] e em relatos de casos,[83] com melhora da osteomalacia e correção da hipofosfatemia.

No raquitismo por deficiência de 1α-hidroxilase e no raquitismo por resistência do receptor da vitamina D, o tratamento é realizado com calcitriol e cálcio, nas doses mostradas no Quadro 89.4.[2]

Em 2015, a FDA aprovou o uso da alfa-asfotase para tratamento da hipofosfatasia, uma terapia de reposição enzimática que age substituindo a ação da fosfatase alcalina. Sua aprovação foi limitada para as formas de início perinatal e infantil (ver Quadro 89.4).[84-86]

Monitoramento do tratamento com reposição de fósforo e calcitriol

Em pacientes em uso de calcitriol e fósforo, devem-se monitorar os níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina a cada 3 meses. Normalizar o fósforo não é condição necessária, devido aos potenciais malefícios que serão citados a seguir. As crianças devem ter seu crescimento monitorado, assim como a ocorrência de novas fraturas.

A elevação do produto Ca ×P para valores > 55 $mg^2/d\ell^2$ pode levar à deposição extraesquelética de hidroxiapatita, com consequentes nefrolitíase, nefrocalcinose e deterioração da função renal.[2] O monitoramento com ultrassonografia renal, creatinina e calciúria deve, portanto, ser realizado. A adição de hidroclorotiazida pode ser útil para evitar a progressão da nefrocalcinose.[87]

Outra questão é a tolerabilidade da reposição das soluções de fósforo oral, por causar diarreia (com doses mais elevadas) e pela necessidade de dividir a dose diária em várias tomadas. O hiperparatireoidismo secundário é outra

complicação que pode se desenvolver, devido ao efeito estimulatório do fosfato nas paratireoides. Sua dose, então, deve ser reduzida, quando houver complicação, evitando, assim, a evolução para um hiperparatireoidismo autônomo (terciário), com necessidade de retirada cirúrgica das paratireoides.[2]

Resumo

A desmineralização óssea é a causa do raquitismo (quando afeta a placa de crescimento, sendo assim específico da infância) e da osteomalacia (quando afeta os ossos cortical e trabecular). Nos casos de raquitismo, a criança cursa com fraturas, deformidades ósseas e baixa estatura. A osteomalacia costuma se expressar com fraturas e fraqueza muscular, sendo importante o seu diagnóstico diferencial com a osteoporose. O processo de desmineralização pode ser congênito ou adquirido e pode ser causado por: deficiência da produção de fosfatase alcalina, conhecida como hipofosfatasia e caracterizada por níveis séricos normais ou diminuídos dessa enzima (ao contrário das outras etiologias que, caracteristicamente, cursam com sua elevação); deficiência grave de vitamina D (níveis séricos de 25-hidroxivitamina D < 12 ng/dℓ) ou defeito da síntese ou da ação do calcitriol (situações que cursam com hipocalcemia e elevação do paratormônio); hipofosfatemia, seja por diminuição do seu aporte ou, mais frequentemente, por redução da taxa de reabsorção renal de fosfato. Esta última alteração pode ser causada por defeitos congênitos que impedem a degradação do FGF-23 (sendo o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X [XLHR] o mais comum), por tumores mesenquimais produtores de FGF-23 ou pela síndrome de Fanconi. Como o quadro clínico-radiológico costuma ser semelhante entre as diversas etiologias, o laboratório pode ajudar na diferenciação, sendo a dosagem de calcitriol útil no diagnóstico diferencial do raquitismo. O tratamento depende da causa e pode envolver a reposição de fosfato e calcitriol (nas causas hipofosfatêmicas) ou a reposição de vitamina D nos casos de deficiência adquirida. Defeitos congênitos da síntese ou ação da vitamina D devem ser tratados com reposição de cálcio e calcitriol. A hipofosfatasia pode ser controlada com o uso da alfa-asfotase e, para o tratamento do XLHR, encontra-se disponível, atualmente, o burosumabe, anticorpo anti-FGF-23.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mughal MZ. Rickets. Curr Osteoporos Rep. 2011; 9:291-9.
2. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA et al. Rickets. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17101.
3. Menezes Filho H, Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50:802-13.
4. Shore RM, Chesney RW. Rickets: part I. Pediatr Radiol. 2012; 43:140-51.
5. Uday S, Högler W. Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: revised concepts, public health, and prevention strategies. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15:293-302.
6. Pilz S, Zittermann A, Trummer C et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. Endocr Connect. 2019; 8:R27-43.
7. Carlberg C, Molnár F. Vitamin D receptor signaling and its therapeutic implications: genome-wide and structural view. Can J Physiol Pharmacol. 2015; 93:311-8.
8. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic rickets. Pediatr Clin North Am. 2019; 66:179-207.
9. Imel EA, Biggin A, Schindeler A et al. FGF23, hypophosphatemia, and emerging treatments. JBMR Plus. 2019; 3:e10190.
10. Choida V, Bubbear JS. Update on the management of hypophosphatasia. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2019; 11:1759720X19863997.
11. Gifre L, Peris P, Monegal A et al. Osteomalacia revisited: a report on 28 cases. Clin Rheumatol. 2011; 30:639-45.
12. Reginato AJ, Coquia JA. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003; 17:1063-80.
13. Shaw NJ. Vitamin D deficiency rickets. Endocr Dev. 2003; 6:93-104.
14. Misra M, Pacaud D, Petryk A et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008; 122:398-417.
15. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39:321-31.
16. Chapman T, Sugar N, Done S et al. Fractures in infants and toddlers with rickets. Pediatr Radiol. 2010; 40:1184-9.
17. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press; 2011.
18. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S et al. Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17044.
19. Mughal Z. Rickets in childhood. Semin Musculoskelet Radiol. 2002; 6:183-90.
20. Bhambri R, Naik V, Malhotra N et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. J Clin Densitom. 2006; 9:120-7.
21. Parfitt AM. Vitamin D and the pathogenesis of rickets and osteomalacia. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (Eds.). Vitamin D. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005. p. 1029.
22. Bhan A, Qiu S, Rao SD. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. Bone Rep. 2018; 8:125-34.

23. Bacchetta J, Salusky IB. Evaluation of hypophosphatemia: lessons from patients with genetic disorders. Am J Kidney Dis. 2012; 59:152-9.
24. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. Nat Rev Nephrol. 2010; 6:657-65.
25. Liu S, Guo R, Quarles LD. Cloning and characterization of the proximal murine Phex promoter. Endocrinology. 2001; 142:3987-95.
26. Yuan B, Takaiwa M, Clemens TL et al. Aberrant Phex function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia. J Clin Invest. 2008; 118:722-34.
27. [No authors listed]. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. Nat Genet. 1995; 11:130-6.
28. Benet-Pagès A, Lorenz-Depiereux B, Zischka H et al. FGF23 is processed by proprotein convertases but not by PHEX. Bone. 2004; 35:455-62.
29. Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. J Endocrinol. 2007; 194:1-10.
30. Liang G, Katz LD, Insogna KL et al. Survey of the enthesopathy of X-linked hypophosphatemia and its characterization in Hyp mice. Calcif Tissue Int. 2009; 85:235-46.
31. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011; 26:1381-8.
32. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8:276-86.
33. Bacchetta J, Salusky IB. Evaluation of hypophosphatemia: lessons from patients with genetic disorders. Am J Kidney Dis. 2012; 59:152-9.
34. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. Kidney Int. 2001; 60:2079-86.
35. Tagliabracci VS, Engel JL, Wiley SE et al. Dynamic regulation of FGF23 by Fam20C phosphorylation, GalNAc-T3 glycosylation, and furin proteolysis. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111:5520-25.
36. Drezner MK, Whyte MP. Heritable renal phosphate wasting disorders. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA (Eds.). Genetics of bone biology and skeletal disease. 2nd ed. Amsterdam: Academic Press; 2017.
37. Imel EA, Peacock M, Gray AK et al. Iron modifies plasma FGF23 di?erently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:3541-9.
38. Gannagé-Yared MH, Makrythanasis P, Chouery E et al. Exome sequencing reveals a mutation in DMP1 in a family with familial sclerosing bone dysplasia. Bone. 2014; 68:142-5.
39. Ichikawa S, Gerard-O'Riley RL, Acton D et al. A mutation in the Dmp1 gene alters phosphate responsiveness in mice. Endocrinology. 2017; 158:470-6.
40. Levy-Litan V, Hershkovitz E, Avizov L et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. Am J Hum Genet. 2010; 86:273-8.
41. Steichen-Gersdorf E, Lorenz-Depiereux B, Strom TM et al. Early onset hearing loss in autosomal recessive hypophosphatemic rickets caused by loss of function mutation in ENPP1. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015; 28:967-70.
42. Rafaelsen SH, Raeder H, Fagerheim AK et al. Exome sequencing reveals FAM20 c mutations associated with fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemia, dental anomalies, and ectopic calcification. J Bone Miner Res. 2013; 28:1378-85.
43. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. Eur J Endocrinol. 2016; 174:125.
44. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. Am J Hum Genet. 2006; 78:179-92.
45. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G et al. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. Am J Kidney Dis. 2004; 44:963.
46. Dhir G, Li D, Hakonarson H et al. Late-onset hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH) due to mutation of SLC34A3/NPT2 c. Bone. 2017; 97:15-9.
47. Cherif E, Ben Hassine L, Kaoueche Z et al. Osteomalacia as inaugural manifestation of Sjögren syndrome. BMJ Case Rep. 2013; 2013: bcr2013201052.
48. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. QJM. 2014; 107:261-9.
49. Girgis CM, Wong T, Ngu MC et al. Hypophosphataemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil. J Clin Gastroenterol. 2011; 45:468-73.
50. Kim du H, Sung DH, Min YK. Hypophosphatemic osteomalacia induced by low-dose adefovir therapy: focus on manifestations in the skeletal system and literature review. J Bone Miner Metab. 2013; 31:240-6.
51. Shimizu Y, Hiraoka A, Yamago H et al. Hypophosphatemia in patients with hepatitis B virus infection undergoing long-term adefovir dipivoxil therapy. Hepatol Res. 2014; 44:1081-7.
52. Koenig KF, Kalbermatter S, Menter T et al. Recurrent bone fractures due to tenofovir-induced renal phosphate wasting. Scand J Infect Dis. 2014; 46:221-4.
53. Schober HC, Kneitz C, Fieber F et al. Selective blood sampling for FGF-23 in tumor-induced osteomalacia. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2017; 2017:17-0006.
54. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC et al. Tumor-induced osteomalacia. Endocr Relat Cancer. 2011; 18:R53-77.
55. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. Am J Surg Pathol. 2004; 28:1-30.
56. [No authors listed]. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 29-2001. A 14-year-old boy with abnormal bones and a sacral mass. N Engl J Med. 2001; 345:903-8.
57. Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC et al. Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. Lancet. 2002; 359:761.

58. Duet M, Kerkeni S, Sfar R et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of tumor-induced osteomalacia. Clin Nucl Med. 2008; 33:752-6.
59. wal K, Bhadada S, Mittal BR et al. Comparison of 18F-FDG and 68 Ga DOTATATE PET/CT in localization of tumor causing oncogenic osteomalacia. Clin Nucl Med. 2015; 40:e6.
60. Zhang J, Zhu Z, Zhong D et al. 68 Ga DOTATATE PET/CT is an accurate imaging modality in the detection of culprit tumors causing osteomalacia. Clin Nucl Med. 2015; 40:642-6.
61. El-Maouche D, Sadowski SM, Papadakis GZ et al. (68)Ga-DOTATATE for tumor localization in tumor-induced osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:3575-81.
62. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3177.
63. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39:333-46.
64. Sakai Y, Kishimoto J, Demay MB. Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knockout mice. J Clin Invest. 2001; 107:961-6.
65. Chen CH, Sakai Y, Demay MB. Targeting expression of the human vitamin D receptor to the keratinocytes of vitamin D receptor null mice prevents alopecia. Endocrinology. 2001; 142:5386-9.
66. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. Osteoporos Int. 2015; 26:2743-57.
67. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. Arch Pediatr. 2017; 24:5S51-6.
68. Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2016; 98:398-416.
69. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. Ther Clin Risk Manag. 2016; 12:777-86.
70. Whyte MP. Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. JBMR. 2017; 43:667-75.
71. Högler W, Langman C, Gomes da Silva H et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. BMC Musculoskelet Disord. 2019; 20:80.
72. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:669-84.
73. Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A et al. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. Metabolism. 2020; 103S:154049.
74. Lamb YN. Burosumab: first global approval. Drugs. 2018; 78:707-14.
75. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019; 393:2416-27.
76. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med. 2018; 378:1987-98.
77. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML et al. Continued beneficial effects of burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia: results from a 24-week treatment continuation period after a 24-week double-blind placebo-controlled period. Calcif Tissue Int. 2019; 105:271-84.
78. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C et al. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. J Pediatr. 2001; 138:236-43.
79. Geller JL, Khosravi A, Kelly MH et al. Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia. J Bone Miner Res. 2007; 22:931-7.
80. Seufert J, Ebert K, Müller J et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. N Engl J Med. 2001; 345:1883-8.
81. Paglia F, Dionisi S, Minisola S. Octreotide for tumor-induced osteomalacia. N Engl J Med. 2002; 346:1748-9.
82. Jan de Beur S, Miller PD, Weber TJ et al. Burosumab improved serum phosphorus, osteomalacia, mobility, and fatigue in the 48-week, phase 2 study in adults with tumor-induced osteomalacia syndrome. Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Montreal, Canada, 2018.
83. Day AL, Gutiérrez OM, Guthrie BL et al. Burosumab in tumor-induced osteomalacia: a case report. Joint Bone Spine. 2020; 87:81-3.
84. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ et al. Enzyme replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med. 2012; 366:904-13.
85. Whyte MP, Madson KL, Phillips D et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight. 2016; 1:e85971.
86. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:334-42.
87. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. Pediatrics. 2001; 108:E6.

90

Osteogênese Imperfeita

Telma Palomo • Patricia Muszkat • Marise Lazaretti-Castro

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A osteogênese imperfeita (OI), também conhecida como doença dos ossos de vidro, é a doença hereditária do tecido conjuntivo mais estudada na população pediátrica.[1] Trata-se de doença clínica e geneticamente heterogênea com fenótipo bastante variável. É caracterizada por baixa massa e fragilidade ósseas, e deformidades esqueléticas. A incidência e a prevalência da OI variam entre os estudos, porém a ocorrência de 1:10.000 nascidos vivos é a que mais tem sido descrita.[2]

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A OI resulta de alterações na molécula do colágeno tipo 1, proteína mais abundante da matriz óssea, que vão desde anormalidades em sua estrutura primária, transformações quantitativas da proteína, modificações pós-traducionais em sua estrutura terciária, transporte intracelular e incorporação na matriz.[2] Nos últimos anos, foram descritas algumas vias fisiopatológicas independentes do colágeno tipo 1, como defeitos na diferenciação do osteoblasto ou em fatores locais da mineralização óssea (Figura 90.1).[2]

QUADRO CLÍNICO

A OI caracteriza-se por baixa massa óssea, múltiplas fraturas por fragilidade desde a infância, deformidades esqueléticas como, por exemplo, escoliose, e prejuízo do crescimento, de moderado a grave. O acometimento ósseo é bastante variável e heterogêneo, variando desde casos leves com algumas fraturas sem deformidades ou perda da funcionalidade, a casos letais, com fraturas intrauterinas.[1]

Esclera azulada, hiperextensibilidade de pele e ligamentos, e dentinogênese imperfeita são alterações típicas (Figura 90.2). Perda auditiva a partir da segunda década de vida também pode ocorrer. No crânio, ossos wormianos (suturais) podem ser encontrados nas formas mais graves da doença.[3]

CLASSIFICAÇÃO E GENES ENVOLVIDOS

Em 1979, Sillence et al.[4] utilizaram os critérios clínico e radiológico, e a gravidade da doença para diferenciar os quatro tipos de OI, criando a classificação mundialmente conhecida, apresentada no Quadro 90.1.

Esta classificação agrupa os pacientes em 4 tipos clínicos distintos, com padrão de herança autossômica dominante. A OI tipo I inclui casos leves da doença, com fraturas que normalmente não resultam em deformidades graves, possibilitando a deambulação. A esclera azulada está presente na maioria dos casos, e perda auditiva pode ocorrer mais tardiamente, em geral após os 20 anos de idade. A OI tipo II é letal no período intrauterino ou perinatal, devido a fraturas intraútero e acometimento respiratório importante. A OI tipo III é considerada a segunda forma mais grave da doença e caracteriza-se por deformidades esqueléticas graves em decorrência das múltiplas fraturas e da fragilidade óssea, além de escoliose e baixa estatura. Os pacientes com OI tipo III possuem, geralmente, uma face característica, com formato triangular, protrusão de mandíbula (prognatismo) que leva a mordida cruzada, além de ser frequente a dentinogênese imperfeita. A OI tipo IV é uma forma de gravidade intermediária entre os tipos I e III, com deformidades ósseas leves a moderadas e acometimento estatural menos pronunciado do que no tipo III; a esclera azulada é variável nesta forma de OI.

Posteriormente, com os avanços da biologia molecular e a descoberta de novos genes causadores de distúrbios da matriz óssea, uma nova classificação foi proposta, fundamentada principalmente nas mutações encontradas. Atualmente, 18 mutações associadas à OI já foram descritas (Quadro 90.2).[1,2,5,6]

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico clínico de OI baseia-se sobretudo nos sinais e sintomas descritos e é relativamente fácil em indivíduos com o fenótipo clássico e história familiar positiva ou naqueles em que várias fraturas típicas estão presentes. Entretanto, pode ser difícil na ausência de história familiar e quando a fragilidade óssea não está associada às alterações extraesqueléticas evidentes.[1,5,6]

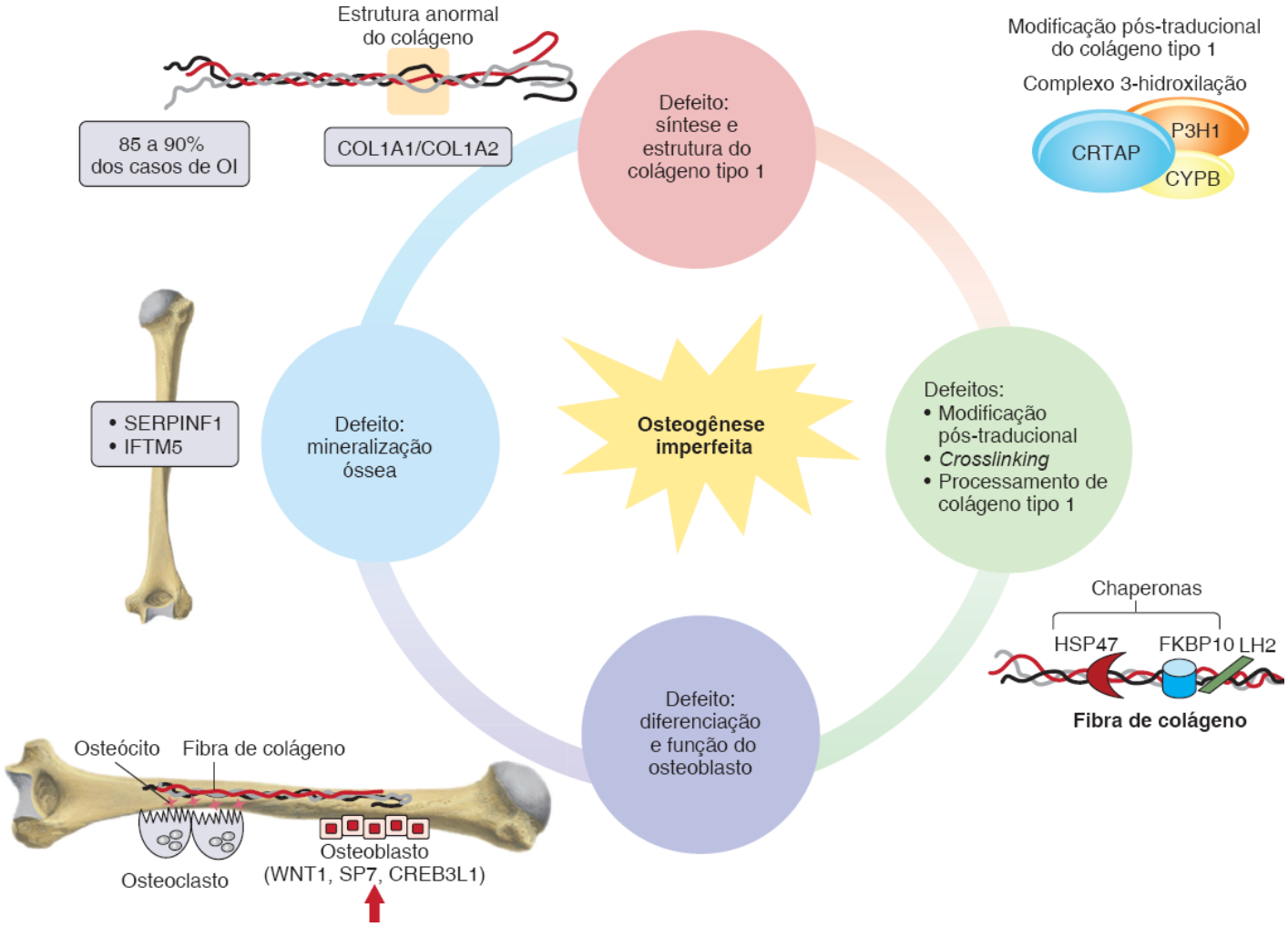


Figura 90.1 Mecanismos fisiopatológicos da osteogênese imperfeita (OI). (Adaptada de Marini et al., 2017.)[2]

A avaliação laboratorial é normal, e os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo também não costumam estar alterados. A fosfatase alcalina pode estar elevada após a ocorrência de uma fratura.[1,5,6]

A radiografia da coluna toracolombar pode detectar rarefação óssea difusa e fraturas vertebrais muitas vezes assintomáticas, além de permitir a avaliação e o acompanhamento da escoliose.[8,9] A radiografia de ossos longos mostra a espessura da cortical mais adelgaçada, ao passo que, nas formas mais graves, os ossos longos são arqueados, com calcificações das epífises em forma de pipoca e protrusão acetabular. Deslocamento da cabeça do rádio com calcificação da membrana interóssea e calo hiperplásico são alterações descritas na OI por mutação no gene *IFITM5*. Invaginação basilar também pode ocorrer nas formas mais graves da doença.[6]

A densitometria óssea auxilia no diagnóstico de baixa massa óssea (Z-escore ≤ –2 desvios padrões da média para idade e sexo); além disso, existe uma correlação entre massa óssea mais baixa e gravidade da doença. Ela também é útil para seguimento após início do tratamento medicamentoso (ver Figura 90.2).[6]

O diagnóstico molecular de OI é uma possibilidade atual e deve ser indicado sempre que disponível. Sua realização é particularmente importante nos casos de fragilidade óssea sem manifestações extraesqueléticas evidentes. Quando disponível, o estudo genético possibilita um melhor entendimento do mecanismo fisiopatológico, possibilitando um

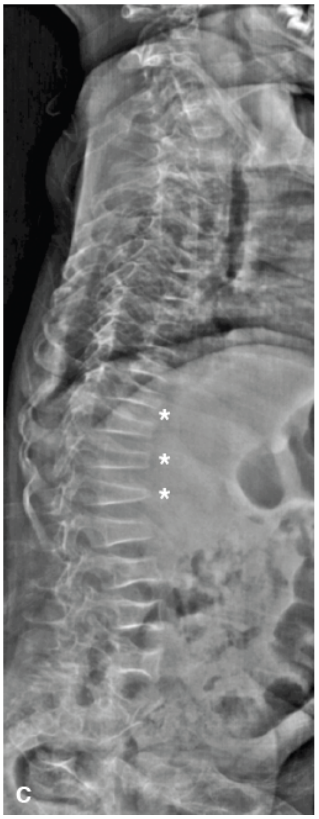
aconselhamento genético adequado do paciente e de seus familiares. Resultados positivos confirmam o diagnóstico, mas resultados negativos não o afastam. O estudo genético em um caso índice deve iniciar com o sequenciamento dos genes *COL1A1* e *COL1A2*, que codificam as moléculas alfa-1 e alfa-2 do colágeno tipo 1, respectivamente, visando identificar substituições, deleções, inserções ou duplicações no gene do colágeno. Se a análise do colágeno for normal, devem-se sequenciar os outros genes relacionados com as formas recessivas da doença descritas no Quadro 90.2. Atualmente, o sequenciamento em larga escala (p. ex., *next generation sequence*) está disponível em alguns serviços, sendo capaz de avaliar ao mesmo tempo diversos genes envolvidos na fisiopatologia da OI.[10]

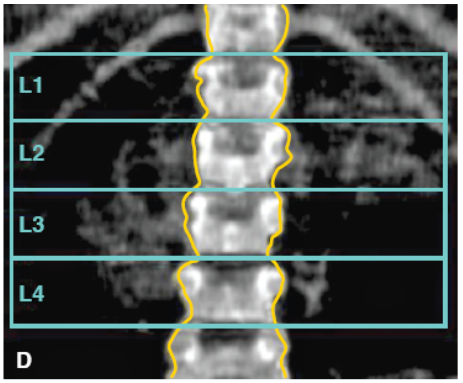
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

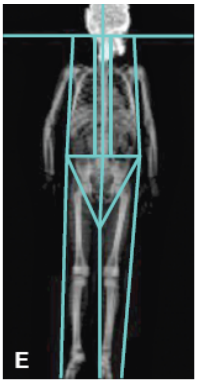
Várias doenças esqueléticas primárias podem ser confundidas com OI. As principais estão descritas no Quadro 90.3.[3,11]

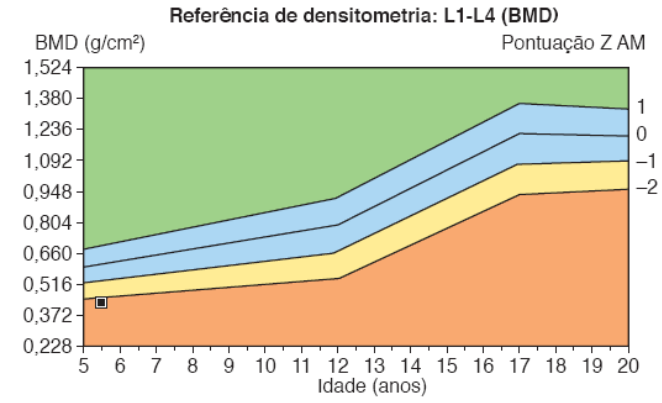
TRATAMENTO

O acompanhamento multidisciplinar dos pacientes com OI é de fundamental importância para diminuir o risco de fraturas, corrigir deformidades, diminuir a dor e melhorar a mobilidade e a qualidade de vida dos pacientes. Esta abordagem multidisciplinar engloba desde fisioterapia e reabilitação a cuidados ortopédicos e tratamento medicamentoso. Os programas de reabilitação consistem em avaliações regulares de desenvolvimento motor, mobilidade e autocuidado, além de exercícios para fortalecer os membros superiores e inferiores.[1,12]









F

Densitometria

Região	BMD (g/cm²)	AM Z-score
L1	0,375	–2,4
L2	0,451	–2,6
L3	0,424	–2,7
L4	0,447	–2,1
L1-L2	0,414	–2,5
L1-L3	0,418	–2,5
L1-L4	0,426	–2,5
L2-L3	0,437	–2,7
L2-L4	0,441	–2,5
L3-L4	0,436	–2,5

Figura 90.2 A. Esclera azulada. **B.** Radiografia de membros inferiores em um paciente com osteogênese imperfeita (OI) tipo I mostrando fratura de fêmur direito. **C.** Radiografia de coluna de um paciente com OI tipo III mostrando múltiplas fraturas vertebrais. **D** a **F.** Densitometria óssea de coluna e corpo total de um paciente de 5 anos de idade com OI mostrando baixa massa óssea (Z-escore ≤ –2 desvios padrões da média para idade e sexo).

Quadro 90.1 Classificação da osteogênese imperfeita.

Tipo	Expressão clínica	Características clínicas
I	Leve	Altura normal ou baixa estatura discreta; esclera azulada; baixa taxa de DI (20%)
II	Letal	Múltiplas e graves fraturas em costelas e ossos longos ao nascimento; deformidades pronunciadas; ossos achatados e hipodensos; esclera escura
III	Grave	Baixa estatura acentuada; face triangular; escoliose grave; esclera acinzentada; DI em 80%
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada, esclera branca ou acinzentada, DI em 60%

DI: dentinogênese imperfeita. Adaptado de Sillence et al., 1979.[4]

Múltiplas fraturas podem resultar em deformidades e comprometer a mobilidade desses pacientes.[13] A cirurgia ortopédica com colocação de hastes intramedulares é indicada para alinhamento dos membros inferiores arqueados, que, se não corrigido, dificultará a deambulação e aumentará o risco de refratura.[14]

A ingestão prévia de cálcio e vitamina D em quantidades adequadas deve fazer parte de todos protocolos de tratamento de OI.[1] Nas últimas 3 décadas, o tratamento farmacológico com bisfosfonatos tem sido utilizado em pacientes com OI durante o período de crescimento. O uso sistemático de pamidronato de sódio com infusões periódicas promoveu diminuição do número de fraturas, redução das deformidades e da dor, e melhora da mobilidade e da qualidade de vida dos pacientes com OI.[1,3,15-17] Muitos estudos de diferentes grupos do mundo têm relatado sua experiência com bisfosfonatos na OI, mostrando um aumento significativo na densidade mineral óssea (DMO) areal da coluna lombar medida pela densitometria óssea após o início do tratamento com esses medicamentos por via intravenosa (IV).[1,5,15-18] O uso dos bisfosfonatos IV mostrou também uma melhora significativa na remodelação de fraturas vertebrais em crianças em crescimento.[1,18] O mesmo não foi relatado com seu uso oral. Dois grandes estudos placebo-controlado com alendronato e risedronato oral não registraram melhora na remodelação das fraturas vertebrais; provavelmente porque o tempo de observação não foi longo o suficiente para demonstrá-la.[19,20] Além disso, o efeito dos bisfosfonatos na redução de fraturas de ossos longos é menos evidente.[16-18]

Recomenda-se o tratamento com bisfosfonatos em crianças nascidas com múltiplas fraturas, deformidades dos ossos longos e desmineralização óssea confirmadas pelas radiografias. Para crianças com a forma mais leve da doença, recomenda-se o tratamento medicamentoso, quando houver 2 ou mais fraturas vertebrais e/ou de ossos longos em um intervalo de 1 ano, e um Z-escore de coluna lombar ou corpo total sem cabeça ≤ –2.[21]

Quadro 90.2 Genes envolvidos e classificação clínica da osteogênese imperfeita (OI).*

Frequência	Gene mutado	Tipo de OI#	Herança	Defeito na proteína	Nome da proteína alterada	Mecanismo
85 a 90% dos casos de OI	*COL1A1*	I, II, III, IV	AD	COL1A1	Colágeno tipo 1 cadeia alfa-1	Defeitos na síntese e na estrutura do colágeno
	COL1A2	I, II, III, IV	AD	COL1A2	Colágeno tipo 1 cadeia alfa-2	
10 a 15% dos casos de OI	*CRTAP*	III, IV	AR	CRTAP	Proteína associada à cartilagem	Defeitos no processamento

	P3H1	III	AR	P3H1	Prolil-3-hidroxilase 1	do colágeno tipo 1
	PPIB	III	AR	CYPB	Ciclofilina B	
	FKBP10	III, IV	AR	FKBP65	Proteína de ligação FK506, 65 kDa	
	SERPINH1	III, IV	AR	HSP47	Proteína de choque térmico 47	
	PLOD2	III, IV	AR	LH2	Lisil-hidroxilase 2	
	BMP1	I, III, IV	AR	BMP1	Proteína óssea morfogenética 1	
	SPARC	IV	AR	SPARC	Osteonectina; proteína secretada, acídica e rica em cisteína	
	TMEM38B	IV	AR	TMEM38B	Proteína de transmembrana 38B	
	SEC24D	III, IV	AR	SEC24D	SEC24D	
	P4HB	III	AR	PDI	Proteína dissulfeto isomerase	
	IFITM5	V	AD	BRIL	Proteína restrita ao osso e similar às IFITM	Defeito na mineralização óssea
	SERPINF1	III, IV	AR	PEDF	Fator derivado do epitélio pigmentado	
	WNT1	IV	AR/AD	WNT1	WNT1	Defeito no desenvolvimento do osteoblasto
	SP7	III	AR	SP7	Osterix; fator de transcrição Sp7	
	CREB3L1	II	AR	OASIS	Substância especificamente induzida por velhos astrócitos	

*Classificação de acordo com a *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders* (2015).[7]Todas as informações relacionadas com as mutações são do banco de dados da OI Variant Database (https://oi.gene.le.ac.uk). AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; IFITM: proteínas transmembranas induzidas pelo interferon. Adaptado de Trejo e Rauch, 2016;[1] Palomo et al., 2017.[5]

Quadro 90.3 Principais condições que se associam a fraturas e fazem parte do diagnóstico diferencial da osteogênese imperfeita.

Condições	Principais genes envolvidos	Características clínicas
Síndrome de Bruck	*FKBP10/PLOD2*	Contraturas articulares congênitas; baixa estatura; escoliose progressiva
Osteoporose-pseudoglioma	*LRP5*	Amaurose congênita; baixa estatura; múltiplas fraturas; deformidades esqueléticas
Hipofosfatasia	*TNSALP*	Baixos níveis de fosfatase alcalina sérica; baixa massa óssea; defeito de mineralização óssea – raquitismo ou osteomalacia; perda dentária precoce
Síndrome de Ehlers-Danlos	*COL5A1/COL5A2 TNX*	Baixa massa óssea; frouxidão ligamentar; hipermobilidade articular; predisposição para equimoses
Síndrome de Marfan	*FBN1/COL1A2*	Aracnodactilia; peito *carinatum* ou *excavatum*; hipermobilidade articular; alta estatura
Maus-tratos	N/A	Hematoma subdural; hemorragia retiniana; equimoses; fraturas de crânio, esterno, costelas bilaterais e posteromediais em diferentes estágios de consolidação são fortemente sugestivas de maus-tratos
Osteoporose juvenil idiopática	Desconhecido	Osteoporose grave e transitória, com início antes da puberdade; sem anormalidades esqueléticas; fraturas vertebrais e metafisárias de ossos longos; diagnóstico de exclusão

FKBP10: *FK506-binding protein 10*; *PLOD2*: *procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5 dioxygenase 2*; *LRP5*: *low density lipoprotein receptor-related protein 7*; *TNSALP: alcaline phosphatase, tissue-nospecific*; *COL5A1*: *collagen, type V, alpha-1; COL5A2: collagen, type V, alpha-2*; *TNX: tenascin-X; FBN1: fibrillin 1; COL1A2: collagen, type I, alpha 2*; N/A: não se aplica. Adaptado de Rauch e Glorieux, 2004;[3]Bianchi e Glorieux, 2012.[11]

Diferentes protocolos de tratamento com bisfosfonatos têm sido propostos para as formas moderadas a graves da doença.[18] O Quadro 90.4 mostra o esquema terapêutico do protocolo canadense (mais utilizado mundialmente).[3,18,22] Nosso grupo publicou em 2016 um protocolo modificado de tratamento com pamidronato IV, com uma infusão mais rápida e em um único dia, facilitando o seu uso em países emergentes e com poucos leitos hospitalares. De acordo com esse protocolo, o pamidronato é infundido a cada 4 meses (2 mg/kg; máximo de 60 mg) durante 2 horas (Quadro 90.5).[23]

Vale ressaltar que a primeira exposição aos bisfosfonatos IV ocorre em uma dose menor para minimizar seus efeitos colaterais, especialmente as reações de fase aguda e hipocalcemia.[3,24] Além disso, as doses anuais máximas recomendadas para o pamidronato e o ácido zoledrônico são de 9 mg/kg e 0,1 mg/kg de peso, respectivamente.[18] No acompanhamento, a dose anual de ambos os bisfosfonatos deve ser reduzida pela metade da dose total, quando o Z-escore da BMD for ≥ -2. As infu-sões de bisfosfonatos devem ser interrompidas no final da fase de crescimento.[18,25,26]

Quadro 90.4 Protocolo terapêutico clássico para tratamento da osteogênese imperfeita com bisfosfonatos intravenosos (IV).

Bisfosfonatos (IV)	Dose de acordo com a idade		
	< 2 anos	2 a 3 anos	> 3 anos
Pamidronato 3 dias consecutivos (dose máxima de 60 mg/dia)	0,5 mg/kg a cada 2 meses	0,75 mg/kg a cada 3 meses	1 mg/kg a cada 4 meses
Ácido zoledrônico (infusão única)	Somente em estudos	0,05 mg/kg a cada 6 meses	0,05 mg/kg a cada 6 meses

Adaptado de Glorieux et al., 1998.[22]

Quadro 90.5 Protocolo terapêutico simplificado para tratamento da osteogênese imperfeita com pamidronato intravenoso (IV).

Bisfosfonato (IV)	Dose para paciente > 3 anos
Pamidronato 1 dia (dose máxima de 60 mg)	2 mg/kg a cada 4 meses Tempo de infusão: 2 h

Adaptado de Palomo et al., 2016.[23]

O benefício do uso dos bisfosfonatos em adultos é menos evidente. Dois estudos controlados e alguns estudos não randomizados mostraram um aumento da DMO pela densitome-tria, porém, houve uma pequena resposta na redução do número de fraturas.[27-29]

A osteonecrose de mandíbula nunca foi descrita em pacientes com OI em uso de bisfosfonatos.[30] As fraturas atípicas de fêmur descritas em adultos com osteoporose devido ao uso prolongado desses medicamentos devem ser interpretadas com cautela em OI, pois este tipo de fratura já é comum nesses pacientes, mesmo antes do início do tratamento medicamentoso.[13]

Em resumo, pode-se dizer que os bisfosfonatos IV são utilizados em OI há mais de 30 anos e são considerados a terapia padrão. Todavia, o benefício desses fármacos nesse grupo de pacientes não é uniforme, sendo necessária a busca de novas alternativas terapêuticas.

O denosumabe, um anticorpo monoclonal contraligante do receptor nuclear fator kappa B (RANKL), é um potente antirreabsortivo, que tem sido utilizado em alguns pacientes com OI, principalmente nos casos de mutações do gene *SERPINF1* (previamente referidos como OI tipo VI).[31,32] No entanto, alguns relatos de caso mostrando hipercalcemia após a suspensão da medicação têm desencorajado essa opção terapêutica em pacientes jovens.[33]

Terapias anabólicas são bem atrativas para o cenário de OI. O uso do teriparatida em crianças e adolescentes não está liberado pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, devido ao seu potencial risco de osteossarcoma. Em adultos, um estudo randomizado controlado com teriparatida mostrou um aumento da DMO nas formas mais leves da doença; entretanto, o resultado foi menos evidente nas formas mais graves.[34] O uso de um anticorpo monoclonal contra a esclerostina mostrou-se promissor em modelos animais de ratos com OI, e resultados preliminares em adultos com a forma moderada foram seguros.[35] Ademais, estudos de fase 3 estão em andamento para demonstrar segurança e eficácia dessa medicação anabólica.

Com o avanço do entendimento das bases moleculares da OI, espera-se que novas opções terapêuticas direcionadas para o defeito molecular de base possam ser desenvolvidas e, com isto, a terapia gênica passa a ser uma perspectiva de cura futura.[15]

▸ Resumo

A osteogênese imperfeita é a fragilidade óssea primária mais comum em crianças. Caracteriza-se por displasia esquelética heterogênea do tecido conjuntivo, causada na maioria dos casos por mutação nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*. Recentemente, 18 novas mutações em diferentes genes foram descritas, sendo a maioria de herança autossômica recessiva. O tratamento com bisfosfonato intravenoso é a opção terapêutica mais utilizada, e o aumento da densidade mineral óssea e o importante remodelamento da fratura vertebral em crianças em crescimento são os maiores benefícios desse tratamento. Entretanto, o uso de bisfosfonato intravenoso é menos efetivo na prevenção de fraturas de ossos longos e na evolução da escoliose. Terapias anabólicas são opções terapêuticas promissoras no tratamento da osteogênese imperfeita, e a terapia gênica já vem ganhando destaque como possibilidade de cura da doença em um futuro próximo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. Osteoporos Int. 2016; 27:3427-37.
2. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17052.
3. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004; 363:1377-85.
4. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979; 16:101-16.
5. Palomo T, Vilaca T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017; 24:381-8.
6. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta – a clinical update. Metabolism. 2018; 80:27-37.
7. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A. 2015;167ª:2869-92.
8. Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A et al. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg Am. 2014; 96:237-43.
9. Sato A, Ouellet J, Muneta T et al. Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by col1a1/col1a2 mutations – genotype-phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. Bone. 2016; 86:53-7.
10. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH et al. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. Osteoporos Int. 2016; 27:3607-13.
11. Bianchi ML, Glorieux FH. The spectrum of pediatric osteoporosis. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Jűppner H (Eds.). Pediatric bone: biology & disease. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2012. pp. 439-509.
12. Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH et al. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta-functional outcomes at skeletal maturity. Arch Phys Med Rehabil. 2015; 96:1834-9.
13. Trejo P, Fassier F, Glorieux FH et al. Diaphyseal femur fractures in osteogenesis imperfecta: characteristics and relationship with bisphosphonate treatment. J Bone Miner Res. 2017; 32:1034-9.
14. Azzam KA, Rush ET, Burke BR et al. Mid-term results of femoral and tibial osteotomies and fassier-duval nailing in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop. 2018; 38:331-6.
15. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2016; 387:1657-71.
16. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL et al. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo-controlled trials. J Bone Miner Res. 2015; 30:929-33.
17. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of bisphosphonates on bone mineral density and fracture rate in patients with osteogenesis imperfecta: a systematic review and meta-analysis. Am J Ther. 2016; 23:894-904.
18. Palomo T, Fassier F, Ouellet J et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years. J Bone Miner Res. 2015; 30:2150-7.
19. Ward LM, Rauch F, Whyte MP et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:355-64.
20. Bishop N, Adami S, Ahmed SF et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013; 382:1424-32.
21. Shapiro JR, Sponsellor PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. Curr Opin Pediatr. 2009; 21:709-16.
22. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 1998; 339:947-52.
23. Palomo T, Andrade MC, Peters BS et al. Evaluation of a modified pamidronate protocol for the treatment of osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int. 2016; 98:42-8.
24. Munns CF, Rajab MH, Hong J et al. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. Bone. 2007; 41:366-70.
25. Rauch F, Cornibert S, Cheung M et al. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. Bone. 2007; 40:821-7.
26. Robinson ME, Trejo P, Palomo T et al. Osteogenesis imperfecta: skeletal outcomes after bisphosphonate discontinuation at final height. J Bone Miner Res. 2019; 34:2198-204.

27. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y et al. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int. 2010; 87:120-9.
28. Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren O et al. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. Euro J Endocrinol. 2014; 171:R79-90.
29. Viapiana O, Idolazzi L, Fassio A et al. Long-term effects of neridronate in adults with osteogenesis imperfecta: an observational three-year italian study. Calcif Tissue Int. 2017; 100:341-7.
30. Hennedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J et al. Systematic review on theincidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. J Oral Maxillofac Res. 2013; 4:e1.
31. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F et al. Two years inverted question mark experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type vi. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9:145.
32. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta – a first prospective trial. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2016; 16:24-32.
33. Trejo P, Rauch F, Ward L. Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI. J Musculoskelet Neuronal Interac. 2018; 18:76-80.
34. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. J Clin Invest. 2014; 124:491-8.
35. Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M et al. Bps804 anti-sclerostin antibody in adults with moderate osteogenesis imperfecta: Results of a randomized phase 2ª trial. J Bone Miner Res. 2017; 32:1496-504.

91

Osteoescleroses

Telma Palomo • Patricia Muszkat • Marise Lazaretti-Castro

INTRODUÇÃO

Osteoescleroses englobam um grupo de doenças esqueléticas genéticas raras que cursam com aumento da massa óssea, tais como osteopetrose, picnodisostose, osteopoiquilose, melorreostose e disosteoesclerose.[1] Neste capítulo abordaremos principalmente a osteopetrose e também a picnodisostose.

OSTEOPETROSE

A osteopetrose é um grupo heterogêneo de condições hereditárias caracterizadas por aumento da massa óssea, que resulta da falência de reabsorção óssea por comprometimento da função do osteoclasto, associado a fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas.[1] Em estudo realizado por Bollerslev, foi observada prevalência de 5,5:100.000 habitantes.[2]

Também chamada de *doença dos ossos de mármore*, a osteopetrose foi inicialmente descrita por Albers-Schönberg em 1904.[3] Desde então, vários tipos de osteopetrose têm sido descritos, com base na forma de herança, idade de início, gravidade, características clínicas secundárias e número de osteoclastos acometidos.

Osteoclastos e reabsorção óssea

A reabsorção óssea ocorre por meio da acidificação da superfície óssea, que inicia a dissolução da matriz mineral, e da secreção de enzimas que digerem o componente orgânico do osso.[4] No citoplasma do osteoclasto, a anidrase carbônica II (ACII) forma ácido carbônico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O). O H_2CO_3 se dissocia em bicarbonato (HCO_3^-) e um próton (H^+).[5] Os prótons são transportados através da borda em escova para a lacuna de reabsorção por uma bomba de prótons (H^+-ATPase), fazendo com que o pH no espaço extracelular adjacente ao osso fique em torno de 4 a 5.[6] A eletroneutralidade da membrana é preservada por um canal de cloro acoplado à H^+-ATPase.[7]

A acidificação do ambiente extracelular inicia o processo de degradação do componente mineral do osso, composto principalmente por hidroxiapatita [$Ca_5(PO_4)_3(OH)$]. Na presença de prótons, a hidroxiapatita é degradada em cálcio (Ca^{2+}), fosfato inorgânico solúvel (HPO_4^{2-}) e H_2O.[8] As porções orgânicas do osso são digeridas pela catepsina K.[7] Os produtos da degradação óssea são transportados dentro de vesículas através do citoplasma do osteoclasto e são liberados na membrana basolateral.[9] Essas vesículas contêm a enzima fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP), que gera espécies reativas de oxigênio capazes de destruir o colágeno.[10] O excesso de bicarbonato produzido durante o processo de acidificação é removido por um trocador de cloreto-bicarbonato localizado na membrana basolateral, mantendo assim o equilíbrio acidobásico dentro da célula (Figura 91.1).[11]

Classificação e apresentação clínica

Existem duas formas principais de osteopetrose: a osteopetrose autossômica recessiva maligna da infância (ARO), que geralmente é fatal se não tratada,[12] e a osteopetrose autossômica dominante do adulto (ADO), uma forma benigna associada a relativamente menos sintomas.[13]

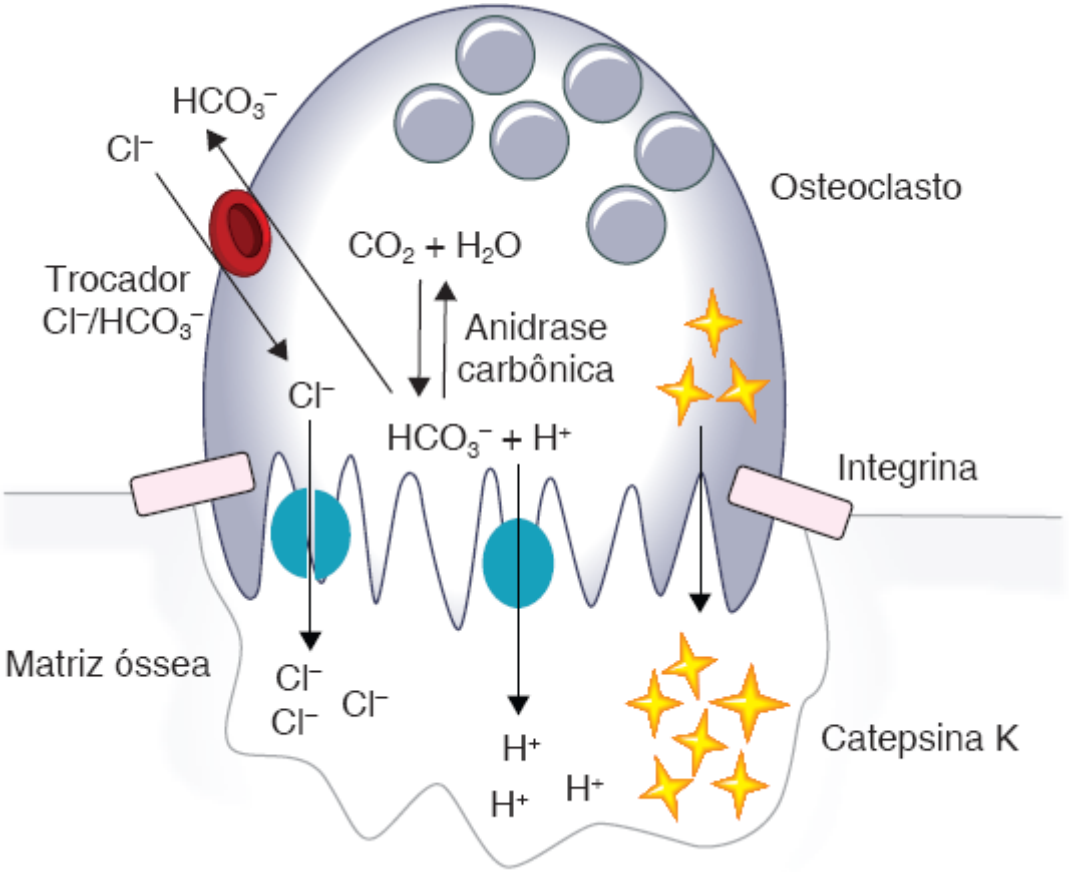


Figura 91.1 Mecanismo da reabsorção óssea.

A *osteopetrose infantil* se manifesta nos primeiros meses de vida.[12] Um sinal precoce é a obstrução nasal decorrente do desenvolvimento incompleto dos seios nasais. Os forames cranianos são obliterados e pode ocorrer paralisia dos nervos óptico, oculomotor e facial. O aumento da pressão intracraniana pode levar à cegueira. Alguns pacientes desenvolvem hidrocefalia ou apneia do sono. A erupção dentária é tardia. Os ossos são densos, porém frágeis. Os achados físicos incluem: macrocefalia, hepatoesplenomegalia, geno valgo e baixa estatura. Infecções recorrentes e sangramento espontâneo refletem o comprometimento da medula óssea pela redução do espaço medular. Sem tratamento, os pacientes morrem geralmente na primeira década de vida por pneumonia, hemorragia, anemia grave ou sepse.[12]

A *osteopetrose do adulto* aparece radiograficamente durante a infância, apesar de alguns portadores da doença terem apenas achados bioquímicos na vida adulta.[13,14] As complicações incluem paralisia facial, comprometimento da visão ou audição, atraso psicomotor, osteomielite de mandíbula,[14] síndrome do túnel do carpo e osteoartrite. Os ossos longos são frágeis e podem fraturar. Durante 30 anos, a ADO foi classificada como tipo 1 e tipo 2, porém descobriu-se que a ADO1 é, na verdade, uma doença causada por ativação do gene *LRP5*, que tem efeito anabólico na formação óssea.[15]

A osteopetrose pode ainda ser classificada em *osteopetrose intermediária*, forma presente desde o nascimento, com progressão lenta. Os pacientes descritos apresentavam baixa estatura, com aumento da relação de seguimento superior/inferior, prognatismo, anormalidades dentárias, fraturas, além de anemia leve a moderada, com hematopoese extramedular. Na radiografia, há sinais de esclerose óssea da base craniana, aumento de densidade óssea generalizada e esclerose vertebral.[15]

A *osteopetrose com acidose tubular renal e calcificação cerebral* é um erro inato do metabolismo, em que há deficiência da anidrase carbônica II. Há ainda a forma ligada ao X, caracterizada por osteopetrose, linfedema, displasia ectodérmica anidrótica e imunodeficiência (OL-EDA-ID).[16]

Achados radiológicos

Os três elementos do desenvolvimento esquelético estão alterados na osteopetrose: crescimento, modelação e remodelação.[17] O principal achado radiológico é um aumento difuso da mineralização óssea (Figuras 91.2 e 91.3).

Na ARO, o hiperparatireoidismo secundário à hipocalcemia pode causar alterações nas placas de crescimento, semelhantes ao raquitismo. Os seios paranasais e mastoide apresentam pneumatização incompleta. As vértebras têm aspecto de “osso dentro de osso”.

Na ADO, pode-se ver uma alternância de áreas escleróticas e lucentes paralelas à crista ilíaca e na diáfise de ossos longos. Na coluna vertebral, observa-se o aspecto de "camisa de rúgbi".[18] Outro achado característico é o alargamento das metáfises, levando à deformidade em "frasco de Erlenmeyer".

Achados laboratoriais

Na ARO, a falha na reabsorção óssea pode causar hipocalcemia, e os níveis circulantes de cálcio sérico dependem da ingestão alimentar.[19] Hiperparatireoidismo secundário é comum. Na ADO, há aumento da fosfatase ácida e da isoenzima cerebral da creatinoquinase (CK-BB).[20]

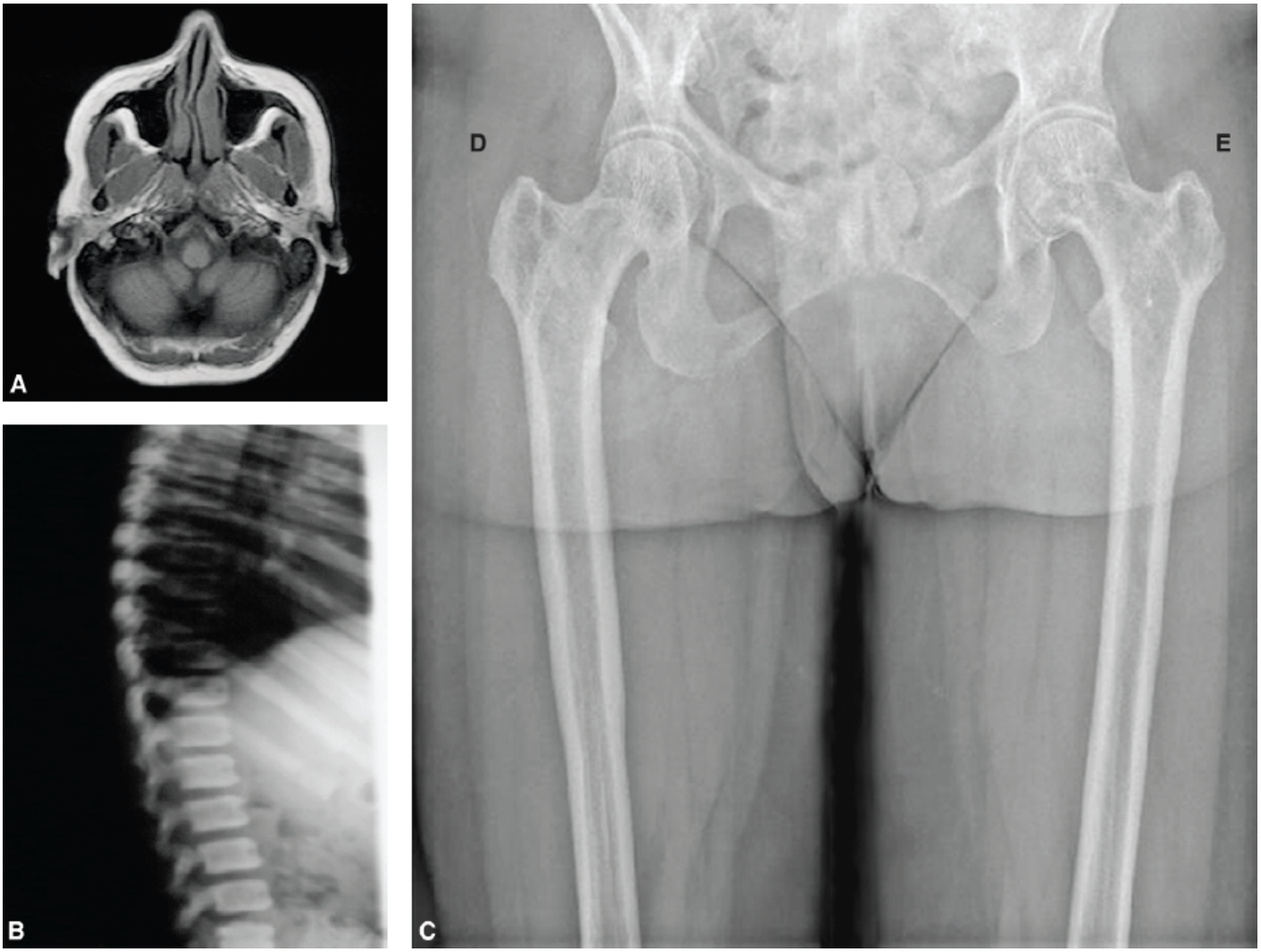
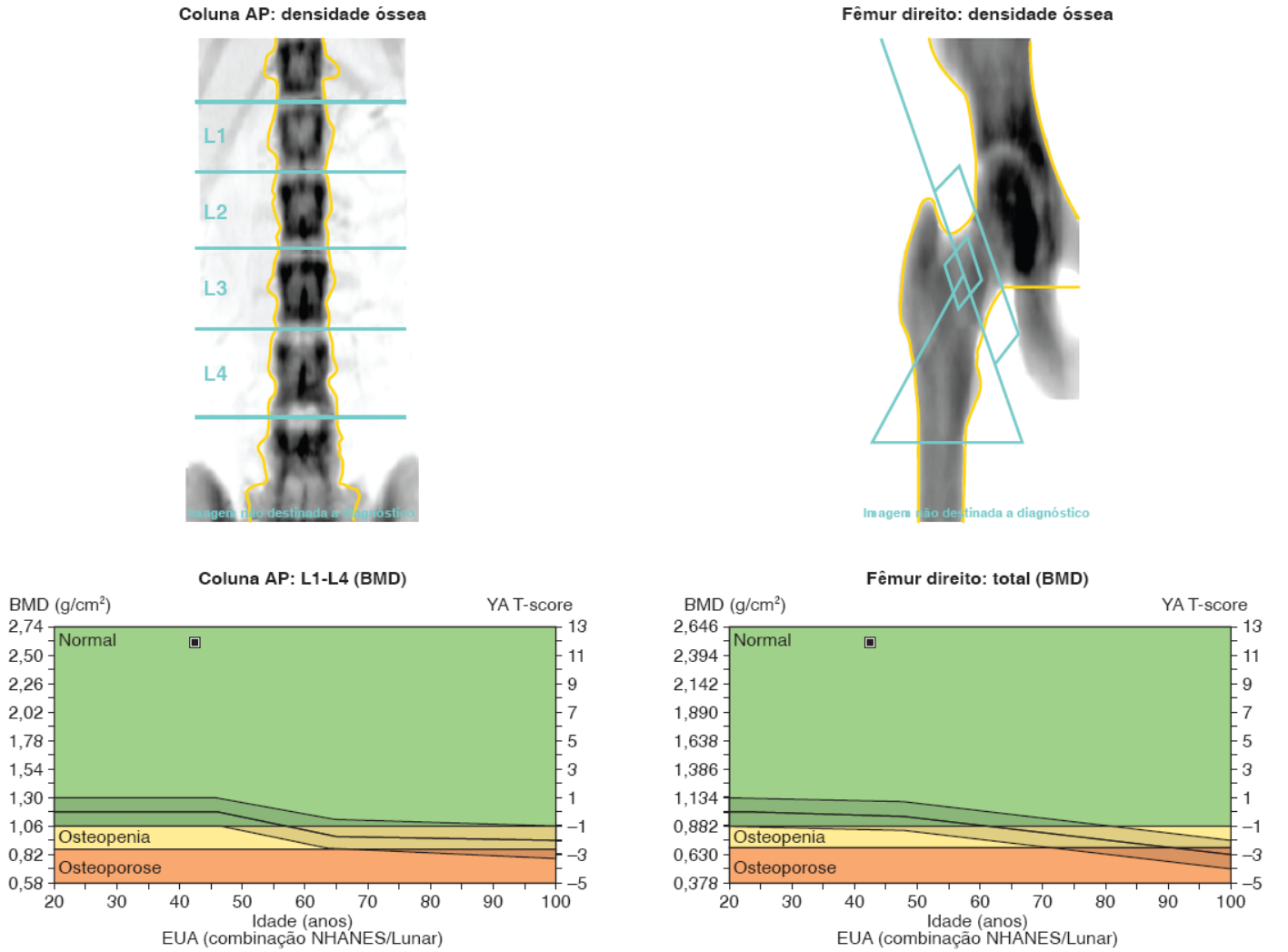


Figura 91.2 A. Ressonância magnética de crânio mostrando esclerose óssea da calota craniana. **B.** Estudo radiográfico da coluna vertebral de um paciente com osteopetrose. **C.** Radiografia de membros inferiores mostrando espessamento das diáfises femorais proximais.



Densitometria: EUA (combinação NHANES/Lunar)

Região	BMD (g/cm²)	YA (%)	YA T-score	AM (%)	AM Z-score
L1	2,418	214	10,7	214	10,7
L2	2,720	227	12,7	227	12,7
L3	2,839	237	13,7	237	13,7
L4	2,408	201	10,1	201	10,1
L1-L2	2,571	221	11,7	221	11,7
L1-L3	2,667	228	12,5	228	12,5
L1-L4	2,587	219	11,7	219	11,7
L2-L3	2,782	232	13,2	232	13,2
L2-L4	2,635	220	12,0	220	12,0
L3-L4	2,601	217	11,7	217	11,7

Densitometria: EUA (combinação NHANES/Lunar)

Região	BMD (g/cm²)	YA (%)	YA T-score	AM (%)	AM Z-score
Colo direito	2,264	218	8,8	233	9,3
Ward direito	2,479	272	12,1	288	12,4
Troc. direito	2,322	273	12,8	283	13,1
Diáfise direita	2,636	–	–	–	–
Total direito	2,463	244	11,5	252	11,8

Figura 91.3 Densitometria óssea de paciente com osteopetrose, mostrando importante aumento da massa óssea.

Genética

Atualmente, a base genética é conhecida para a maior parte das osteopetroses. A pesquisa de mutações normalmente revela defeitos nos genes *TCIRG1* ou *CLCN7*.[21,22]

A ADO ocorre por alteração no canal de cloro decorrente de uma mutação em heterozigose do *CLCN7*. Raramente, mutações bialélicas no *CLCN7* levam às formas maligna ou intermediária da osteopetrose. Entretanto, a forma maligna tipicamente envolve mutações bialélicas no *TCIRG1,* que codifica a subunidade a3 da bomba de prótons. Mutações no *CAII* explicam a osteopetrose com acidose tubular renal e calcificação cerebral. Perda de função de gene que codifica a proteína transmembrana associada a osteopetrose 1 (*OSTM1*) causa uma forma particularmente grave de osteopetrose.[21,22]

Tratamento

O tratamento difere nas várias formas de osteopetrose, por isso o diagnóstico preciso é crucial.

Osteopetrose do adulto. Não há tratamento específico para a ADO, e o transplante de medula óssea não é recomendado pela alta morbimortalidade.[23]

Osteopetrose recessiva maligna da infância. O uso de prednisolona é uma alternativa para redução de hematopoese extramedular com redução da hepatoesplenomegalia; no entanto, esses efeitos são reversíveis com a suspensão da medicação.[24] Transplante de medula óssea e combinação de calcitriol com interferon (IFN-y) têm sido usados como terapêutica nesse grupo de osteopetrose. Em geral, são necessárias hemotransfusões, antibioticoterapia para os quadros infecciosos e, eventualmente, descompressão do nervo óptico.[23,25]

Osteopetrose por deficiência da anidrase carbônica tipo 2 associada à acidose tubular renal (ATR). Transplante de medula óssea tem sido descrito como alternativa em pacientes com compressão de nervos cranianos.[26] Solução de bicarbonato oral tem sido usada para controle da ATR.

PICNODISOSTOSE

A picnodisostose (do grego *picnos* – denso; *dis* – defeituoso; *ostose* – osso) é uma displasia esquelética osteoesclerótica rara, com prevalência estimada de 1 a 1,7 por milhão de habitantes.[27] Ela foi individualizada em 1962 por Maroteaux e Lamy. Em 1965, esses autores concluíram ter sido a picnodisostose a misteriosa doença que acometeu Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901),[28] famoso pintor pós-impressionista e litografista francês – daí também ser conhecida como *síndrome de Toulouse-Lautrec*.[29]

Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo e decorre de mutação no gene codificador da enzima catepsina K (*CTSK*), localizado no cromossomo 1q21, resultando em deficiente atividade dessa enzima.[27,30-32] Até o momento, diferentes mutações em *CTSK* foram descritas em diversas populações com a doença.[30-32]

A catepsina K (CK) é uma protease lisossômica com importante papel na reabsorção da matriz óssea, e se expressa abundantemente nos osteoclastos.[27,33] Estudos *in vitro* revelam que a CK mutante da picnodisostose não degrada o colágeno tipo I, que responde por 95% da matriz orgânica óssea. Desse modo, a contínua formação óssea e a incapacidade de reabsorção levam a uma remodelação óssea alterada, resultando em aumento generalizado da densidade e do volume do osso, osteoesclerose, fragilidade óssea e, consequentemente, maior predisposição a fraturas.[27,33]

Apresentação clínica

A picnodisostose acomete igualmente ambos os gêneros, sendo relatada consanguinidade dos pais em aproximadamente 30% dos casos.[34,35]

Essa displasia esquelética se caracteriza por baixa estatura importante, displasia craniana com fonte protrusa, queixo pequeno (micrognatia), perda do ângulo da mandíbula, displasia de clavícula, displasia parcial ou total das falanges terminais (acrosteólise) (Figura 91.4), bem como tendência a fraturas ósseas múltiplas, a despeito do aumento da densidade mineral óssea.[27,29,35-37] Fontanelas e suturas podem estar abertas em idade avançada. Também podem estar presentes alterações como *pectus excavatum*, cifoescoliose e hiperlordose lombar. As fraturas recorrentes geralmente acometem os membros inferiores. Deficiência mental afeta menos de 10% dos pacientes. A osteoesclerose aparece na infância e progride com a idade.[27,29]

Alterações dentárias incluem persistência dos dentes de leite ou retardo na erupção dos dentes permanentes, bem como dentes desalinhados e, às vezes, hipoplásicos; palato alto também pode ser encontrado.[27,34,36]

Achados laboratoriais

Normalmente não há alteração nos valores de cálcio sérico, fósforo e fosfatase alcalina.[27,35-39]Deficiência do hormônio do crescimento (DGH), diagnosticada por meio de resposta inadequada do GH aos testes de estímulo e de níveis basais reduzidos de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), tem sido descrita em alguns pacientes com picnodisostose.[27,39-42] Em um estudo em que foram avaliados oito pacientes, quatro (50%) tiveram DGH confirmada, com a ressonância magnética mostrando hipoplasia da hipófise anterior.[42]

Figura 91.4 Radiografia da mão de um paciente com picnodisostose mostrando densidade óssea aumentada e presença de acrosteólise (reabsorção óssea) das falanges distais.

Achados radiológicos

Os exames radiológicos mostram fontanelas abertas, suturas cranianas alargadas, seios paranasais hipoplásicos ou não pneumatizados, ossos wormianos, braquicefalia, ramos mandibulares hipoplásicos, ângulos mandibulares obtusos, osteoesclerose generalizada, displasia da porção distal das clavículas e acrosteólise distal.[27-29,36,38-40]

Tratamento

Não há tratamento estabelecido para a picnodisostose.[27,34,38,43] O tratamento baseia-se em evitar traumas, a fim de não provocar fraturas iatrogênicas. Tratamento ortodôntico e ortopédico deve ser realizado com cuidado. É importante lembrar que tais pacientes têm aumento do risco de fraturas patológicas durante as operações dentárias por causa da fragilidade óssea. No entanto, apesar da fragilidade, a cicatrização óssea é normal. Há relatos de osteomielite, que pode ser refratária por causa da qualidade óssea.[27,35,41,43]

Pacientes com picnodisostose devem receber atendimento odontológico especial e acompanhamento periódico de seu crescimento e desenvolvimento craniofacial.[27,43]

Pacientes com baixa estatura e DGH respondem favoravelmente à reposição desse hormônio.[39,42]

▸ Resumo

Osteoescleroses englobam um grupo de doenças esqueléticas genéticas raras que cursam com aumento da massa óssea, tais como osteopetrose e picnodisostose, entre outras. A osteopetrose consiste em um grupo de doenças caracterizadas pelo aumento difuso da massa óssea associado a fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas, decorrentes do comprometimento da função dos osteoclastos. As formas principais são a osteopetrose autossômica recessiva maligna da infância e a osteopetrose autossômica dominante do adulto. O principal achado radiológico é um aumento difuso da mineralização óssea. A pesquisa de mutações genéticas normalmente revela defeitos no *TCIRG1* ou no *CLCN7*. O único tratamento curativo é o transplante de medula óssea, mas ele não beneficia todos os tipos de osteopetrose. A picnodisostose é uma doença rara decorrente de mutação do gene que codifica a catepsina K (*CTSK*). O diagnóstico baseia-se principalmente no quadro clínico e radiológico. Ainda não há tratamento específico para essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Unger S, Superti-Furga A, Rimoin DL. A diagnostic approach to skeletal dysplasias. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H, editors. Pediatric bone: Biology & disease. 2.ed. Elsevier Inc.; 2012. pp. 403-437.
2. Bollerslev J. Osteopetrosis. A genetic and epidemiological study. Clin Genet. 1987; 31:86-90.
3. Albers-Schönberg H. Roentgen bilder einer seltenen Kochenner krankung. Munch Med Wochenschr. 1904; 51:365.
4. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science. 2000; 289:1504-8.
5. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP et al. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. Proc Natl Acad Sci U S A. 1983; 80:2752-6.
6. Silver IA, Murrills RJ, Etherington DJ. Microelectrode studies on the acid microenvironment beneath adherent macrophages and osteoclasts. Exp Cell Res. 1988; 175:266-76.
7. Schlesinger PH, Blair HC, Teitelbaum SL et al. Characterization of the osteoclast ruffled border chloride channel and its role in bone resorption. J Biol Chem. 1997; 272:18636-43.
8. Blair HC. How the osteoclast degrades bone. Bioessays. 1998;20:837-46.
9. Nesbitt SA, Horton MA. Trafficking of matrix collagens through bone-resorbing osteoclasts. Science. 1997; 276:266-9.
10. Kaija H, Alatalo SL, Halleen JM et al. Phosphatase and oxygen radical-generating activities of mammalian purple acid phosphatase are functionally independent. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 292:128-32.
11. Teti A, Blair HC, Teitelbaum SL et al. Cytoplasmic pH regulation and chloride/bicarbonate exchange in avian osteoclasts. J Clin Invest. 1989; 83:227-33.
12. Loría-Cortés R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. J Pediatr. 1977; 91:43-7.
13. Johnston CC Jr, Lavy N, Lord T et al. Osteopetrosis: a clinical, genetic, metabolic, and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. Medicine. 1968; 47:149-67.
14. Waguespack SG, Hui SL, DimEglio LA et al. Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:771-8.
15. Kahler SG, Burns JA, Aylsworth AS. A mild autosomal recessive form of osteopetrosis. Am J Med Genet. 1984; 17:451-64.
16. Dupuis-Girod S, Corradini N, Hadj-Rabia S et al. Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother. Pediatrics. 2002; 109:e97.
17. Whyte MP, McAlister WH, Novack DV et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. J Bone Miner Res. 2008; 23:1698-707.
18. Bollerslev J, Steiniche T, Melsen F et al. Structural and histomorphometric studies of iliac crest trabecular and cortical bone in autosomal dominant osteopetrosis: a study of two radiological types. Bone. 1986; 10:19-24.
19. Key L, Carnes D, Cole S et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high dose calcitriol. N Engl J Med. 1984; 310:409-15.
20. Whyte MP, Kempa LG, McAlister WH et al. Elevated serum lactate dehydrogenase isoenzymes and aspartate transaminase distinguish Albers-Schönberg disease (chloride channel 7 deficiency osteopetrosis) among the sclerosing bone disorders. J Bone Miner Res. 2010; 25:2515-26.
21. Whyte MP. Sclerosing bone disorders. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 9th edition, 2019. Disponível em: www.wiley.com/go/asbmrprimer.
22. Palagano E, Menale C, Sobacchi C et al. Genetics of osteopetrosis. Curr Osteoporos Rep. 2018; 16:13-25.
23. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA. Diagnosis and management of osteopetrosis: Consensus guidelines from the Osteopetrosis Working Group. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:3111-23.
24. Reeves JD, Huffer WE, August CS et al. The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis. J Pediatr. 1979; 94:210-4.
25. Penna S, Capo V, Palagano E et al. One disease, many genes: Implications for the treatment of osteopetrosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:85.
26. McMahon C, Will A, Hu P et al. Bone marrow transplantation corrects osteopetrosis in the carbonic anhydrase II deficiency syndrome. Blood. 2001; 97:1947-50.
27. Gelb BD, Brijmme D, Desnick RJ. Pycnodysostosis: Cathepsin K deficiency. In: Scriver CR, Beaud AL, Ssy WS et al. (Eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8. ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2001. pp. 3453-68.

28. Maroteaux P, Lamy M. The malady of Toulouse-Lautrec. JAMA. 1995; 191:111-32.
29. Markatos K, Mavrogenis AF, Karamanou M et al. Pycnodysostosis: the disease of Henri de Toulouse-Lautrec. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018; 28:1569-72.
30. Ho N, Punturieri A, Wilkin D et al. Mutations of CTSK result in pycnodysostosis via a reduction in cathepsin K protein. J Bone Miner Res. 1999; 14:1649-53.
31. Fujita Y, Nakata K, Yasui N et al. Novel mutations of the cathepsin K gene in patients with pycnodysostosis and their characterization. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:425-31.
32. Haagerup A, Christensen MF, Hertz JM et al. Pycnodysostosis – common ancestor of some Danish patients. Examination and diagnosis based on molecular genetics. Ugeskr Laeger. 2002; 164:887-90.
33. Motyckova G, Fisher DE. Pycnodysostosis: role and regulation of cathepsin K in osteoclast function and human disease. Curr Mol Med. 2002; 2:407-2.
34. Farronato G, Salvadori S, Nolet F et al. Pycnodysostosis: review and case report. Minerva Stomatol. 2014; 63:229-37.
35. Quezado R, Montenegro RM Jr, Araripe FFA et al. Pycnodysostosis: report of two cases. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2003; 47:95-101.
36. Alves N, Cantín M. Clinical and radiographic maxillofacial features of pycnodysostosis. Int J Clin Exp Med. 2014; 7:492-6.
37. Aynaou H, Skiker I, Latrech H. Short stature revealing a pycnodysostosis: a case report. J Orthop Case Rep. 2016; 6:43-45.
38. Ram PB, Ram SK, Neitzschman H. Radiology case of the month. Sclerotic bone disease in an 8-year-old dwarf. Pycnodysostosis. J La State Med Soc. 2002; 154:287-8.
39. Soliman AT, Ramadan MA, Sherif A et al. Pycnodysostosis: clinical, radiologic, and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy. Metabolism. 2001; 50:905-11.
40. Muganagowda, Banapurmath CR, Kesaree N, Hegde SR. Pycnodysostosis. Indian Pediatr. 1993; 30:798-800.
41. Darcan S, Akisu M, Taneli B et al. A case of pycnodysostosis with growth hormone deficiency. Clin Genet. 1996; 50:422-5.
42. Soliman AT, Rajab A, Al Salmi I et al. Defective growth hormone secretion in children with pycnodysostosis and improved linear growth after growth hormone treatment. Arch Dis Child. 1996; 75:242-4.
43. Turan S. Current research on pycnodysostosis. Intract Rare Dis Res. 2014; 3:91-3.

Parte 9

Miscelânea

92 Síndromes Poliglandulares Autoimunes
93 Neoplasias Endócrinas Múltiplas Tipo 1 e Tipo 2
94 Manejo do Hirsutismo
95 Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas
96 COVID-19 e Doenças Endócrinas e Metabólicas
97 Sarcopenia nas Doenças Endócrinas e Não Endócrinas
98 Emergências Endócrinas

92

Síndromes Poliglandulares Autoimunes

Martin P. Hansen • George Kahaly

INTRODUÇÃO

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) são definidas pela coexistência de pelo menos duas doenças endócrinas autoimunes.[1,2] O aparecimento em conjunto dessas doenças depende tanto de fatores genéticos quanto ambientais. Algo extremamente relevante é que as SPA diferem consideravelmente quanto à idade de apresentação, o que nos permite classificá-las em dois subtipos principais: a juvenil SPA tipo I (SPA I), que ocorre por meio de uma herança monogenética, e a SPA do adulto, na qual vários genes contribuem para sua etiopatogenia.[3,4]Esta última pode ser classificada nos tipos II a IV, a depender da combinação das doenças autoimunes.[5,6] Além disso, vale destacar que os pacientes com autoimunidade poliglandular estão associados a maior risco de desenvolver outros tipos de doenças autoimunes não glandulares.[7]

CLASSIFICAÇÃO

Em 1908, Claude e Gougerot descreveram a existência estranhamente elevada de doenças glandulares ocorrendo em associação. Logo em seguida, Schimidt foi o responsável por classificá-las como uma nova entidade.[8] Em 1978, com o avanço da análise genética e da definição de suscetibilidade genética, as SPA foram classificadas em diferentes subtipos. Essa classificação foi modificada várias vezes ao longo do tempo, em virtude de um conhecimento progressivamente mais profundo da sua etiopatogenia.[9-11] Atualmente, as SPA são subdivididas em quatro subtipos (I, II, III e IV).

A SPA I, ou SPA juvenil, também é conhecida como poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) ou síndrome da deficiência endócrina múltipla e candidíase. Trata-se de uma doença rara, caracterizada pela manifestação de endocrinopatias autoimunes que ocorrem em uma sequência específica durante a infância. Na maioria das crianças, a candidíase mucocutânea crônica causada por *Candida albicans* surge até os 5 anos de idade, acometendo mais de 5% da superfície corporal. Durante os anos seguintes, o hipoparatireoidismo manifesta-se como o primeiro componente endócrino, clinicamente presente por meio da tetania hipocalcêmica em cerca de 75% dos casos. O quadro clínico completo da SPA I manifesta-se geralmente antes dos 15 anos de idade, com o aparecimento da insuficiência adrenal primária como a segunda endocrinopatia autoimune. Vale frisar que existem formas incompletas, com apresentação clínica parcial, tornando o diagnóstico difícil e prejudicando o tratamento precoce. Por isso, imagina-se que haja um elevado número de casos não detectados de SPA I. Por exemplo, estima-se que mais de 15% dos pacientes com adrenalite autoimune sejam portadores de SPA I.[12] Além disso, outras doenças autoimunes não endócrinas – tais como síndromes de má absorção, hepatite necrosante ou candidíase mucocutânea associada à carcinomatose – podem também estar presentes, representando complicações adicionais da SPA I.[5,13-15]

As formas adultas das SPA mostram uma grande heterogeneidade e diferem com relação à prevalência e à base genética e, ainda, na maneira como as doenças se manifestam. Por tanta variabilidade de apresentação, são subdivididas em SPA II, III e IV. O componente endócrino maior e obrigatório da SPA II é a insuficiência adrenal de origem autoimune (doença de Addison). Estima-se que 40 a 50% de todos os casos diagnosticados com doença de Addison apresentem uma doença autoimune adicional capaz de definir clinicamente a SPA II. No entanto, 1 ano após o início da insuficiência

adrenal, menos de 50% desses casos são detectados, em virtude da ampla variedade de sintomas inespecíficos e do longo intervalo entre a ocorrência dos diferentes distúrbios do sistema endócrino.[16]

Com uma prevalência em torno de 40%, a SPA III é o subtipo mais frequente das SPA e é definida pela coexistência de diabetes melito tipo 1 (DM1) e doença autoimune tireoidiana (DAT), na ausência de doença de Addison e hipoparatireoidismo[1] Assim, o DM1 pode estar associado a hipotireoidismo autoimune (geralmente causado pela tireoidite linfocítica crônica de Hashimoto) ou hipertireoidismo (causado pela doença de Graves por meio da estimulação autoimune da tireoide), diferindo em aspectos genéticos, sorológicos e na apresentação clínica.[17] Doenças autoimunes não glandulares adicionais são comuns na SPA III.[2]

A SPA IV é muito heterogênea, contendo uma grande variedade de doenças glandulares autoimunes que não são contempladas nas outras SPA. Por não ser tão bem-definida, é com frequência descrita, incorretamente, como uma combinação de doenças autoimunes monoglandulares associada a pelo menos uma doença autoimune não glandular. Na verdade, a SPA IV inclui várias combinações de hipopituitarismo autoimune, hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipoparatireoidismo autoimunes com DM1, doença de Addison ou DAT, sendo raramente descrita na literatura.[18,19]

Existem, ainda, outras SPA, tais como a síndrome IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X) e a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cuta^neas), porém são extremamente raras.

EPIDEMIOLOGIA

Considerando o grande número de casos subdiagnosticados, é difícil determinar a prevalência exata da SPA I. No entanto, estima-se em torno de 1:100.000, variando de 1:43.000 (Eslovênia), 1:80.000 (Noruega) até 1:130.000 (Polônia/Irlanda). Nas populações com menor diversidade genética, observa-se maior prevalência, como, por exemplo, nos judeus iranianos (1:9.000), sardos (1:14.000) e finlandeses (1:25.000). É notavelmente menor em populações japonesas (1:10.000.000).[20-23] A relação entre os gêneros feminino/masculino na SPA I é de cerca de 0,8 a 2,4, mostrando uma ligeira predominância no feminino.[7,24] O pico de manifestação encontra-se na infância, com o quadro clínico completo manifestando-se antes da idade de 15 anos (Quadro 92.1).[1,2]

Com uma prevalência de 1:20.000, a forma adulta da SPA ocorre com maior frequência, mostrando uma incidência anual de 1 a 2:100.000. Além disso, a prevalência de formas com manifestação clínica incompleta é estimada em cerca de 150:100.000. A classificação por gênero das SPA II a IV mostra predominância clara do sexo feminino, com 75% dos casos.[11,25]Devido ao seu curso sequencial, a forma adulta de SPA é normalmente diagnosticada após os 20 anos de idade, com o pico das manifestações entre a 4ª e a 5ª década, dependendo da combinação das endocrinopatias autoimunes (ver Quadro 92.1).[1,26]

ETIOLOGIA

SPA juvenil

A SPA juvenil, também conhecida como SPA tipo I (SPA I), ocupa uma posição especial, pois é uma das raras doenças autoimunes de origem monogenética. O defeito genético ocorre no gene regulador autoimune (*AIRE*), encontrado no cromossomo 21q22.3. Até agora, mais de 60 mutações diferentes já foram relatadas, com frequência variável, dependendo da região analisada, da etnia e do fundo genético envolvido.[27] As mutações mais comuns do gene *AIRE* encontradas em pacientes com SPA I são R257X (no éxon 6) e 67-979del13bp (no éxon 8).[20,28]

A proteína codificada é um fator de transcrição encontrado principalmente nas células epiteliais tímicas medulares, em que a autotolerância central é fornecida por seleção negativa ou positiva.[29] Por meio da regulação positiva do número de antígenos próprios expressos por indivíduos saudáveis, o fator de transcrição protege contra doenças autoimunes via eliminação de células T autorreativas. Dessa forma, as mutações no gene *AIRE* induzindo proteínas disfuncionais são fortemente sensíveis para a autoimunidade. Notavelmente, os pacientes com exatamente as mesmas mutações podem diferir na sua apresentação clínica, enfatizando a influência de outros fatores de risco, tais como o ambiente e a suscetibilidade genética, como ocorre no sistema HLA I/II, modificando o curso clínico da SPA I (p. ex., HLA-DQB1*0301 correlaciona-se positivamente com a gravidade da SPA I).[30-32]

Quadro 92.1 Características das síndromes poliglandulares autoimunes juvenil (SPA I) e do adulto (SPA II a IV).

Características	SPA juvenil	SPA do adulto

Idade de manifestação	Infância	Idade adulta
Incidência	< 1:100.000	1 a 2:100.000
Sexo [M:F]	3:4	1:3
Herança	Monogenética	Poligenética
Sorologia	Anticorpo anti-interferon-a/w	Anticorpos órgão-específicos
Endocrinopatias autoimunes	Hipoparatireoidismo (80 a 85%) Doença de Addison (60 a 70%) Diabetes melito tipo1 (2 a 33%) Hipogonadismo (12%) Tireoidopatia autoimune (10%)	Tireoidopatia autoimune (70 a 75%) Diabetes melito tipo1 (40 a 60%) Doença de Addison (40 a 50%) Hipoparatireoidismo (≤ 5%) Hipogonadismo (≤ 3%) Hipopituitarismo (≤ 2%)
Doenças não glandulares associadas	Candidíase mucocutânea (70 a 80%); hepatite autoimune; gastrite atrófica; alopecia areata; vitiligo; ceratoconjuntivite	Gastrite atrófica; anemia perniciosa; eczema atópico; alopecia areata; miastenia *gravis*; lúpus; artrite reumatoide; hepatite autoimune

SPA do adulto

Enquanto a SPA juvenil apresenta um caráter monogenético, a SPA do adulto mostra uma gênese multifatorial, com genes que influenciam a suscetibilidade geral, mas não a eventual manifestação da doença, com uma concordância em gêmeos monozigóticos inferior a 100%. Com relação à herança poligenética, os genes do cromossomo 6 desempenham um papel predominante.[1] Ao codificar o complexo principal de histocompatibilidade para a apresentação de antígenos, os genes parecem também ter grande impacto sobre a ocorrência da autoimunidade. Além disso, um grande número de outros polimorfismos foi associado a aumento na suscetibilidade para autoimunidade poliglandular. Embora a SPA consista na ocorrência em conjunto de diversas doenças glandulares com etiopatogenias distintas, tem sido provado que os padrões genéticos e epidemiológicos diferenciam-se entre autoimunidade mono e poliglandular, o mesmo ocorrendo entre os subgrupos da SPA do adulto (tipos II a IV).[33,34] Até agora, a manifestação da autoimunidade poliglandular não foi totalmente compreendida, mas tem sido postulada a influência de fatores ambientais, tais como consumo de nicotina, infecções e até mesmo influências hormonais.[1,2]

Os fatores de risco genéticos da SPA do adulto e sua importância para a manifestação da doença e para o curso de cada componente autoimune ainda são motivo de pesquisas. Muitos polimorfismos já foram associados à suscetibilidade genética, e muitos outros ainda parecem estar envolvidos. A complexidade do assunto pode ser vista analisando-se os genes que já foram associados à suscetibilidade. Por exemplo, assim como muitos alelos HLA de classe I, os polimorfismos -2221Msp(C/T) e -23Hphl(A/T) no gene da insulina são frequentemente encontrados no DM1 na doença monoglandular, mas não no âmbito da SPA. Já os alelos HLA II, muitas vezes, mostram influência concordante tanto da doença mono quanto da poliglandular, mas apresentam-se de forma divergente entre os subtipos das SPA II e III.[33-37]

Além disso, os genes de antígenos de leucócitos humanos no cromossomo 6 parecem exercer um papel de destaque. Algo extremamente importante é que os distúrbios que definem a SPA II estão associados a aumento da frequência dos haplótipos HLA A1, B8, DR3, DQA1*0501, DQB1*0201.[38] A doença de Addison, em particular, mostra forte associação com DR3 e DR4, com um risco relativo de 6,0, 4,6, e 26,5 para DR3, DR4 e DR3/4, respectivamente. Tanto na doença

monoglandular quanto como componente da SPA II, a doença de Addison também está correlacionada a DQ2/DQ8 com DRB1*0404.[39,40] Por outro lado, em pacientes com SPA III, os HLA DRB1*03, *04, DQA1*03 e DQB1*02 estão aumentados em comparação com os pacientes com DAT.[33] Muitos estudos populacionais indicam que os haplótipos HLA DR3-DQB1*0201 e DR4-DQB1*0302 contribuem para a SPA III, com o DR3 conferindo suscetibilidade para o DM1.

Além disso, polimorfismos nos genes do linfócito T citotóxico associado ao antígeno 4 (*CTLA-4*), da proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22 (PTPN22) e do *forkhead box P3* (*FOXP3*) foram identificados como fatores de risco para a autoimunidade poliglandular.[41]

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

SPA I

Como mencionado, a SPA juvenil caracteriza-se pela ocorrência de pelo menos dois de três componentes principais: doença de Addison, hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea crônica. A maioria dos pacientes sofre, ainda, de algum tipo de doença autoimune não glandular. Por exemplo, cerca de 70% de todos os pacientes com APECED apresentam entre três e cinco doenças associadas à SPA I.[42] Enquanto o hipoparatireoidismo é encontrado em cerca de 75 a 90% e a doença de Addison, em cerca de 65 a 80%, a prevalência da candidíase mucocutânea crônica pode variar de 95 a 100% (em pacientes da Finlândia ou da Sardenha) a cerca de 20% (em judeus iranianos).[43] Além disso, outras doenças ectodérmicas, tais como alopecia, ceratopatias, hiperplasia gengival, defeitos do esmalte dentário e distrofias ungueais, podem, muitas vezes, ser encontradas (Figura 92.1).[44] Mais de 24% dos pacientes com SPA I foram associados à disfunção intestinal, além de gastrite atrófica ou anemia perniciosa (p. ex., esteatorreia ou prisão de ventre), com gênese desconhecida. Alguns pacientes apresentam também insuficiência tanto do pâncreas endócrino quanto do pâncreas exócrino.[13] A hepatite autoimune é muitas vezes referida como um componente raro da SPA I, sendo detectada em 10 a 20% dos pacientes da Finlândia e em 20 a 30% da Sardenha. O curso clínico pode variar de assintomática a hepatite fulminante. A hepatite autoimune foi a causa de morte em cerca de 25% dos pacientes da Finlândia com SPA I. Doenças glandulares adicionais, como DM1 ou DAT, ocorreram em cerca de 10 a 20%, enquanto o hipogonadismo foi encontrado em cerca de 15 a 30% dos pacientes do sexo masculino e 60 a 65% do sexo feminino. Hipopituitarismo é um componente bastante raro e costuma ser encontrado em menos de 5% dos casos.[1,2]

SPA II a IV

A SPA do adulto não está associada a candidíase mucocutânea crônica, ceratopatias ou outras distrofias. Também difere com relação à prevalência dos componentes glandulares, por definição. Em geral, DAT representa a endocrinopatia autoimune mais frequente, e se manifesta em cerca de 70 a 75% dos pacientes.[15] A segunda doença autoimune mais comum na SPA do adulto é o DM1, presente em aproximadamente 50 a 60% dos casos.[45] A combinação de ambas as doenças, na ausência da doença de Addison, define a SPA III. Já a doença de Addison, essencial para o diagnóstico de SPA II, ocorre em até 40 a 50% de todos os casos de SPA do adulto.[1,2] A rara SPA IV manifesta-se pelas combinações de hipopituitarismo autoimune, hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipoparatireoidismo com DM1 ou DAT.[1,2]

Em contraste com a SPA I, o hipogonadismo é diagnosticado em 4 a 11%, e tanto o hipoparatireoidismo quanto o hipopituitarismo são normalmente encontrados em apenas 1 a 5% dos pacientes com SPA do adulto.[46] É importante lembrar que a SPA do adulto também manifesta-se sequencialmente, com um grande intervalo entre a ocorrência da primeira e da segunda doença autoimune glandular. Doenças autoimunes não glandulares adicionais manifestam-se no decorrer do tempo e podem ser encontradas em até 40 a 50% dos casos.[47]

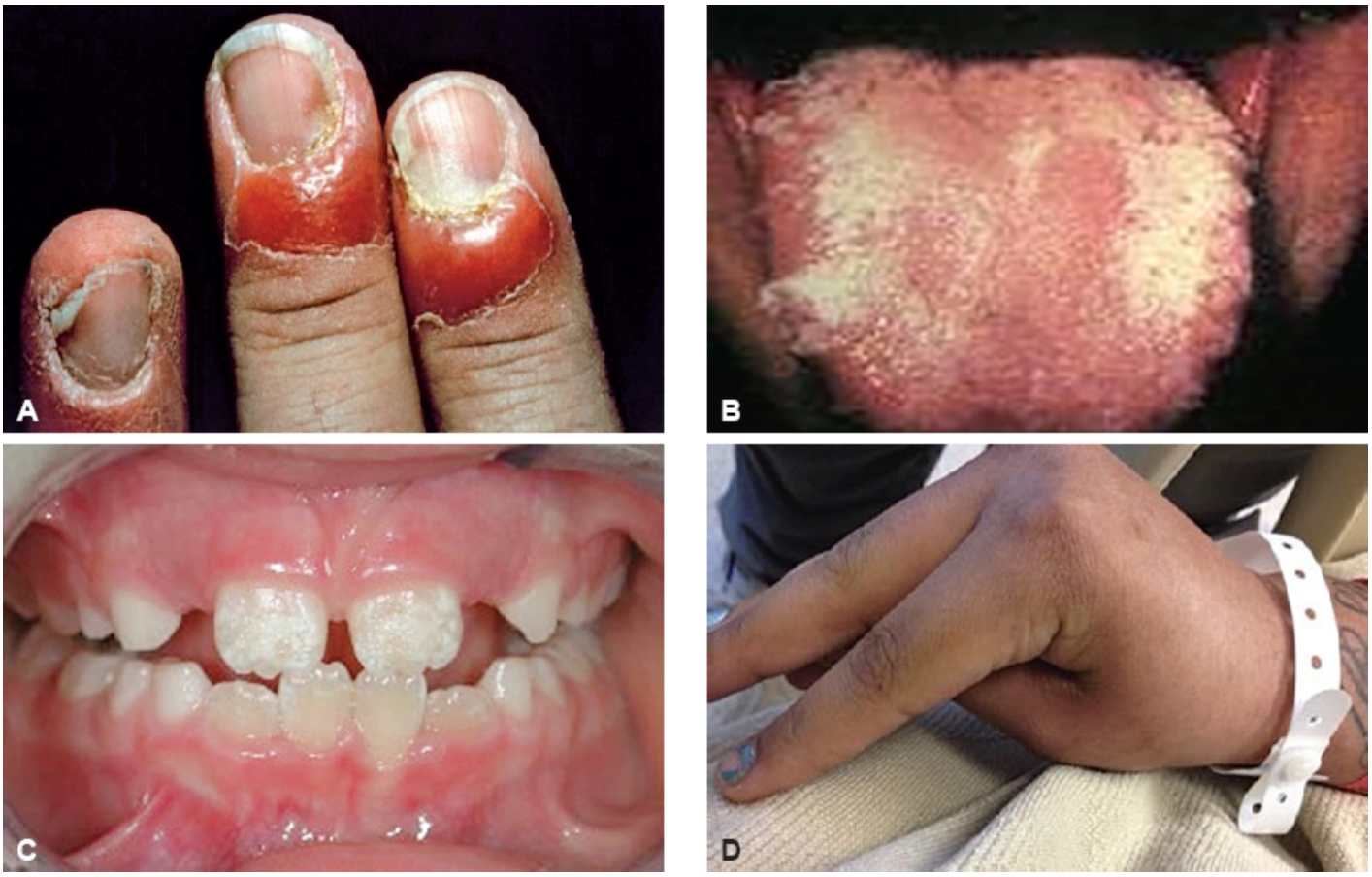


Figura 92.1 Manifestações características da síndrome poliglandular autoimune do tipo I: candidíase ungueal (**A**) e oral (**B**); hipoplasia do esmalte dentário (**C**); e hipoparatireoidismo, evidenciado pelo sinal de Trousseau (**D**).

Doenças não endócrinas adicionais

A prevalência de doenças autoimunes não endócrinas glandulares associadas a SPA I difere da prevalência na SPA do adulto. As doenças autoimunes com manifestação cutânea associam-se, de maneira particular, a mutações no gene *AIRE*, como, por exemplo, vitiligo (8 a 25%) e alopecia (16 a 40%); portanto, são diagnosticadas mais frequentemente na SPA I (5 a 10%) do que nas SPA II a IV (3 a 10%).[48,49]

Gastrite atrófica crônica (possivelmente associada à anemia perniciosa) é encontrada em 4 a 10% dos casos de SPA II a IV, contra 10 a 20% na SPA juvenil. A diferença é ainda mais elevada em pacientes com hepatite autoimune, diagnosticada em 5 a 20% dos pacientes jovens com SPA I e em menos de 10% dos pacientes adultos com SPA II a IV. A síndrome de Sjögren, por outro lado, parece ocorrer com a mesma frequência, tanto no tipo juvenil quanto no tipo adulto da SPA (1 a 3%). Sabe-se que a SPA pode estar acompanhada de muitas outras doenças autoimunes não endócrinas, mas, por conta da escassez de dados, é difícil obter informações precisas (Figura 92.2).[1,2]

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce da SPA I é difícil por conta da sua raridade, da variabilidade clínica e das diferenças na apresentação sequencial das doenças autoimunes. Além da detecção de ao menos dois dos três componentes maiores mencionados anteriormente, a presença de um componente maior em um irmão de um paciente com SPA I também permite o diagnóstico. SPA I também deve ser considerada em pacientes com candidíase mucocutânea crônica, insuficiência adrenal ou hipoparatireoidismo em pacientes jovens que apresentem ao menos um componente menor, como diarreia crônica/constipação intestinal grave, ceratite/hipoplasia do esmalte, febre com erupção cutânea periódica, hepatite autoimune, vitiligo ou alopecia.[13]

Para o diagnóstico das SPA II a IV, ainda em fase inicial, é crucial considerar a presença de autoimunidade poliglandular em pacientes com a síndrome ainda incompleta. Deve-se realizar triagem e exames regulares para detectar as insuficiências endócrinas antes da sua ocorrência aguda potencialmente grave (p. ex., crise addisoniana) ou das complicações crônicas (p. ex., consequências a longo prazo do DM1). Na verdade, a lembrança do aumento da prevalência de doenças autoimunes não glandulares em pacientes com SPA é fundamental para não perder a janela terapêutica e a

oportunidade para um tratamento precoce (p. ex., estar atento à possibilidade de artrite reumatoide em pacientes com SPA que se queixem de problemas nas articulações).

RASTREIO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Além dos sintomas clínicos, testes sorológicos são indispensáveis para a triagem de pacientes com autoimunidade poliglandular. No que diz respeito à SPA I, anticorpos para interferon-ω e a apresentam a mais elevada prevalência (95 a 100%) com aparecimento precoce – por isso têm sido propostos para a confirmação do diagnóstico.[13,20]

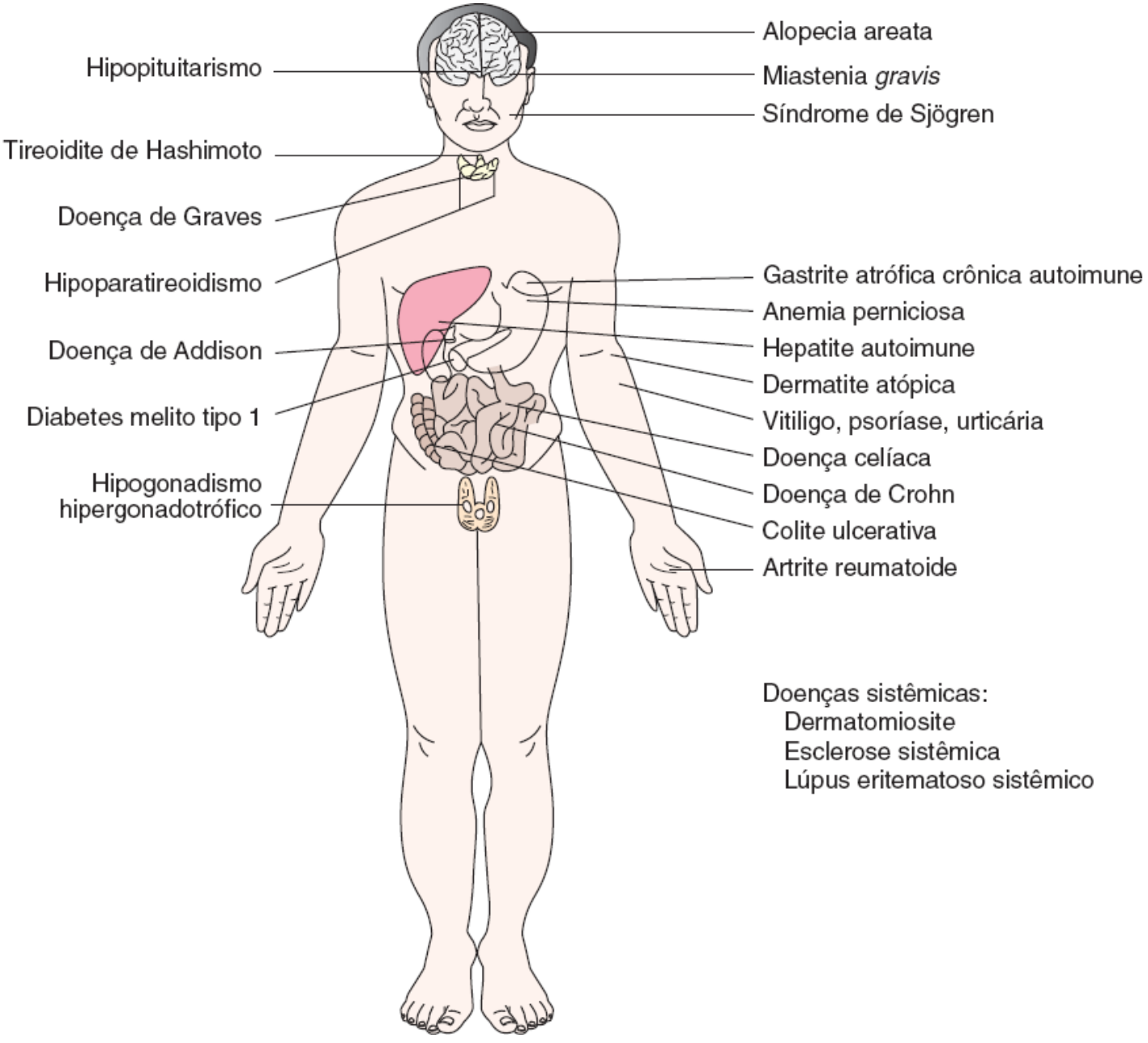


Figura 92.2 *À esquerda*, doenças glandulares frequentes, sendo eventuais componentes das síndromes poliglandulares autoimunes (SPA). *À direita*, doenças autoimunes não glandulares que frequentemente estão presentes na SPA.

A maior parte dos autoanticorpos pode ser encontrada tanto na SPA I quanto na doença em sua apresentação isolada. Por exemplo, anticorpos para NALP5 (*NACHT leucine-rich repeat protein 5*) correlacionam-se com hipoparatireoidismo (presentes em cerca de 50% dos casos) e insuficiência ovariana. Os anticorpos para a hidroxilase do triptofano (TPH) correlacionam-se com má absorção intestinal e hepatite autoimune. Já anticorpos aromáticos para a descarboxilase de L-aminoácidos (AADC) associam-se a hepatite autoimune e vitiligo e podem ser encontrados em pacientes com SPA juvenil. Cada um está presente em cerca de 50% dos pacientes, com NALP5 exibindo alta especificidade, mas baixa sensibilidade. Já os TPH/AADC mostram alta sensibilidade e baixa a média especificidade. Em contraste com a SPA do adulto com herança predominantemente poligênica, os pacientes com alto risco para a SPA I podem, teoricamente, ser rastreados por

teste genético para o gene *AIRE*. Recentemente, anticorpos ainda mais específicos (p. ex., contra IL-22, IL-17F e IL-17A) foram identificados e, em vários casos, permitem distinguir as doenças autoimunes isoladas daquelas que ocorrem em associação com SPA I.[50,51]

Os pacientes com doenças autoimunes monoglandulares, principalmente os que têm parentes de primeiro grau com doenças autoimunes, devem ser clinicamente e sorologicamente pesquisados quanto à presença de outras doenças autoimunes não glandulares. Por conta da autoimunidade familiar, parentes de primeiro grau e membros de famílias *multiplex* (pelo menos dois membros da família apresentando doença autoimune monoglandular) devem ser avaliados.[52] Uma vez que as doenças autoimunes não glandulares são definidas por insuficiência ou perda completa da função do órgão acometido, é fundamental a realização de testes funcionais para a confirmação diagnóstica.

TRATAMENTO | CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento das doenças autoimunes glandulares pode exigir reposição de hormônios, correção de disfunções endócrinas, terapia sintomática e prevenção de potenciais complicações. Desde que mecanismos autoimunes foram associados à gênese da candidíase mucocutânea crônica, imunomoduladores têm se tornado de interesse no tratamento da SPA I. Medicamentos dermatológicos de uso tópico ou sistêmico, associados a tratamento sintomático, são combinados com imunossupressão, visando à remissão da doença autoimune.

Na SPA I, as complicações mais importantes com risco de morte ocorrem durante a infância e, por isso, requerem imunossupressão agressiva imediata. O sucesso do tratamento de disfunção gastrintestinal, alopecia e ceratoconjuntivite foi evidenciado com a ciclosporina A (5 mg/kg), enquanto a hepatite autoimune respondeu bem ao uso de glicocorticoides (p. ex., prednisona, 2 a 5 mg/kg) e da azatioprina (1,5 a 2 mg/kg) em vários pacientes.[31,53] Além disso, a disfunção gastrintestinal e a insuficiência pancreática exócrina mostraram desde melhora parcial até remissão com a utilização de tacrolimo (0,15 a 0,3 mg/kg) e micofenolato de mofetila (600 a 900 μg/dia) ou metotrexato oral (5 a 10 mg/semana), respectivamente.[54,55] Em alguns casos, o anti-CD52 (alentuzumabe) e os anticorpos monoclonais anti-CD20 (rituximabe) mostraram efeito sobre os componentes resistentes ao tratamento da SPA I.

A reposição dos hormônios na insuficiência endócrina depende da função glandular residual e é realizada de forma específica para a doença autoimune monoglandular em questão. Nos pacientes com SPA II a IV, a terapia imunomoduladora não exerce um efeito central, e sua indicação é restrita a casos especiais, como oftalmopatia de Graves ou doenças autoimunes não glandulares adicionais.

Durante a terapia imunossupressora em pacientes com SPA I, pode ser observada piora da candidíase mucocutânea crônica e aumento na necessidade do uso de substâncias antimicrobianas ou antivirais (p. ex., cotrimoxazol, itraconazol e aciclovir). Vale destacar que a aplicação sistêmica de antifúngicos pode induzir danos hepáticos graves e, portanto, deve ser evitada em pacientes com hepatite autoimune.

Com relação aos medicamentos imunossupressores, devem ser considerados efeitos colaterais graves, como a nefrite intersticial aguda associada ao uso do sirolimo, e, portanto, é necessário realizar reavaliações periódicas.

Em pacientes com doenças poliglandulares, as interações fisiológicas dos hormônios devem ser consideradas. A tiroxina, por exemplo, pode aumentar o metabolismo hepático do cortisol e induzir uma crise addisoniana em pacientes com SPA II. Além disso, insuficiência adrenal provoca redução da necessidade de insulina e elevação do hormônio tireoestimulante (TSH), devido à ausência da inibição transmitida pelos glicocorticoides à sua secreção.[1,56]

Graças à complexidade da terapia com hormônios, os pacientes precisam ser bem instruídos e informados sobre as possíveis interações, a fim de evitar complicações comuns com relação ao seu uso (p. ex., ingestão simultânea de tiroxina e vitamina D/cálcio), bem como sobre os efeitos colaterais (p. ex., úlceras gástricas durante a terapia com GC).

Resumo

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) são um grupo heterogêneo de doenças raras caracterizadas pela atividade autoimune contra mais de um órgão endócrino, embora tecidos não endócrinos também possam ser afetados. A SPA juvenil é também chamada de SPA tipo I (SPA I), enquanto a SPA do adulto engloba os subtipos II, III e IV. A rara SPA I é herdada com padrão autossômico recessivo e resulta de mutações no gene *AIRE*; caracteriza-se pela tríade de hipoparatireoidismo, doença de Addison e candidíase mucocutânea crônica, além de ceratoconjuntivite, distrofia ungueal e formação defeituosa do esmalte dentário. As SPA do adulto predominam no sexo feminino e têm herança

autossômica dominante, com penetrância incompleta. A SPA II tem como componente obrigatório a doença de Addison, que pode vir acompanhada de doença autoimune tireoidiana (DAT) e/ou diabetes melito tipo 1 (DM1), bem como outros distúrbios autoimunes endócrinos e não endócrinos. A SPA III se caracteriza pela associação de DAT com DM1 e/ou outras doenças autoimunes, excetuando-se a doença de Addison. A rara SPA IV inclui várias combinações de hipopituitarismo autoimune, hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipoparatireoidismo com DM1 ou DAT, sendo raramente descrita na literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. J Endocrinol Invest. 2018; 41:91-8.
2. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur J Endocrinol. 2009; 161:11-20
3. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmun Rev. 2014; 13:85-9.
4. Martinez Lopez MM, Gonzalez Casado I, Alvarez Doforno R et al. AIRE gene mutation in polyglandular syndrome type 1. An Pediatr (Barc). 2006; 64:583-7.
5. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglandular syndromes. Dtsch Med Wochenschr. 2013; 138:319-26.
6. Forster G, Krummenauer F, Kuhn I et al. Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation. Dtsch Med Wochenschr. 1999; 124:1476-81.
7. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. World J Diabetes. 2015; 6:67-79.
8. Claude HGH. Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. J Physiol Pathol Gen. 1908; 10:469-80.
9. Eisenbarth GS, Wilson PW, Ward F et al. The polyglandular failure syndrome: disease inheritance, HLA type, and immune function. Ann Intern Med. 1979; 91:528-33.
10. Muir A, She JX. Advances in the genetics and immunology of autoimmune polyglandular syndrome II/III and their clinical applications. Ann Med Interne (Paris). 1999; 150:301-12.
11. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Biomed. 2003; 74:9-33.
12. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003; 361:1881-93.
13. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med. 2009; 265:514-29.
14. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. Clinical endocrinology. 2008; 69:697-704.
15. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2983-92.
16. Quinkler M. Addison's disease. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2012; 107:454-9.
17. Horie I, Kawasaki E, Ando T et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E1043-50.
18. Yoshioka K, Ohsawa A, Yoshida T et al. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with Graves' disease and idiopathic hypoparathyroidism. J Endocrinol Invest. 1993; 16:643-6.
19. Lupi I, Raffaelli V, Di Cianni G et al. Pituitary autoimmunity in patients with diabetes mellitus and other endocrine disorders. J Endocrinol Invest. 2013; 36:127-31.
20. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. J Clin Immunol. 2015; 35:463-78.
21. Myhre AG, Halonen M, Eskelin P et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 54:211-7.
22. Sato K, Nakajima K, Imamura H et al. A novel missense mutation of Aire gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), accompanied with progressive muscular atrophy: case report and review of the literature in Japan. Endocr J. 2002; 49:625-33.
23. Dominguez M, Crushell E, Ilmarinen T et al. Autoimmune polyendo-crinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in the Irish population. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19:1343-52.
24. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev. 2002; 23:327-64.
25. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol. 2004; 137:225-33.
26. Fatma M, Mouna E, Raouf H et al. Autoimmune polyglandular syndrome type II: epidemiological, clinical and immunological data. J Endocrinol Metab. 2014; 4:101-9.
27. Waterfield M, Anderson MS. Clues to immune tolerance: the monogenic autoimmune syndromes. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1214:138-55.
28. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:595-603.
29. Chan AY, Anderson MS. Central tolerance to self revealed by the autoimmune regulator. Ann N Y Acad Sci. 2015; 1356:80-9.
30. Halonen M, Eskelin P, Myhre AG et al. AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:2568-74.
31. Meloni A, Willcox N, Meager A et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1114-24.

Guo CJ, Leung PSC, Zhang W et al. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1).
32. Autoimmun Rev. 2018; 17:78-85.
33. Barkia Beradhi S, Flesch BK, Hansen MP et al. HLA class II differentiates between thyroid and polyglandular autoimmunity. Horm Metab Res. 2016; 48:232-7.
34. Flesch BK, Matheis N, Alt T et al. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:E177-82.
35. Houcken J, Degenhart C, Bender K et al. PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1977-84.
36. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004; 350:2068-79.
37. Ramos-Lopez E, Lange B, Kahles H et al. Insulin gene polymorphisms in type 1 diabetes, Addison's disease and the polyglandular autoimmune syndrome type II. BMC Med Genet. 2008; 9:65.
38. Huang W, Connor E, Rosa TD et al. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:2559-63.
39. Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 62:455-9.
40. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA et al. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002; 31:353-68.
41. Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. Thyroid. 2010; 20:737-43.
42. Brabant G, Manns MP, Vogel A et al. Autoimmun polyglanduläre Syndrome: Aspekte zu Pathogenese, Prognose und Therapie. Dtsch Arztebl. 2002; 99:1428-39.
43. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. J Med Genet. 1992; 29:824-6.
44. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Engl J Med. 1990; 322:1829-36.
45. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med. 2009; 67:376-87.
46. Kobayashi I, Inukai T, Takahashi M et al. Anterior pituitary cell antibodies detected in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. Endocrinol Jpn. 1988; 35:705-8.
47. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U et al. HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. Horm Metab Res. 2003; 35:120-4.
48. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:1049-55.
49. Betterle C, Volpato M, Greggio AN et al. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). J Pediatr Endocrinol Metab. 1996; 9(Suppl 1):113-23.
50. Puel A, Doffinger R, Natividad A et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Exp Med. 2010; 207:291-7.
51. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. J Exp Med. 2010; 207:299-308.
52. Cardenas-Roldan J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2013; 11:73.
53. Ward L, Paquette J, Seidman E et al. Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:844-52.
54. O'Gorman CS, Shulman R, Lara-Corrales I et al. A child with autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dysplasia treated with immunosuppression: a case report. J Med Case Rep. 2013; 7:44.
55. Abinun M, Hodges S, Cheetham T et al. ESID-0264 Immunomodulatory therapy for severe autoimmune polyendocrinopathy type-1 (APS-1). J Clin Immunol. 2014; 34(Suppl 2):139-515.
56. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). J Intern Med. 2009; 265:530-40.

93

Neoplasias Endócrinas Múltiplas Tipo 1 e Tipo 2

Ana O. Hoff • Evelin Cavalcante Farias

INTRODUÇÃO

As neoplasias endócrinas múltiplas tipos 1 e 2 (MEN-1 e MEN-2) são síndromes hereditárias raras, transmitidas de modo autossômico dominante e com alta penetrância, caracterizadas pelo desenvolvimento de tumores neuroendócrinos nas glândulas paratireoides, tireoide, adrenais, pâncreas e hipófise.[1]

A MEN-1 foi descrita por Wermer em 1954 e manifesta-se por meio de tumores paratireóideos, enteropancreáticos e hipofisários, por isto também é conhecida como a "síndrome dos 3 P" (pituitária, paratireoides e pâncreas).[2,3] O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é a manifestação clínica mais prevalente (82 a 100%), seguida dos tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (30 a 70%) e dos tumores hipofisários (30 a 40%).[4-6] A MEN-1 é causada, predominantemente, pelo desenvolvimento de mutações germinativas no gene *MEN1*, localizado no braço longo do cromossomo 11 (11q13).[4-6]

A MEN-2 foi descrita por Sipple em 1961.[7] Ela tem como manifestação principal o carcinoma medular da tireoide, que ocorre em mais de 95 a 100% dos indivíduos, e pode estar associado ao feocromocitoma (FEO) e ao HPTP (caracterizando a MEN-2A) ou a FEO, neuromas mucosos e hábito marfanoide (caracterizando a MEN-2B).[5,8] Esta síndrome é causada por uma mutação ativadora do proto-oncogene *RET*, que codifica um receptor tirosinoquinase (RET). A ativação constitutiva deste receptor resulta na ativação de vias intracelulares responsáveis pelo desenvolvimento tumoral.[9,10]

O objetivo deste capítulo é descrever as características clínicas, o diagnóstico e tratamento das manifestações associadas às MEN-1 e MEN-2. Para tanto, serão discutidas as alterações moleculares e o impacto da avaliação genética na conduta clínica.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 | SÍNDROME DE WERMER

Descrita por Wermer em 1954, a MEN-1 é um distúrbio genético autossômico dominante, de etiologia familiar ou eventualmente esporádico, caracterizado pela predisposição ao surgimento combinado de mais de 20 diferentes tumores endócrinos e não endócrinos. Classicamente, MEN-1 é definida pela ocorrência de neoplasias envolvendo pelo menos dois de três sítios: glândulas paratireoides, hipófise anterior e tecido enteropancreático. A prevalência dos principais tumores associados à MEN-1 é variável, chegando a acometer 95% dos pacientes com HPTP, 15 a 30% com adenomas da hipófise anterior e 30 a 80% com neoplasias das células enteropancreáticas (Quadro 93.1).[7]

Epidemiologia

A MEN-1 é uma síndrome rara, com prevalência aproximada de 1/30.000, sem aparente predileção de gênero.[11] Já foi descrita em todos os grupos etários (5 a 81 anos), porém suas manifestações endócrinas e não endócrinas em geral se iniciam entre a terceira e a quinta década de vida.[4-6] Mais de 90% dos pacientes desenvolvem manifestações clínicas até a quinta década de vida.[4-6,12] É considerada familiar, quando há um indivíduo com MEN-1 e, em pelo menos um parente de primeiro grau, evidencia-se neoplasia característica da MEN-1, ou seja, tumor em um dos três tecidos afetados com mais frequência.[7,8] HPTP é a manifestação clínica inicial da MEN-1 em cerca de 85% dos casos.[4,7]

Aspectos genéticos

A MEN-1 é uma síndrome genética classicamente herdada como um distúrbio autossômico dominante de alta penetrância, porém entre 8 e 14% dos pacientes afetados podem ter uma forma não familiar (esporádica). Em 1988, a localização do gene responsável pela MEN-1 foi mapeada no braço longo do cromossomo 11 (11q13).[9] Os mesmos autores também demonstraram a perda de heterozigosidade (LOH) desse *locus* e consideram que a MEN-1 seja decorrente de um gene supressor de tumores e não de um oncogene, o que está de acordo com a hipótese de desenvolvimento tumoral elaborada por Knudson (*second hit*).[10] O gene *MEN1* contém 10 éxons e codifica uma proteína composta por 610 aminoácidos (*menin*), cujas funções intracelulares ainda não estão esclarecidas o suficiente.[11] *Menin* parece ter ação nas vias de sinalização envolvidas no controle do crescimento e da proliferação celular durante a embriogênese e na vida pós-natal. Ainda está sob investigação o mecanismo pelo qual a *menin* causa supressão tumoral. Sabe-se, contudo, que se trata de uma proteína com predominância nuclear que se liga ao fator de transcrição *junD*, inibindo, assim, a ativação da transcrição genética mediada por ele. Além disso, estudos mais recentes demonstraram que *menin* também interage com outras proteínas, como NFκB Pem, SMAD3, RPA2, FANCD2, NM23 beta, GFAP, vimentina e RUNX2, com o ciclo celular e grande variedade de fatores transcricionais. Contudo, o papel fisiológico dessas interações ainda não está muito claro, e também não foi possível estabelecer a sinalização intracelular da *menin* em tecidos normais ou tumorais.[7,9,11]

Quadro 93.1 Penetrância estimada dos tumores associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

Tumores endócrinos	Penetrância (%)
Tumores paratireóideos	90
Tumores enteropancreáticos	30 a 70
• Gastrinoma	40
• Insulinoma	10
• Não funcionante	20 a 55
• Glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma	2
Tumores carcinoides	–
• Tímico	2 a 3
• Brônquico	5
• Gástrico	10
Tumores hipofisários	30 a 40
• Prolactinoma (20%)	20
• GH	5
• ACTH (2%)	5
• Não funcionante	5
Outros tumores	–
• Adrenal (córtex)	40
• Feocromocitoma	< 1
• Lipoma	30
• Angiofibroma	85

• Colagenoma	70
• Meningioma	8

Adaptado de Thakker et al., 2012;[3] Brandi et al., 2001.[5]

Até o momento, mais de 600 mutações germinativas já foram identificadas em famílias com MEN-1. Essas mutações estão distribuídas por todos os 9 éxons do gene *MEN1* (o éxon 1 não é transcrito). Em torno de 22% são mutações *nonsense*; 48% são mudanças na janela de leitura (*frameshift delections* ou *insertions*); 8% são deleções ou inserções na janela de leitura (*inframe delections* ou *insertions*); 5% são mutações *donorsplice site*; e 17% são mutações *missense.*

A MEN-1 é caracterizada pelo desenvolvimento de tumores em paratireoides, pâncreas, duodeno e hipófise anterior. Entretanto, múltiplos outros tumores foram associados à MEN-1, incluindo tumores do córtex adrenal, carcinoides gástricos, tímico, brônquico e do pulmão, lipomas, colagenomas (Figura 93.1), angiofibromas (ver Figura 93.1), meningiomas e FEO (ver Quadro 93.1).[3-5,11] Ademais, mulheres com MEN-1 parecem ter risco aumentado para câncer de mama.[11] Nessa síndrome, os tumores são predominantemente multicêntricos, de comportamento benigno ou maligno, funcionantes ou não funcionantes (NFT) e com o desenvolvimento mais precoce do que na forma esporádica.[3-5]

O diagnóstico de MEN-1 é estabelecido diante de:

- Pelo menos duas das três neoplasias mais frequentes: hipófise, paratireoides e neuroendócrinos enteropancreáticos (TNEP)
- Pelo menos um dos tumores em familiar de primeiro grau de paciente com MEN-1
- Mutação germinativa do gene *MEN1*, independentemente de sintomas ou evidência bioquímica ou radiológica de doença (Quadro 93.2).[3,12]

O HPTP decorrente de hiperplasia ou de tumores paratireóideos é a manifestação mais frequente, seguida pelos neuroendócrinos enteropancreáticos (TNEP) e os tumores hipofisários (TH). À idade de 40 anos, a prevalência relatada para essas doenças é de 90%, 30 a 70% e 30 a 40%, respectivamente.[11] Em recente estudo multicêntrico italiano com 475 casos de MEN-1,[6]93% (405 casos) tinham HPTP, 53% (230 casos), TNEP e 41% (178 casos), TH. O fenótipo clínico mais frequente resultou da combinação de HPTP/TNEP (24%), seguido de HPTP/TH (19,4%) e TH/TNEP (1,7%).[6]

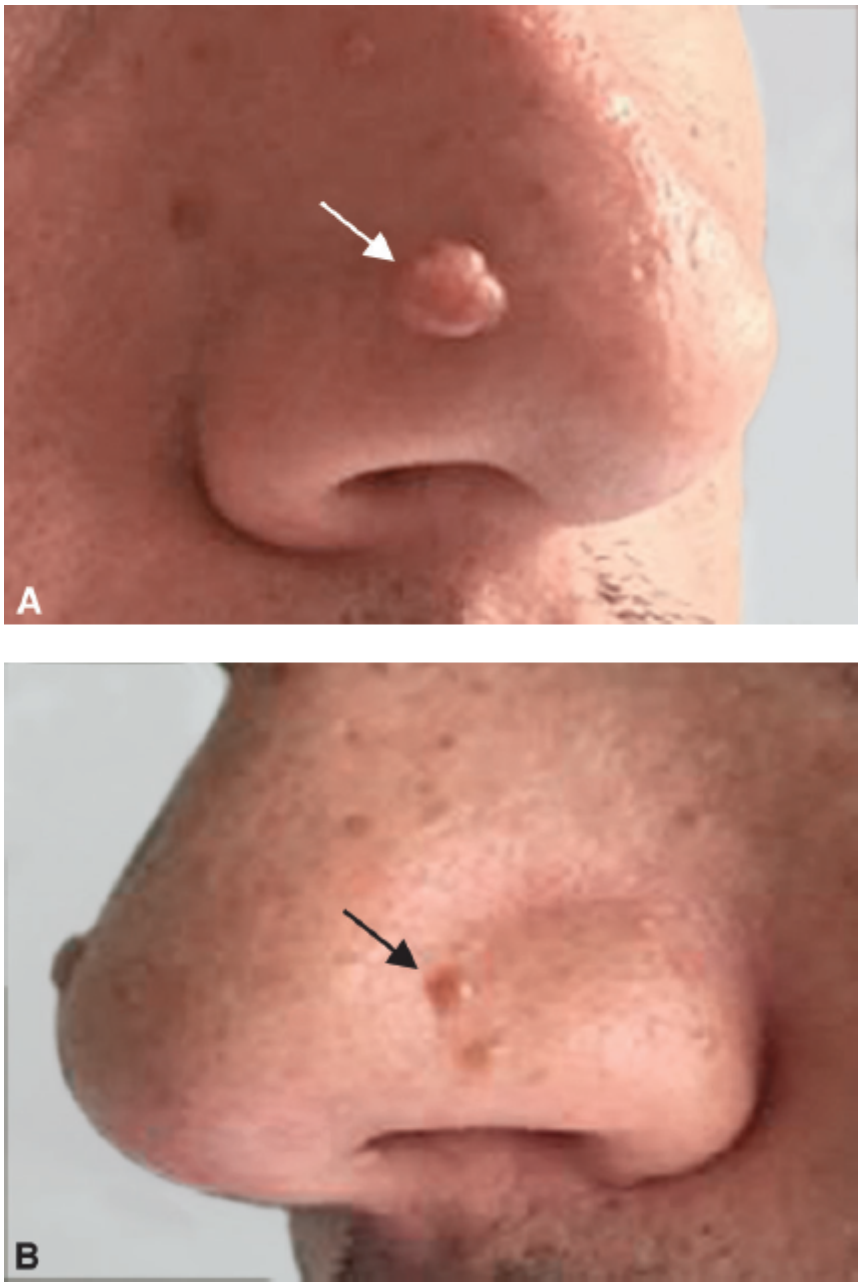


Figura 93.1 Paciente com diagnóstico de neoplasia endócrina múltipla tipo 1. **A.** Colagenoma (*seta*) **B.** Angiofibroma (*seta*).

Quadro 93.2 Diagnóstico clínico da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1) e indicações para análise genética do gene *MEN1*.

Critérios diagnósticos

- Dois ou mais tumores principais (paratireóideo, hipofisário, enteropancreático)
- Pelo menos um dos tumores em familiar de primeiro grau de paciente com MEN-1
- Mutação germinativa do gene *MEN1*, independentemente de sintomas ou evidência bioquímica ou radiológica de doença

Indicações para análise genética

- Indivíduo com diagnóstico clínico de MEN-1
- Suspeita clínica de MEN-1: adenoma de paratireoide antes dos 30 anos de idade, doença multiglandular (paratireoides, duodeno, pâncreas), gastrinoma, dois ou mais tumores associados à MEN-1 (não clássicos)

- Familiares de primeiro grau de paciente com diagnóstico clínico e genético de MEN-1

Adaptado de Thakker et al., 2012.[3]

Manifestações clínicas

■ *Hiperparatireoidismo primário*

O HPTP é a endocrinopatia mais frequente em MEN-1 e costuma ser primeira manifestação em 50% dos casos. O HPTP em MEN-1 é associado a hiperplasia multiglandular ou múltiplos adenomas, podendo envolver glândulas supranumerárias e ectópicas. A sintomatologia é semelhante à do HPTP esporádico; entretanto, manifesta-se em idade mais precoce, com hipercalcemia mais discreta, além de perda óssea mais importante e acometimento semelhante em homens e mulheres.[13-16]

Diagnóstico. O HPTP caracteriza-se por níveis de paratormônio (PTH) elevados ou no limite superior da normalidade, hipercalcemia e valor de fósforo sérico baixo ou normal. Ocasionalmente, a única anormalidade é o PTH elevado, situação denominada de hiperparatireoidismo normocalcêmico.[17] Uma vez estabelecido o diagnóstico laboratorial, o próximo passo é a visualização das paratireoides, obtida, na maioria das vezes, pela combinação de tomografia computadoriza com emissão de fóton único com sestamibi (^{99}Tc-sestamibi/SPECT-CT) e ultrassonografia (US) cervical.[17,18] O exame de maior acurácia diagnóstica é, contudo, a tomografia computadorizada (TC) quadridimensional.[18]

Tratamento. O tratamento do HPTP é cirúrgico.[19] Há controvérsia sobre a melhor abordagem cirúrgica e seu motivo é compreensível. O alto risco de recidiva direciona para uma abordagem mais completa; entretanto, como o hipoparatireoidismo tem grande impacto na qualidade de vida do indivíduo, que muitas vezes é jovem ao diagnóstico e com longa expectativa de vida, consideram-se também ressecções restritas às glândulas acometidas. Dentre as opções de abordagens cirúrgicas, incluem-se a paratireoidectomia subtotal (exérese de 3 a 3 ½ das glândulas paratireoides) e a paratireoidectomia total (exérese das 4 glândulas), seguida de autoimplante de uma delas no antebraço.[19-22] Hipocalcemias são mais frequentes após paratireoidectomia total, e as recorrências do HPTP são mais precoces após a paratireoidectomia subtotal.[22]

O tratamento cirúrgico adequado resulta na correção da hipercalcemia, no aumento de massa óssea e na redução da hipergastrinemia em pacientes com gastrinoma, o que pode resultar na redução da dose de inibidores de bomba de prótons (IBP). A recidiva do HPTP pode ocorrer em mais de 50% dos pacientes entre 5 e 10 anos após a cirurgia, necessitando de intervenções no implante (nos casos submetidos à paratireoidectomia total) ou na paratireoide remanescente em região cervical (nos casos de paratireoidectomia subtotal).[19-23]

■ *Tumores hipofisários*

A prevalência de TH na MEN-1, em diferentes séries, variou de 10 a 60%,[11] porém, em grandes estudos de coorte europeus, esse percentual foi de 35 a 44%.[6,12,24,25] Os TH representam a terceira manifestação mais frequente da MEN-1.[4-6] Há, contudo, uma variante rara da síndrome, com elevada frequência de prolactinomas (42 a 50%) e baixa ocorrência de gastrinomas (5 a 10%), a qual foi denominada de *MEN-1 Burin* por alguns autores.[26,27] Em geral, os TH podem ser a primeira manifestação da MEN-1 em pelo menos 10 a 15% dos casos, e até 3% dos pacientes com o diagnóstico de TH têm MEN-1.[24,25,28-30]Aproximadamente 60% desses tumores secretam prolactina (PRL), 25% liberam hormônio do crescimento (GH), 5% secretam hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e os demais são primária e clinicamente NFT.[4,11,25,29] Esse perfil é semelhante ao dos TH esporádicos, mas difere do observado em outros TH hereditários associados a mutações nos defeitos nos genes *GNAS*, *AIP* ou *PRKAR1A*), os quais secretam principalmente GH.[31] Raros casos de tireotropinomas[32] e um caso de adenoma secretor de gonadotrofinas foram descritos em pacientes com MEN-1.[33] Também muito rara é a detecção de dois TH independentes em um mesmo paciente.[34]

A apresentação clinicolaboratorial dos TH não difere entre os associados à MEN-1 e os de ocorrência esporádica.[4,11,30] Entretanto, eles tendem a surgir mais precocemente,[25] e já foi relatado um macroadenoma em uma criança de 5 anos de idade com MEN-1.[35] Nos estudos de coorte iniciais, evidenciou-se que, em comparação com os TH esporádicos, aqueles associados à MEN-1 surgiam mais precocemente, eram maiores (mais elevada frequência de macroadenomas), mais agressivos e mais invasivos, além de cursarem com menores taxas de normalização hormonal após o tratamento.[25,28-30] Por isto, o rastreamento para TH foi introduzido nas diretrizes clínicas durante acompanhamento de pacientes para MEN-1, mediante a dosagem anual de PRL e de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).[12] Um diagnóstico mais precoce em função desse rastreamento poderia eventualmente justificar os achados de 2 estudos de coorte europeus mais recentes que mostraram um predomínio de microadenomas entre os TH

diagnosticados.[6,24] Também se constatou que a maioria dos prolactinomas responderam satisfatoriamente ao tratamento com agonistas dopaminérgicos.[6,24]

Em pacientes com MEN-1, a síndrome de Cushing pode resultar da secreção de ACTH produzido por um corticotropinoma (doença de Cushing) ou por neoplasias extra-hipofisárias (carcinoma de ilhotas pancreáticas, FEO, carcinoma medular de tireoide, tumores carcinoides ou outros tumores neuroendócrinos).[4,12,30,36] Pode também ser oriunda da produção ectópica de hormônio liberador da corticotrofina (CRH) por um tumor carcinoide ou da produção de cortisol por um adenoma adrenal.[4]

Não há diferenças nas condutas terapêuticas entre adenomas hipofisários associados à MEN-1 e aqueles esporádicos.[6,27,37]

■ *Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos*

A maioria dos TNEP são esporádicos e em 10% dos casos estão associados à MEN-1.[31,38] Os TNEP associados à MEN-1 têm origem nas células das ilhotas pancreáticas ou duodeno e podem ser *TNF* ou, menos frequentemente, *funcionantes*. Os primeiros caracterizam-se por não secretarem hormônios ou apenas produzirem polipeptídeos neuroendócrinos que não causem uma síndrome clínica específica (p. ex., o polipeptídeo pancreático, cromogranina A [CGA], enolase neurônio-específica, ghrelina etc.).[36,38] Os TNEP funcionantes caracterizam-se pela secreção de hormônios biologicamente ativos, como gastrina (*gastrinomas*), insulina (*insulinomas*), polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) [VIPomas], glucagon (*glucagonomas*) e somatostatina (*somatostatinomas*), resultando, assim, em síndromes clínicas específicas.[36,38]Mais raramente, os TNEP podem secretar o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), causando acromegalia; proteína relacionada ao PTH (PTH-rP), provocando hipercalcemia; ou ACTH, levando à síndrome de Cushing.[36,38]

TNEP funcionantes

Gastrinomas

Representam os TNEP funcionantes mais frequentes na MEN-1 (prevalência em torno de 40%).[37] Eles são predominantemente duodenais, pequenos e múltiplos, diferente dos gastrinomas esporádicos que são tumores solitários e preponderantemente pancreáticos. Além disso, têm potencial maligno em cerca de 50%, causando metástases para linfonodos regionais e fígado. Entretanto, a maioria dos tumores pode permanecer indolente por toda a vida, não necessitando de tratamento agressivo.[39-41]

A *síndrome de Zollinger-Ellison* (SZE), principal complicação dos gastrinomas, caracteriza-se por aumento expressivo na secreção de gastrina e consequente hipersecreção de ácido clorídrico pelas células oxifílicas do estômago.[36] Sintomas que podem estar associados à SZE são dor abdominal alta, refluxo gastresofágico, úlceras pépticas únicas ou múltiplas (que podem apresentar localização atípica e são, em geral, refratárias ao tratamento medicamentoso) e diarreia.[38,39] Antes do advento dos IBP, a SZE representava a principal causa de morbimortalidade na MEN-1.[11,37,41]

Diagnóstico. Confirmado pela hipergastrinemia (gastrina sérica em jejum acima de 10 vezes o limite da normalidade ou acima de 1.000 pg/mℓ) em vigência de hipercloridria (pH gástrico < 2), com ou sem sintomas clínicos (dispepsia, úlcera péptica, diarreia).[5,36,38] O teste da secretina é indicado quando as concentrações de gastrina situam-se entre 200 e 1.000 pg/m ℓ . O critério com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de gastrinoma é o aumento das concentrações de gastrina ≥ 120 pg/m ℓ , quando se utiliza o critério adotado pelo National Institutes of Health (NIH),[42,43] ou ≥ 200 pg/mℓ, conforme o consenso europeu de 2009.[44] O teste com infusão de cálcio não é considerado de primeira linha, devido à maior possibilidade de efeitos colaterais e também por possuir menor sensibilidade, quando comparado ao teste da secretina (62% e 94%, respectivamente).[11,42,43]

Após o diagnóstico laboratorial, devem-se realizar exames de imagem com o intuito de localizar o tumor e possíveis lesões metastáticas, como ultrassonografia endoscópica (USE), TC, ressonância magnética (RM) e o ^{68}Ga-DOTATATE-PET/CT.[12,30,43-45]

Tratamento. Predominantemente clínico, mediante o uso de IBP. Contudo, a dose efetiva é superior à usualmente prescrita na doença esporádica. Os análogos da somatostatina são também úteis no controle dos sintomas e promovem estabilização da doença, principalmente, nos casos em estágios mais avançados.[30,36,43] O tratamento clínico, apesar de ser extremamente eficaz para evitar a morbidade associada a hipersecreção gástrica, não tem efeito no potencial maligno dos gastrinomas. Portanto, o tratamento cirúrgico é sempre considerado, mas ainda não há consenso sobre o melhor momento para realização dessa abordagem.[38,43,46]

As recomendações sobre a ocasião ideal para intervenção cirúrgica incluem desde a confirmação do diagnóstico, quando o tumor é maior que 2 cm, ou após a falha do tratamento clínico.[21,36,46,47] As últimas diretrizes da European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)[43] e da North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)[47] recomendam que o tratamento cirúrgico deva ser realizado para gastrinomas maiores que 2 cm, devido à evidência de que pacientes com lesões pequenas tratados clinicamente apresentam um bom prognóstico.

Insulinomas

Segundos tumores funcionantes mais frequentes na MEN-1, representando 10 a 30% dos TNEP.[3] São, geralmente, benignos (86 a 96% dos casos), podendo ser solitários (em 85%) ou múltiplos (em 6 a 13%).[48] Desenvolvem-se em uma idade mais jovem (antes dos 40 anos e até dos 20 anos) do que os insulinomas esporádicos. Entre pacientes com MEN-1 com idade < 21 anos, a prevalência de insulinoma foi de 10% e um dos pacientes tinha 5 anos de idade.[12]Insulinomas apresentam-se distribuídos pelo pâncreas e, ao diagnóstico, podem estar associados a outros TNEP em 10% dos casos. Eles tendem a ser pequenos (82% < 2 cm e 47% < 1 cm), o que dificulta sua visualização pelos exames de imagem pré-operatórios.[11,49]

Diagnóstico. Estabelecido pela hiperinsulinemia (aumento da insulina sérica, peptídeo C e proinsulina) na vigência de hipoglicemia em um teste de jejum prolongado.[3] Exames de imagem no pré-operatório para localização dos tumores, incluindo USE, TC, ou RM e ^{68}Ga-DOTATATE-PET/CT (Figura 93.2) são importantes para definir sua extensão cirúrgica.[50-52] A combinação de USE e RM parece ser a opção mais acurada. Diante da falha dos exames de imagem, podem-se realizar procedimentos mais invasivos, como a angiografia com estimulação intra-arterial de cálcio (CatStim) e dosagem da insulina na veia hepática direita (sensibilidade de 84 a 94%).[53,54] Este procedimento sugere em que região do tumor (cabeça, corpo ou cauda) encontra-se o tumor. Entre 45 pacientes do National Health Service (NHS), o CatStim localizou corretamente 38 insulinomas (84%). Houve 5 casos de resultados falso-negativos (11%) e 2 casos de falso-positivos (4%).[53] A US transoperatória também é útil na identificação do tumor, com sensibilidade de 88%.[54]

Estudos recentes têm demonstrado um papel bastante promissor do PET/CT com exendina-4 (um marcador para o receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 [GLP-1], altamente expresso nos insulinomas), em casos de tumores não visualizados pela combinação de exames convencionais (p. ex., USE e RM ou TC *multi-slice*).[55-57] Em estudo com 43 insulinomas, 42 (97,7%) foram corretamente detectados pelo ^{68}Ga-NOTA-exendina-4 PET/CT.[56] As sensibilidades de TC, RM e USE foram de 74,4%, 56% e 84%, respectivamente.[56] Em outro estudo envolvendo 6 pacientes com insulinoma e MEN-1, o ^{68}Ga-DOTA-exendina-4 PET/CT foi comparado à RM, demonstrando superior sensibilidade (84,6*versus* 38,5%). A melhor sensibilidade foi, contudo, obtida pela combinação dos dois exames (92,3%).[57]

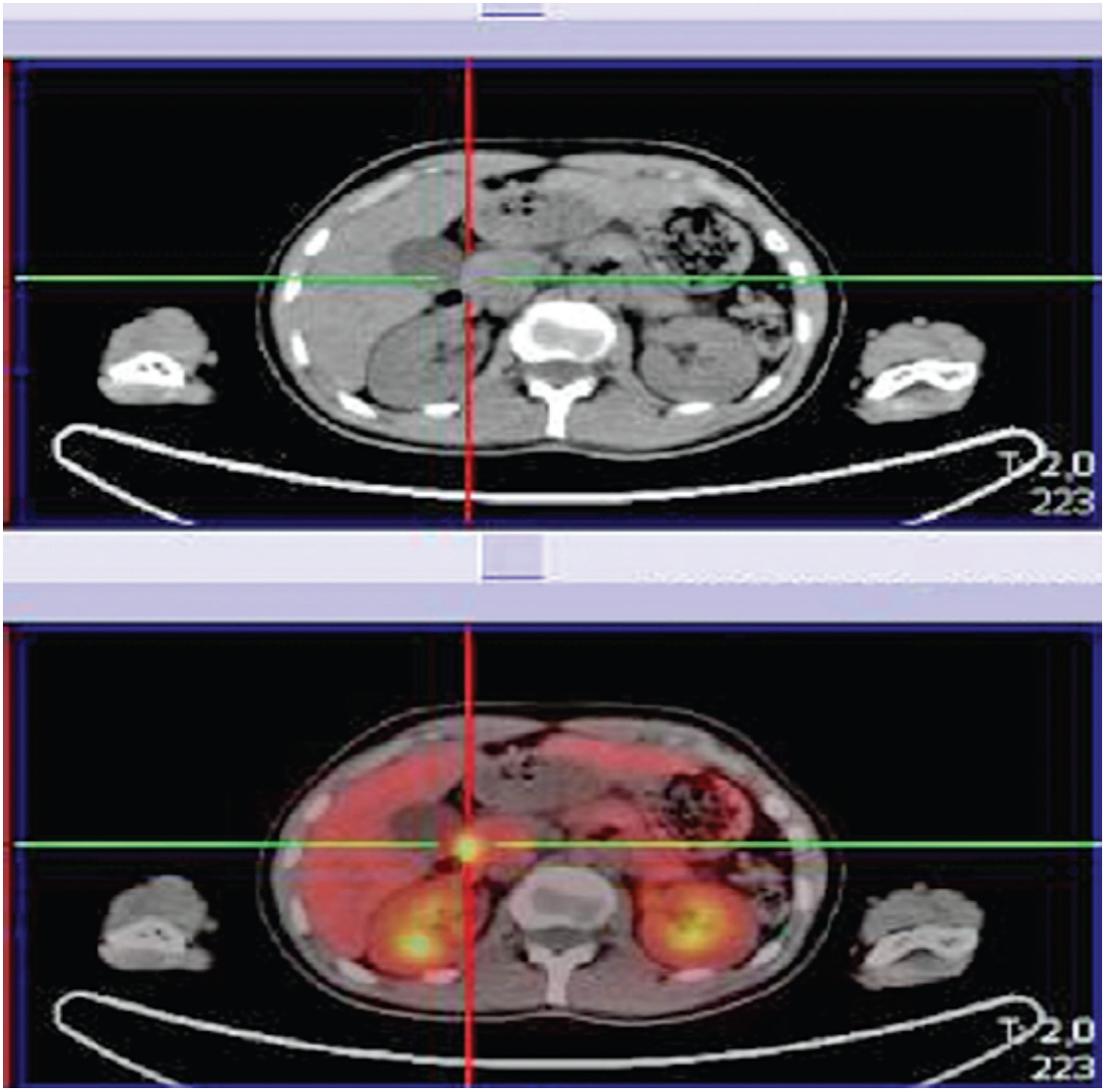


Figura 93.2 Paciente com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e diagnóstico bioquímico de insulinoma, localizado na cabeça do pâncreas pelo exame de ^{68}Ga-DOTATATE-PET/CT.

Tratamento. O tratamento de escolha para os insulinomas é a cirurgia que, dependendo dos achados dos exames de imagem pré-operatórios, pode variar de uma simples enucleação do tumor até uma ressecção mais extensa do pâncreas. Na maioria dos casos, a simples enucleação pode ser satisfatória, mas há risco de recidiva.[3,11,47]

Em casos de falha cirúrgica ou tumores irressecáveis, podem ser empregados alguns medicamentos para controle da hipoglicemia (p. ex., diazóxido, tiazídicos, antagonistas dos canais de cálcio e análogos da somatostatina),[36,38,51] Em casos de TNEP inoperáveis localmente avançados ou TNEP com doença metastática, pode-se optar por quimioterapia,[36,38]sunitinibe (bloqueador da sinalização de múltiplos receptores de tirosinoquinases),[58] everolimo (inibidor da mTor) e 177-lutécio DOTATATE.[58,59]

Glucagonomas

Juntamente com os VIPomas, os glucagonomas representam menos de 5% dos TNEP.[60,61]Entretanto, um terço dos tumores pancreáticos neuroendócrinos da MEN-1 são positivos para glucagon à imuno-histoquímica.[11,14] As manifestações clínicas principais dos glucagonomas são hiperglicemia (em cerca de 50% dos casos); uma erupção cutânea quase patognomônica – o eritema necrolítico migratório (70 a 90%); perda de peso (80%); anemia e estomatite.[36,60]Pacientes assintomáticos podem ser diagnosticados acidentalmente em exames de imagem ou na investigação de hiperglicemia.[11] Glucagonomas estão localizados, sobretudo, no corpo e na cauda do pâncreas. São geralmente tumores grandes e únicos (média de 6 cm), associados a metástases hepáticas em 50 a 80% dos casos ao diagnóstico.[11,38]

Diagnóstico. Para confirmação do diagnóstico após suspeição clínica, devem-se dosar níveis séricos de glucagon, que geralmente se encontram > 500 pg/mℓ (normal, < 50 pg/mℓ).[38,60,61]

Tratamento. Remoção cirúrgica é a terapia de escolha do glucagonoma. Contudo, a elevada ocorrência de metástases na ocasião do diagnóstico dificulta o tratamento. Embolização da artéria hepática pode ser tentada, se houver metástases para o fígado.[38,60,61]

VIPomas

Tumores raros que secretam VIP e caracterizam-se pela síndrome da diarreia aquosa (também conhecida como síndrome de Verner-Morrison, síndrome WDHA ou síndrome VIPoma), que inclui diarreia aquosa, hipocalemia, rubor e acloridria.[36,38,62]

Diagnóstico. Estabelecido pela demonstração de níveis plasmáticos elevados do VIP. Metade desses tumores pode causar hipercalcemia, em função de cossecretarem o PTH-rP. VIPomas também têm localização preferencial na cauda do pâncreas, em geral são grandes (72% > 5 cm) e, muitas vezes, são malignos ao diagnóstico (64 a 92%).[36,38,61]

Tratamento. O tratamento preferencial dos VIPomas é a ressecção cirúrgica, sempre que possível.[11,36]

Somatostatinomas

Tumores que secretam quantidades excessivas de somatostatina e cursam com doença vesicular, diabetes melito, diarreia e esteatorreia. O diagnóstico da síndrome clínica do somatostatinoma exige a demonstração de níveis aumentados de somatostatina. A cirurgia é o tratamento preferido para os pacientes sem lesões metastáticas generalizadas. Os sintomas clínicos dessa síndrome podem ser aliviados com o uso de análogos da somatostatina.[36,38,61]

TNEP não funcionantes

Os TNEP não funcionantes (NF-TNEP) são atualmente os tumores enteropancreáticos mais frequentes em MEN-1.[3] No momento do diagnóstico, os NF-TNEP são caracteristicamente grandes (> 5 cm em 70%) e em estágio avançado, com 60 a 85% dos pacientes já demonstrando metástases hepáticas na maioria das séries.[11,12,36,38,61] No entanto, evidências recentes têm revelado, na maioria dos pacientes, múltiplos microtumores (< 1 cm) não visualizados pelos exames de imagem no tecido pancreático ressecado durante a cirurgia.[11,14]

Os NF-TNEP podem secretar peptídeos que não geram síndromes específicas, sobretudo a CGA, em 70 a 100% dos casos, e o polipeptídeo pancreático, em 50 a 100%.[36,38]

Diagnóstico. Uma vez que os NF-TNEP não estão associados a uma síndrome hormonal clínica, eles apresentam-se clinicamente com sintomas devido ao tumor em si, tais como dor abdominal (em 40 a 60% dos casos), perda de peso ou icterícia. Eles podem também ser diagnosticados durante o rastreamento prospectivo de imagem indicado para portadores da MEN-1 ou acidentalmente em exames de imagem na investigação de vários sintomas abdominais inespecíficos.[11,12,36,38,61]

A USE é considerada o exame de melhor sensibilidade para detecção dos NF-TNEP; contudo, os melhores resultados são obtidos pela combinação da USE com a RM.[63] Suspeita-se de NF-TNEP pela presença de massa pancreática em um paciente sem sintomas hormonais, com um nível sérico elevado de polipeptídeo pancreático ou CGA ou uma imagem pancreática positiva na cintilografia com ^{111}In-pentetreotide (OctreoScan®) ou no ^{68}Ga-DOTATATE-PET/CT. É importante lembrar que níveis séricos elevados de polipeptídeo pancreático ou CGA também ocorrem em outros tipos de TNEP.[36,38,63]

Tratamento. No momento, não há consenso sobre a melhor conduta terapêutica para os NF-TNEP.[47,64] Como esses tumores não causam síndromes decorrentes de hipersecreção hormonal, o objetivo do tratamento é reduzir morbidade e mortalidade associadas a doença localmente avançada ou metastática com preservação da função pancreática.[15,47,48]

Estudos demonstram que o risco de metástase aumenta com o tamanho do tumor. Pacientes com TNEP > 4 cm desenvolvem metástase hepática em 25 a 40% dos casos, e 50 a 70% daqueles com tumores entre 2 e 3 cm desenvolvem metástase em linfonodos regionais. Portanto, é razoável considerar intervenção cirúrgica nos casos de tumores > 2 cm ou em tumores < 2 cm com crescimento progressivo.[11,47,48,64]

A extensão da cirurgia depende dos exames de imagem e dos achados intraoperatórios, mas geralmente não é recomendável em uma primeira cirurgia realizar pancreatectomia total, já que esse procedimento está associado a mudanças importantes na qualidade de vida.[11,14,64]

■ *Outros tumores associados à MEN-1*

Várias outras neoplasias ocorrem com maior frequência na MEN-1, incluindo tumores carcinoides, tumores adrenocorticais, tumores cutâneos, meningiomas e ependimomas, tumores do músculo liso e, muito raramente,

FEO.[4,5,12] Recentemente foi também relatado risco aumentado de câncer mama em mulheres com MEN-1.[14,65]

Tumores carcinoides

Estima-se que tumores carcinoides ocorram em cerca de 10% dos pacientes com MEN-1. Podem estar localizados no timo (TCT), nos brônquios (TCB), no trato gastrintestinal ou no pâncreas. Cerca de 5% são localmente invasivos ou metastáticos, em especial os TCT.[5,12]

Carcinoides tímicos

Apesar de não serem frequentes na MEN-1 (2 a 8%), os TCT apresentam elevado potencial de malignidade, mau prognóstico e altas taxas de recorrência e letalidade, além de serem pouco responsivos ao tratamento sistêmico (ver Quadro 93.1).[66-69] Eles representam a segunda causa mais frequente de morte relacionada com MEN-1 e, em vários estudos maiores, tiveram uma taxa de sobrevida em 10 anos que variou entre 25 e 45%.[11] Portanto, a timectomia transcervical profilática, realizada no mesmo momento da paratireoidectomia, é recomendada a todos os pacientes.[66,69] Entretanto, ela não elimina o risco de TCT devido a eventual tecido tímico residual. Assim, mesmo após a timectomia, deve-se realizar o rastreamento radiológico periódico com TC de tórax, principalmente, nos casos considerados de alto risco para recidiva (pacientes > 40 anos de idade, sexo masculino e com histórico de tabagismo).[11,66,69]

Tratamento. O tratamento de escolha dos TCT é a cirurgia, sendo a ressecção completa do tumor a única forma de obtenção da cura.[68] O controle de sintomas como diarreia e rubor (*flushing*) é feito com análogos de somatostatina.[12,66] A radioterapia adjuvante pode ser usada para ressecção incompleta e/ou margens cirúrgicas positivas. O tratamento medicamentoso para tumores irressecáveis ou doença metastática é semelhante ao citado para os TNEP.[66-69]

Carcinoides brônquicos

Diferentemente dos TCT, os TCB predominam no sexo feminino (80% dos casos), tendem a ser múltiplos e são geralmente de evolução indolente. Eles não foram descritos em indivíduos com idade < 20 anos. A maioria dos pacientes é assintomática, e os sintomas que, em geral, ocorrem na síndrome carcinoide (rubor facial, diarreia e broncospasmo) não são comuns. Eventualmente, caracterizam-se por dispneia, hemoptise, tosse e/ou rubor (*flushing*).[12,66]

Os TCB têm frequência relatada de 3 a 13% em casos de MEN-1, mas podem chegar a 31%, dependendo do método diagnóstico (imagem e/ou patologia). Nos casos histologicamente confirmados, a prevalência situou-se entre 4,6 e 6,6%.[11,66,69]

Tumores adrenais

Anormalidades nas glândulas adrenais podem ser detectadas em 20 a 73% dos pacientes com MEN-1, dependendo da modalidade de imagem usada para o diagnóstico.[11,14] Na maioria das vezes, são pequenas lesões não funcionantes diversas, como adenomas adrenocorticais (que podem ser múltiplos), hiperplasia, cistos ou, menos frequentemente, carcinoma.

Em um estudo francês multicêntrico, envolvendo 715 pacientes com MEN-1, os achados de imagem e avaliação hormonal foram comparados aos de um grupo-controle composto por incidentalomas adrenais.[70] Nesse estudo, aumento adrenal foi observado em 146 pacientes (20,4%); tumores adrenais > 1 cm foram encontrados em 72 pessoas (58%), dos quais 11 (15,3%) tinham hipersecreção hormonal; 7 casos de hiperaldosteronismo primário e 4 de síndrome de Cushing ACTH-independente.[70] Um outro achado notável desse estudo foi uma prevalência de carcinoma adrenocortical significativamente maior em pacientes com MEN-1 do que no grupo-controle (13,8% *versus* 1,3%).[70]

Pacientes com MEN-1 e tumores adrenais devem submeter-se a exames de imagem anualmente, devendo ser considerada ressecção cirúrgica para tumores > 4 cm ou de 1 a 4 cm que apresentem características radiológicas atípicas ou crescimento significativo em 6 a 12 meses.[12]

Tumores cutâneos

Manifestações cutâneas são comuns na MEN-1, com destaque para lipomas, angiofibromas e colagenomas.[4,5] Aos 40 anos de idade, a frequência deles é de 30, 85 e 70%, respectivamente.[5]Angiofibromas e colagenomas tendem a ser múltiplos e são mais comuns em pacientes com MEN-1 do que na população geral (64% *versus* 8% e 62% *versus* 5%, respectivamente).[71]Angiofibromase/ou colagenomas podem ser fortes indicadores do diagnóstico de MEN-1.[5,12]Em um

estudo que incluiu 110 pacientes com gastrinoma, incluindo 48 indivíduos com MEN-1 e 62 sem MEN-1, achados de angiofibromas ou colagenomas (únicos ou múltiplos) apresentaram sensibilidade de 50 a 65% e especificidade de 92 a 100% para MEN-1.[71] O achado combinado de pelo menos três angiofibromas e qualquer colagenoma apresentou sensibilidade de 75% e especificidade de 95% no diagnóstico de MEN-1.[71]

Alterações genéticas na MEN-1

A MEN-1 é uma síndrome com herança autossômica dominante em que 90% dos indivíduos possuem um dos pais portadores da doença, e 10% possuem mutação germinativa *de novo*. *MEN1* é o principal gene implicado na síndrome e 70 a 90% dos indivíduos apresentam mutação neste gene. Diferentemente do gene *RET* em MEN-2, as mutações no gene *MEN1* envolvem toda a sua região codificadora, não havendo regiões de *hot spots* e correlação genótipo-fenótipo. Mais de 1.200 mutações foram descritas e a maioria delas gera uma proteína truncada, ou seja, são mutações inativadoras.[3,72-74]

Em até 25% dos indivíduos pode-se não identificar mutação germinativa no gene *MEN1*. Isso pode ocorrer no caso de grandes deleções do gene ou resultar de mutações em regiões promotoras ou em regiões não codificadoras do gene. Portanto, a avaliação genética deve compreender não só o sequenciamento do DNA, mas também a técnica Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (*MLPA*) para excluir grandes deleções. Outra possível razão de não se identificar mutação no gene *MEN1* é que 5 a 10% dos casos podem apresentar-se como fenocópias, ou seja, pacientes que desenvolvem manifestações clínicas semelhantes à MEN-1, mas que possuem alterações em outros genes.[3,75] Isto inclui mutações no gene *p27* (*CDKN1B*), cuja síndrome foi denominada como MEN tipo 4 (MEN-4), e mutações nos genes *p15*, *p18* e *p21* (1 a 2%).[76] Outros genes considerados para rastreamento em caso de fenocópias incluem os genes *CDC73*, *CaSR*, *GNA11* e *AIP*.[72,75,76] O Quadro 93.2 descreve o critério diagnóstico para MEN-1 e as indicações para análise mutacional do gene *MEN1*.

A patogênese de MEN-1 segue a hipótese de Knudson, ou seja, a tumorigênese ocorre após dois eventos genéticos, sendo o primeiro evento a mutação germinativa inativadora do gene *MEN1*, seguido de uma segunda mutação somática que ocorre nos tecidos relacionados com a síndrome, como o pâncreas, as paratireoides e a hipófise. Essa mutação somática é observada pela detecção de perda de heterozigosidade destes tumores.[74,77]

Uma vez identificada a mutação no paciente, devem-se avaliar os familiares de primeiro grau. Aqueles com mutação no gene *MEN1* devem iniciar o protocolo de rastreamento prospectivo para diagnóstico e tratamento precoce das manifestações clínicas (Quadro 93.3).

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2

A MEN-2 é classificada em MEN-2A e MEN-2B (Quadro 93.4).[8] A MEN-2A tem como principais manifestações o carcinoma medular de tireoide (CMT), o FEO e o HPTP; líquen amiloidótico cutâneo também pode ser observado em até 10% dos casos (Figura 93.3). Já na MEN-2B, não há HPTP, caracterizando-se por CMT, FEO, neuromas de mucosa oral e gastrintestinal, hábito marfanoide, face alongada e lábios grossos (Figura 93.4).[1,78] A ganglioneuromatose intestinal na MEN-2B causa obstipação intestinal, sintoma frequente já no primeiro ano de vida, e pode desencadear, no decorrer da vida, complicações mais graves, como o megacólon tóxico.[8,79]

Quadro 93.3 Recomendações de rastreamento bioquímico e radiológico na neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

Tumor	Início do rastreamento (idade em anos)	Testes bioquímicos anuais	Exames de imagem (a cada 3 a 5 anos)
Adenoma paratireóideo	8	Cálcio sérico, PTH	Nenhum
Gastrinoma	20	Gastrina (± pH gástrico)	Nenhum
Insulinoma	5	Glicemia de jejum, insulina	Nenhum
Outros TNEP	20	Cromogranina A; PP; glucagon; VIP	

			RM, TC ou USE (anualmente)
Adenomas hipofisários	5	Prolactina; IGF-1; cortisol pós-supressão (DMS 1 mg)	RM (a cada 3 anos)
Carcinoides tímicos ou brônquicos	20	Nenhum	TC ou RM (a cada 1 a 2 anos)
Tumores adrenais	< 10	Nenhum, a menos que haja sinais ou sintomas de tumor funcionante e/ou tumor > 1 cm nos exames de imagem	RM ou TC (anualmente, juntamente com a imagem do pâncreas)

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; DMS: dexametasona; PTH: paratormônio; TNEP: tumores neuroendócrinos enteropancreáticos; PP: polipeptídeo pancreático; VIP: peptídeo intestinal vasoativo; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; USE: ultrassonografia endoscópica. Adaptado de Thakker et al., 2012;[3] Brandi et al., 2001.[5]

Carcinoma medular da tireoide

O CMT origina-se das células C (células parafoliculares) que secretam diversos peptídeos, incluindo a calcitonina e o antígeno carcinogênico embrionário (CEA), os quais são usados como marcadores tumorais, sendo úteis no diagnóstico e no acompanhamento dos pacientes.[79,80]

A manifestação clínica mais comum é nódulo tireoidiano com ou sem linfonodomegalia cervical. O diagnóstico é confirmado a partir da punção aspirativa do nódulo ou de um linfonodo cervical com citologia, demonstrando ausência de coloide, células de aspecto plasmocitoide e citoplasma eosinofílico.[81,82] Além disso, tanto a dosagem de calcitonina sérica como do aspirado do nódulo ou do linfonodo cervical e a imunocitoquímica para calcitonina são importantes para complementar o diagnóstico.[83,84]

Quadro 93.4 Manifestações clínicas da neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN-2).

Manifestações clínicas	Frequência (%)
MEN-2A	
Carcinoma medular da tireoide	> 90
Feocromocitoma	40 a 60
Hiperparatireoidismo primário	15 a 30
Líquen amiloidótico cutâneo	< 10
Doença de Hirschsprung	< 2
MEN-2B	
Carcinoma medular da tireoide	> 98
Feocromocitoma	50
Neuromas de mucosa	98
Fenótipo típico*	90

*Fenótipo típico: hábito marfanoide, lábios grossos, face alongada, espessamento dos nervos da córnea, retração palpebral. Adaptado de Thakker et al., 2012;[3] Brandi et al., 2001;[5] Kiernan e Grubbs, 2019.[21]

Aproximadamente 70% dos indivíduos com CMT possuem a forma esporádica da doença. Nestes casos, o CMT tende a ser unilateral e a se manifestar a partir da quarta ou quinta década de vida.[79,80] Na forma hereditária associada à MEN-2, o CMT desenvolve-se precocemente (desde o primeiro ano até a terceira década de vida, dependendo da mutação germinativa), é multicêntrico, bilateral e frequentemente associado à hiperplasia das células C. Na MEN-2B, o CMT é altamente agressivo e pode ser detectado já nos primeiros meses de vida.[85,86] Na MEN-2A, as alterações das células C são observadas antes dos 3 a 5 anos de idade nas mutações que envolvem o códon 634 (ver adiante) e um pouco mais tardiamente nas mutações de risco moderado, de acordo com a American Thyroid Association (ATA).[8]

Como há risco potencial de mutação germinativa em paciente sem história familiar, recomenda-se realizar a análise genética em todos os pacientes diagnosticados com CMT, independentemente da idade ao diagnóstico. Uma vez detectada a mutação germinativa, é imperativo avaliar os familiares de primeiro grau com risco de desenvolver a doença. Quando o rastreamento destes familiares é realizado por meio da análise genética, dois cenários clínicos podem ocorrer. No primeiro, podem-se identificar indivíduos que não manifestaram a doença; neste caso é recomendado prosseguir com a tireoidectomia profilática (Quadro 93.5) e o rastreamento para o FEO, como será discutido adiante. No segundo cenário, o indivíduo já apresenta sinais do CMT e seu diagnóstico é confirmado conforme já discutido.[8,11,87,88]

Figura 93.3 Líquen amiloidótico cutâneo em região dorsal de paciente com neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (*área circulada*).

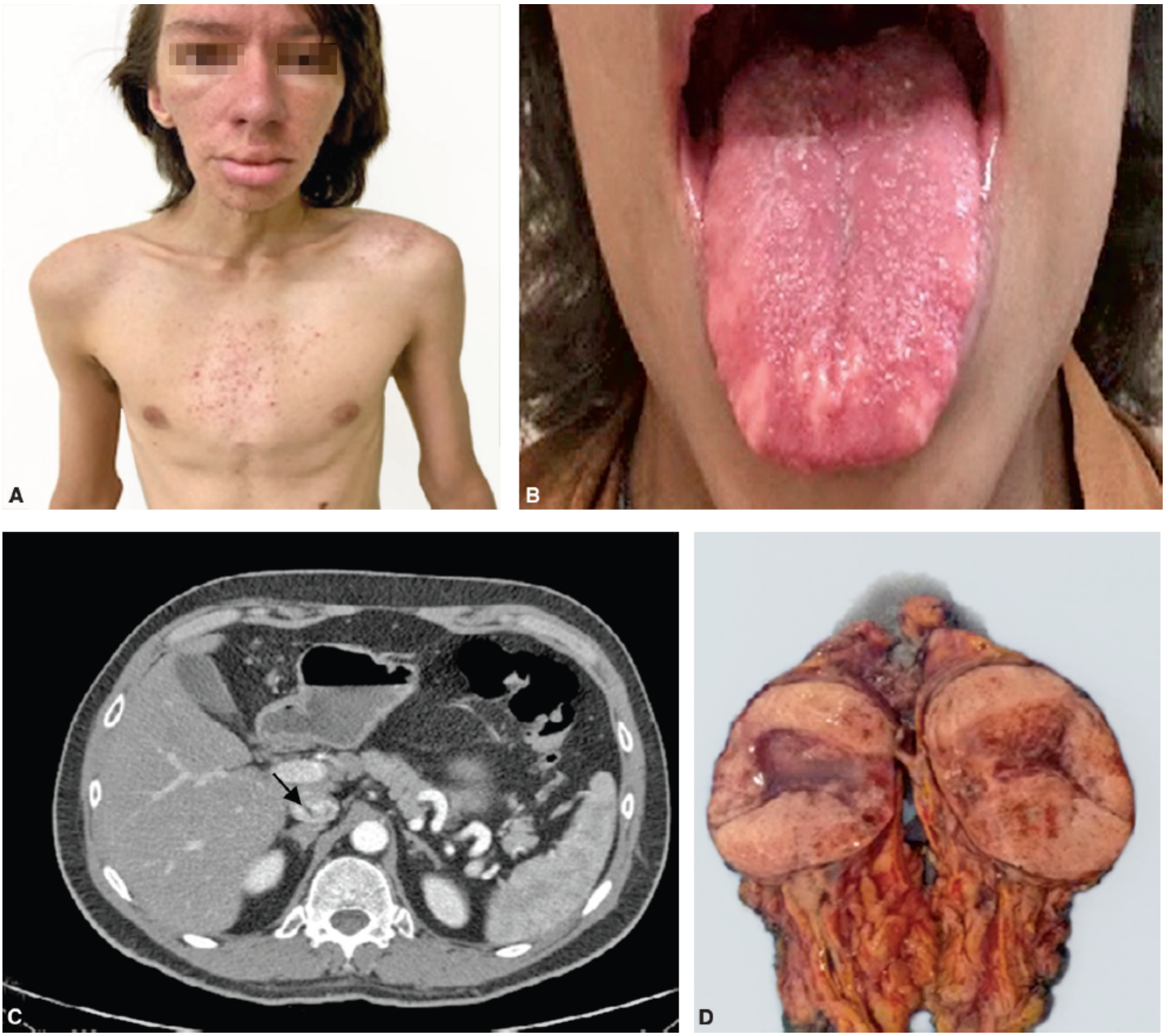


Figura 93.4 Paciente com diagnóstico de neoplasia endócrina múltipla tipo 2B. **A.** Hábito marfanoide, face alongada, lábios grossos, *pectus escavatum* e erupção cutânea acneiforme consequente ao tratamento com vandetanibe. **B.** Neuromas na língua. **C** e **D.** Feocromocitoma (*seta*).

Após o diagnóstico do CMT e antes de definir a conduta terapêutica, é importante não só excluir FEO e HPTP, mas também avaliar a extensão da doença. O envolvimento de linfonodos cervicais é extremamente comum; aproximadamente 60 a 80% dos pacientes com CMT palpável (> 1 cm) apresentam adenomegalia cervical que acomete predominantemente o compartimento central (nível VI) e a cadeia cervical (II-V) ipsilateral ao tumor e, menos frequentemente, a cadeia cervical contralateral (até 40% dos casos).[8,91,92] Além disso, aproximadamente 5% dos pacientes com CMT apresentam, ao diagnóstico, evidência de doença metastática a distância.[8,93] Por essas razões, a dosagem de calcitonina e CEA, assim como exames de imagem no pré-operatório, são importantes para definir a extensão da cirurgia, tireoidectomia total (TT) com esvaziamento cervical central (nível VI) ou incluindo compartimento lateral, quando há evidência clínica ou radiológica de envolvimento das cadeias laterais. Mesmo nos casos com suspeita de metástase a distância (calcitonina sérica > 500 pg/mℓ), o planejamento cirúrgico é importante já que a cirurgia, nestes casos, apesar de não ser curativa, é importante para o controle local da doença. Nesses casos, outros exames são recomendados: TC do tórax com contraste para avaliar eventuais nódulos pulmonares e linfonodos mediastinais, TC de abdome (com contraste – fases arterial, venosa e portal) ou RM para excluir metástases hepáticas e cintilografia óssea ou ^{68}Ga-DOTATATE-PET/CT para avaliar metástases ósseas.[94,95]

A maioria dos pacientes com CMT são assintomáticos, e eventuais sintomas estão relacionados com a extensão da doença. Na doença local, sintomas como rouquidão, disfagia e dor refletem compressão de estruturas adjacentes. Já

sintomas como diarreia e *flushing* estão associados à doença metastática extensa. Em casos raros de CMT, a produção ectópica de ACTH pode resultar em síndrome de Cushing.[96,97]

Doença residual pós-tireoidectomia é comum. Estudos retrospectivos indicam que 35 a 90% dos pacientes com CMT apresentam níveis detectáveis de calcitonina após a primeira intervenção cirúrgica.[8] Em um estudo envolvendo 224 pacientes com CMT, não se detectou a calcitonina em 65% dos pacientes sem envolvimento ganglionar, e em 10% daqueles com metástase em linfonodos cervicais. Nesse estudo, níveis de calcitonina superiores a 500 pg/mℓ e envolvimento ganglionar foram fatores de risco associados a não normalização da calcitonina.[98] Portanto, o seguimento desses pacientes deve ser realizado com dosagem dos marcadores tumorais e com exames de imagem. Pacientes com calcitonina indetectável, ou seja, em remissão bioquímica, devem ser seguidos anualmente predominantemente com dosagem de marcadores e US cervical esporadicamente. Calcitonina sérica < 150 pg/mℓ sugere doença oculta ou doença cervical, sendo necessário complementar a avaliação com US cervical a cada 6 a 12 meses. Diante de calcitonina > 150 pg/mℓ, os exames de imagem devem ser mais abrangentes e basear-se nos sítios mais frequentes de metástases como já descrito.[8,99,100] A frequência de exames fundamenta-se na curva da calcitonina: se estável, a cada 6 a 12 meses; se crescente, a cada 3 a 6 meses. O tempo de duplicação (*doubling time*, DT) da calcitonina e do CEA é também muito útil no seguimento; além de avaliar o prognóstico, auxilia na decisão de quando iniciar o tratamento. O DT da calcitonina e do CEA podem ser calculados por meio do *site* da ATA (www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma), sendo necessárias pelo menos 4 dosagens ao longo de 2 anos. Desta maneira, um paciente com doença estrutural e DT menor que 6 meses tem um prognóstico ruim e deve iniciar tratamento sistêmico. Em contraste, um paciente com doença estrutural e DT maior que 2 anos deve manter observação clínica. Nos casos intermediários, a conduta deve ser individualizada.[8,101]

Quadro 93.5 Mutações do proto-oncogene *RET* associadas à neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN-2).

Nível de risco	Mutação	Éxon	Manifestação clínica
Muito alto	p.M918T	16	MEN-2B
Alto	p.A883F	15	MEN-2B
	p.C634R, p.C634G, p.C634Y, p.C634S, p.C634F, p.C634W, p.C634L	11	MEN-2A
Moderado	p.E505_G506del	7	MEN-2A
	p.G533C, p.C515S, p.C515W p.Glu529_Cys531dupEEC p.C531R, p.G548S	8	MEN-2A ou CMT
	p.C609R, p.C609G, p.C609Y, p.C609S, p.C609F, p.C611G, p.C611Y, p.C611F, p.C611W, p.C611R, p.C611S p.C618S, p.C618R, p.C618G, p.C618Y, p.C618F, p.C618W, p.C620S, p.C620R, p.C620G, p.C620Y, p.C620F, p.C620W	10	MEN-2A ou CMT
	p.C630R, p.C630Y, p.C630F, p.D631Y, p.C634_R635insHELC, p.C634_T636dupCRT, p.K666E, p.K666T, p.K666N, p.E768D, p.D631del, p.E632_C634delinsDVR, p.T636delinsDLCRP, p.K66N, p.K66NdelinsNS, p.D707E	11	MEN-2A
	p.L790F, p.Q781R, p. E768D	13	MEN-2A ou CMT

	p.V804L, p.V804M	14	MEN-2A ou CMT
	p.S891A	15	MEN-2A ou CMT
	p.R912P, p.M918V	16	CMT

CMT: carcinoma medular da tireoide; MEN-2A: neoplasia endócrina múltipla tipo 2A; MEN-2B: neoplasia endócrina múltipla tipo 2B. Adaptado de Machens e Dralle, 2006;[78] Wells et al., 2013.[89]Kouvaraki et al., 2005.[90]

A abordagem terapêutica dos pacientes com doença residual ou recorrente é complexa e deve ser personalizada. Como a chance de cura com uma reabordagem cirúrgica é praticamente nula, deve-se sempre considerar potenciais complicações decorrentes do tratamento frente a sua eficácia. Portanto, a observação clínica acaba sendo a melhor conduta para os pacientes com doença estrutural estável, assintomáticos e sem risco de complicação local.[8]

Em pacientes com metástases a distância, porém com doença assintomática e estável, a conduta apropriada é a observação. O tratamento é indicado no caso de doença sintomática e/ou com progressão radiológica. Metástases ósseas sintomáticas podem ser tratadas com cirurgia, radioterapia, bisfosfonatos e crioablação. Nos casos que o envolvimento hepático associa-se a dor, diarreia, *flushing* ou à síndrome de Cushing, a embolização da artéria hepática ou ablação do tumor por radiofrequência são opções terapêuticas.[8,102,103]

O tratamento sistêmico do CMT metastático em progressão está em contínuo avanço nas últimas duas décadas. Desde a descoberta do gene *RET* como principal *driver* do desenvolvimento tumoral, estudos com medicações que inibem o receptor RET foram investigadas. A partir de estudos prospectivos randomizados de fase 3, dois inibidores de tirosinoquinase (TKI), vandetanibe e cabozantinibe, foram aprovados para o tratamento do CMT metastático nos EUA e na Europa, com melhora da sobrevida livre de progressão (SLP). No Brasil, somente o vandetanibe recebeu aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) até o momento. Um estudo subsequente em pacientes com mutação germinativa ou somática no códon 918 do gene *RET* demonstrou que o tratamento com cabozantinibe resulta não só em aumento de SLP, mas também na sobrevida global. Entretanto, efeitos adversos são frequentes e devem ser manejados para que o paciente mantenha uma boa qualidade de vida. Dentre os mais comuns, incluem-se diarreia, *rash* cutâneo, náuseas, hipertensão e prolongamento do intervalo QT (por vandetanibe) e diarreia, mucosite, inapetência, síndrome mão–pé, náuseas e fadiga (por cabozantinibe).[104-108]

Mais recentemente, fármacos que inibem preferencialmente o *RET*, com pouca ação antiangiogênica e, portanto, com menos efeitos adversos, estão em desenvolvimento e são extremamente pro-missores: BLU-667 (pralsetinibe) e LOXO-292 (selpercatinibe).[109-111]

Feocromocitoma

O FEO é a segunda manifestação clínica mais frequente na MEN-2 (ver Quadro 93.4). Aproximadamente 55% dos indivíduos com MEN-2A e MEN-2B desenvolvem FEO. Como o CMT, o FEO tende a ser multifocal, bilateral e associado à hiperplasia das células cromafins. Aproximadamente 50% de indivíduos com FEO unilateral desenvolvem um tumor similar na glândula contralateral em um intervalo de 10 anos da primeira adrenalectomia.[8,79,112] As manifestações clínicas típicas do FEO, como cefaleia, sudorese, palpitação, hipertensão, ansiedade e perda de peso, somente são aparentes em indivíduos que o diagnóstico de MEN-2 é feito tardiamente. Nos portadores de mutação do gene *RET* cujo rastreamento é realizado anualmente, o diagnóstico é precoce e em geral antes do desenvolvimento de sintomatologia típica. Na urina (coleta de 24 horas), dosam-se as catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) e as metanefrinas (normetanefrina e metanefrina). A dosagem das metanefrinas plasmáticas, além da maior facilidade de coleta, é o teste de maior sensibilidade (98 a 100%) para o diagnóstico do FEO hereditário.[8] Os exames de imagem usados para a localização do FEO incluem a TC, a RM do abdome e a cintilografia com ^{131}I metaiodobenzilguanidina (MIBG).[113]

O tratamento do FEO inclui o preparo pré-operatório com alfa e betabloqueadores, seguido de adrenalectomia.[113] Na vigência de uma lesão unilateral, recomenda-se a adrenalectomia unilateral, mesmo sabendo-se do risco do desenvolvimento de um FEO contralateral tardiamente. No paciente com adrenalectomia prévia, a ressecção do FEO com preservação do córtex adrenal com o intuito de manter a função adrenal deve sempre ser considerada. Sendo realizada por cirurgiões experientes, aproximadamente 80% dos indivíduos submetidos à adrenalectomia com preservação do córtex

mantêm a função adrenal.[5,114-116] Uma desvantagem dessa abordagem é a possibilidade da recorrência tardia do FEO, o que pode acontecer em 20% dos casos. Em algumas instituições, a preservação do córtex já é considerada desde a primeira abordagem da adrenal já que a manutenção da sua função é extremamente importante.[5]

Hiperparatireoidismo primário

O HPTP ocorre em 15 a 30% dos pacientes com MEN-2A.[5,10] Diferentemente da MEN-1, o HPTP na MEN-2 é menos frequentemente multiglandular, menos agressivo e tem menor risco de recidiva.[5,10] Grande parte dos indivíduos é assintomática e apresenta hipercalcemia leve. Portanto, a realização de exames para localização das paratireoides no pré-operatório e o uso do PTH intraoperatório são importantes para definir a melhor conduta cirúrgica. A indicação da paratireoidectomia segue os mesmos critérios adotados para o HPTP esporádico e o associado à MEN-1.[117,118]

Alterações genéticas em MEN-2 e tireoidectomia profilática

O proto-oncogene *RET*, descrito em 1985, contém 21 éxons e codifica um receptor tirosinoquinase denominado RET.[99,119] Na MEN-2, as mutações são ativadoras e se concentram em uma área de *hotspot* que inclui os éxons 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16.[1,78] Diferentemente da MEN-1, a correlação genótipo-fenótipo é importante. As mutações mais frequentes associadas à MEN-2A envolvem os éxons 10 (códons 609, 611, 618 e 620) e 11 (códon 634) que codificam o domínio extracelular rico em cisteína, importante para a dimerização do receptor (ver Quadro 93.5). Mutações que envolvem o segundo domínio intracelular tirosinoquinase são responsáveis por MEN-2B. Mais de 95% dos indivíduos com MEN-2B apresentam uma mutação que substitui metionina por treonina no códon 918 (met918thr) (ver Quadro 93.5).[89,90] Outra mutação associada à MEN-2B é a que ocorre no códon 883.[120]

A análise genética do paciente com CMT é de extrema importância, pois o achado de mutação germinativa resulta no diagnóstico de MEN-2 e na indicação de avaliação de familiares de primeiro grau, proporcionando a identificação de portadores assintomáticos que devem ser submetidos à TT profilática. A idade em que a TT profilática deve ser realizada para o intuito de cura está bem estabelecida para as mutações mais agressivas. Desde a identificação do proto-oncogene *RET*, estudos demonstraram que algumas mutações associam-se com o desenvolvimento precoce do CMT e de metástases linfonodais. Portanto, existem diretrizes que classificam as diferentes mutações de acordo com sua agressividade (ver Quadro 93.5). A mutação no códon 918 associada à MEN-2B é considerada de altíssimo risco e, nestes casos, a recomendação é realizar a TT profilática no primeiro ano de vida; as mutações no códon 634, consideradas de risco alto, antes dos 5 anos de idade. Todas as outras mutações são consideradas de risco moderado. Nestes casos, considera-se a TT profilática antes dos 5 anos de idade. Entretanto, a cirurgia pode ser postergada enquanto a calcitonina estiver normal, mediante história familiar de CMT não agressivo e de início tardio, ou de acordo com a preferência da família. Em caso de conduta expectante, é importante manter monitoramento anual com dosagem de calcitonina sérica basal e/ou após teste de estímulo com cálcio, além de US da tireoide. É imprescindível que todos os pacientes realizem o rastreamento para FEO, a partir dos 11 anos de idade para os portadores de mutações nos códons 918 e 634, e a partir dos 16 anos de idade em portadores de mutações em outros códons.[8,121,122]

Resumo

As neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) são definidas como síndromes neoplásicas frequentemente hereditárias envolvendo múltiplas glândulas endócrinas. Em geral, as MEN são transmitidas por um padrão de herança autossômico dominante e têm expressividade variável com a idade. As MEN são divididas em quatro grandes categorias: MEN tipo 1 (MEN-1), causada por mutações no gene *MEN1*; MEN tipo 2A (MEN-2A) e tipo 2B (MEN-2B), decorrentes de mutação no proto-oncogene *RET*; e MEN tipo 4 (MEN-4), resultante de mutações no inibidor de quinase ciclino-dependente (*CDKN1B*). Cada categoria é associada à ocorrência de tumores específicos. Assim, MEN-1 caracteriza-se pela ocorrência de tumores em paratireoides, hipófise anterior e tecido enteropancreático; MEN-2A, pela ocorrência de carcinoma medular de tireoide (CMT) em associação com feocromocitoma e tumores de paratireoides; MEN-2B, pela ocorrência de CMT e feocromocitoma, em associação com hábito marfanoide, neuromas de mucosa e ganglioneuromatose intestinal. Diferentemente da MEN-1, na MEN-2 observa-se correlação genótipo-fenótipo, com mutações específicas relacionadas ao padrão clínico. Por fim, há ainda a MEN-4, também denominada MEN-X, pela ocorrência de tumores de paratireoides e hipófise anterior, em possível associação com tumores de glândulas adrenais, rins e órgãos reprodutivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. Annu Rev Physiol. 2000; 62:377-411.
2. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med. 1954; 16:363-71.
3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2990-3011.
4. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). Mol Cell Endocrinol. 2014; 386:2-15.
5. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:5658-71.
6. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. Endocrine. 2017; 58:349-59.
7. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Medicine. 1961; 31:163-6.
8. Sipple JH. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes: historical perspectives. Henry Ford Hosp Med J. 1984; 32:219-21.
9. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Peak incidence of pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia 2: need for age-adjusted biochemical screening. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E336-45.
10. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature. 1993; 363:458-60.
11. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. Front Endocrinol. 2019; 10:339.
12. Goudet P, Dalac A, Le Bras M et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the groupe d'etude des tumeurs endocrines. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1568-77.
13. Hoff AO, Hauache OM. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical and molecular diagnosis and treatment of the associated disturbances. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005; 49:735-46.
14. Lourenço DM, Coutinho FL, Toledo RA et al. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 2010; 25:2382-91.
15. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. N Engl J Med. 1989; 321:218-24.
16. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. J Bone Miner Res. 2009; 24:1404-10.
17. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int. 2017; 28:1-19.
18. Bahl M. Preoperative parathyroid imaging: trends in utilization and comparative accuracy of sonography, scintigraphy, and 4-dimensional computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 2019; 43:264-8.
19. Kiernan CM, Grubbs EG. Surgical management of multiple endocrine neoplasia 1 and multiple endocrine neoplasia 2. Surg Clin North Am. 2019; 99:693-709.
20. Tonelli F, Marini F, Giusti F et al. Total and subtotal parathyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism: potential post-surgical benefits and complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:558.
21. Pieterman CR, van Hulsteijn LT, den Heijer M et al. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. Ann Surg. 2012; 255:1171-8.
22. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G et al. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? Ann Surg. 2007; 246:1075-82.
23. Silva AM, Vodopivec D, Christakis I et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism. Surgery. 2017; 161:107-15.
24. Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CRC et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 Study Group (DMSG). J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:3288-96.
25. Vergès B, Boureille F, Goudet P et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:457-65.
26. Hao W, Skarulis MC, Simonds WF et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:3776-84.
27. Kong C, Ellard S, Johnston C et al. Multiple endocrine neoplasia type 1Burin from Mauritius: a novel MEN1 mutation. J Endocrinol Invest. 2001; 24:806-10.
28. Beckers A, Betea D, Valdes Socin H et al. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. J Intern Med. 2003; 253:599-605.
29. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. Am J Surg Pathol. 2008; 32:534-43.
30. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24:355-70.
31. Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S et al. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. Clin Genet. 2010; 78:457-63.
32. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:123-34.
33. Sztal-Mazer S, Topliss DJ, Simpson RW et al. Gonadotroph adenoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Endocr Pract. 2008; 14:592-4.

34. Sahdev A, Jager R. Bilateral pituitary adenomas occurring with multiple endocrine neoplasia type one. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21:1067-9.
35. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM et al. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4776-80.
36. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas. 2010; 39:735-52.
37. van Leeuwaarde RS, de Laat JM, Pieterman CRC et al. The future: medical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. Endocr Relat Cancer. 2017; 24:T179-93.
38. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterol. 2008; 135:1469-92.
39. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G et al. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med. 1990; 322:723-7.
40. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. World J Gastroenterol. 2006; 12:5440-6.
41. Ito T, Igarashi H, Uehara H et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. Medicine (Baltimore). 2013; 92:135-81.
42. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. Medicine. 2006; 85:331-64.
43. O'Toole D, Grossman A, Gross D et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology. 2009; 90:194-202.
44. Merola E, Pavel ME, Panzuto F et al. Functional imaging in the follow-up of enteropancreatic neuroendocrine tumors: clinical usefulness and indications. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:1486-94.
45. van Essen M, Sundin A, Krenning EP et al. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:102-14.
46. Yates CJ, Newey PJ, Thakker RV. Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3:895-905.
47. Howe JR, Merchant NB, Conrad C et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. Pancreas. 2020; 49:1-33.
48. Sadowski SM, Cadiot G, Dansin E et al. The future: surgical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. Endocr Relat Cancer. 2017; 24:T243-60.
49. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC et al. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc. 1991; 66:711-9.
50. Nockel P, Babic B, Millo C et al. Localization of insulinoma using 68 Ga-DOTATATE PET/CT scan. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:195-9.
51. Grant CS. Insulinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005; 19:783-98.
52. McAuley G, Delaney H, Colville J et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. Clin Radiol. 2005; 60:1039-50.
53. Guettier JM, Kam A, Chang R et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1074-80.
54. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. Surgery. 1997; 122:1189-93; discussion 1193-4.
55. Christ E, Antwi K, Fani M et al. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. Endocr Rel Cancer. 2020; 27:R79-92.
56. Luo Y, Pan Q, Yao S et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with 68 Ga-NOTA-exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study. J Nucl Med. 2016; 57:715-20.
57. Antwi K, Nicolas G, Fani M et al. 68 Ga-Exendin-4 PET/CT detects insulinomas in patients with endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in MEN-1. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:5843-52.
58. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ et al. FDA approval summary: sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Oncologist. 2012; 17:1108-13.
59. Mujica-Mota R, Varley-Campbell J, Tikhonova I et al. Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2018; 22:1-326.
60. van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA et al. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. Eur J Endocrinol. 2004; 151:531-7.
61. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. Semin Oncol. 2010; 37:594-618.
62. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD et al. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. J Gastrointest Surg. 2008; 12:382-93.
63. van Treijen MJC, van Beek D-J, van Leeuwaarde RS et al. Diagnosing nonfunctional pancreatic NETs in MEN1: the evidence base. J Endocr Soc. 2018; 2:1067-88.
64. Kiernan CM, Grubbs EG. Surgical management of multiple endocrine neoplasia 1 and multiple endocrine neoplasia 2. Surg Clin North Am. 2019; 99:693-709.

65. van Leeuwaarde RS, Dreijerink KM, Ausems MG et al. MEN1-dependent breast cancer: indication for early screening? Results from the Dutch MEN1 study group. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:2083-90.
66. Christakis I, Qiu W, Silva Figueroa AM et al. Clinical features, treatments, and outcomes of patients with thymic carcinoids and multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome at MD Anderson cancer center. Horm Cancer. 2016; 7:279-87.
67. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C et al. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). World J Surg. 2009; 33:1197-207.
68. Singh Ospina N, Thompson GB, Nichols 3rd FC et al. Thymic and bronchial carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: The Mayo Clinic Experience from 1977 to 2013. Cancer. 2015; 6:247-53.
69. Laat JM, Pieterman CR, van den Broek MF et al. Natural course and survival of neuroendocrine tumors of thymus and lung in MEN1 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3325-33.
70. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the groupe 644 d'etude des tumeurs endocrines database. Eur J Endocrinol. 2012; 166:269-79.
71. Asgharian B, Turner ML, Gibril F et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:5328-36.
72. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:339.
73. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE et al. Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg. 2002; 137:641-7.
74. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Hum Mutat. 2008; 29:22-32.
75. Kövesdi A, Tóth M, Butz H et al. True MEN1 or phenocopy? Evidence for geno-phenotypic correlations in MEN1 syndrome. Endocrine. 2019; 65:451-9.
76. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and. Endocr Relat Cancer. 2017; 24:T195-208.
77. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nat Rev Cancer. 2005; 5:367-75.
78. Machens A, Dralle H. Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: from bedside to bench to bedside. Mol Cell Endocrinol. 2006; 247:34-40.
79. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:5658-71.
80. Hoff AO, Hoff PM. Medullary thyroid carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2007; 21:475-88; viii.
81. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2009; 19:1159-65.
82. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. J Surg Oncol. 2005; 91:56-60.
83. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80:135-40.
84. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82:280-5.
85. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7:213-20.
86. Camacho CP, Hoff AO, Lindsey SC et al. Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B: a challenge for physicians. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52:1393-98.
87. Machens A, Schaaf L, Karges W et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67:613-22.
88. Machens A, Lorenz K, Sekulla C et al. Molecular epidemiology of multiple endocrine neoplasia 2: implications for RET screening in the new millenium. Eur J Endocrinol. 2013; 168:307-14.
89. Wells SA, Pacini F, Robinson BG et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3149-64.
90. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. Thyroid. 2005; 15:531-44.
91. Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25:20-6.
92. Machens A, Dralle H. Surgical treatment of medullary thyroid cancer. Recent Results Cancer Res. 2015; 204:187-205.
93. Machens A, Gimm O, Ukkat J et al. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. Cancer. 2000; 88:1909-15.
94. Castroneves LA, Coura Filho G, Freitas RMC et al. Comparison of 68 Ga PET/CT to other imaging studies in medullary thyroid cancer: superiority in detecting bone metastases. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:3250-9.
95. Giraud AL, Vanel D, Leboulleux S et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4185-90.
96. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotropic hormone) syndrome. Thyroid. 2014; 24:1062-6.
97. Castroneves LA, Negrão MV, Freitas RM et al. Sorafenib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer: efficacy and safety analysis. Thyroid. 2016; 26:414-9.

98. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ et al. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2029-34.
99. Stepanas AV, Samaan NA, Hill CS et al. Medullary thyroid carcinoma: importance of serial serum calcitonin measurement. Cancer. 1979; 43:825-37.
100. Ismailov SI, Piulatova NR. Postoperative calcitonin study in medullary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2004; 11:357-63.
101. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:6077-84.
102. Fromigué J, De Baere T, Baudin E et al. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2496-9.
103. Cupisti K, Wolf A, Raffel A et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. Ann Surg. 2007; 246:815-21.
104. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013; 31:3639-46.
105. Viola D, Cappagli V, Elisei R. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. Future Oncol. 2013; 9:1083-92.
106. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012; 30:134-41.
107. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010; 28:767-72.
108. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol. 2017; 28:2813-9.
109. Drilon AE, Subbiah V, Oxnard GR et al. A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET-altered cancers. J Clin Oncolol. 2018; 36:102.
110. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R et al. Precision targeted therapy with BLU-667 for. Cancer Discov. 2018; 8:836-49.
111. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. Endocr Rev. 2019; 40:1573-604.
112. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L et al. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E1813-9.
113. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. Reply. N Engl J Med. 2019; 381:552-65.
114. Wang W, Li P, Wang Y et al. Effectiveness and safety of laparoscopic adrenalectomy of large pheochromocytoma: a prospective, nonrandomized, controlled study. Am J Surg. 2015; 210:230-5.
115. Neumann HP, Bender BU, Reincke M et al. Adrenal-sparing surgery for phaeochromocytoma. Br J Surg. 1999; 86:94-7.
116. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN et al. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. Surgery. 2003; 134:1020-7; discussion 1027-8.
117. Twigt BA, Scholten A, Valk GD et al. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8:50.
118. Machens A, Dralle H. Advances in risk-oriented surgery for multiple endocrine neoplasia type 2. Endocr Relat Cancer. 2018; 25:T41-52.
119. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. Cell. 1985; 42:581-8.
120. Jasim S, Ying AK, Waguespack SG et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation. Thyroid. 2011; 21:189-92.
121. Machens A, Elwerr M, Lorenz K et al. Long-term outcome of prophylactic thyroidectomy in children carrying RET germline mutations. Br J Surg. 2018; 105:e150-7.
122. Machens A, Dralle H. Therapeutic effectiveness of screening for multiple endocrine neoplasia type 2A. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2539-45.

94

Manejo do Hirsutismo

Poli Mara Spritzer • Carolina Rocha Barone • Fabiana Bazanella de Oliveira

INTRODUÇÃO

O hirsutismo é definido como a presença de pelos terminais na mulher, com um padrão de distribuição corporal masculino, que inclui áreas anatômicas sensíveis aos androgênios, como face, tórax, linha alba, regiões lombar e glútea, região interna das coxas e genitália externa (Figura 94.1).[1,2] O hirsutismo difere da hipertricose, pois, nesta, o crescimento de pelos ocorre em qualquer área do corpo, em um padrão não sexual e de intensidade acima da esperada para determinado grupo demográfico. A hipertricose pode ser hereditária, associada a determinadas doenças ou estimulada por fármacos. O hirsutismo também se diferencia da virilização, a qual está associada a outras manifestações de masculinização, como clitoromegalia, atrofia mamária, agravamento da voz e aumento na massa muscular.[2-5] O hirsutismo ocorre em consequência da produção glandular aumentada de androgênios, de fonte ovariana ou adrenal, assim como de resposta exagerada do folículo piloso aos androgênios circulantes ou, ainda, da associação de ambos os mecanismos.[3,6]

A prevalência de hirsutismo gira em torno de 4 a 11% entre mulheres da população geral,[3,6,7] e exerce forte impacto negativo sobre a autoestima e a qualidade de vida das mulheres afetadas.[8,9]

REGULAÇÃO HORMONAL DO CRESCIMENTO DO PELO

Os pelos corporais são classificados como velo ou terminal. Um terceiro tipo, o lanugo, é um pelo muito fino que cobre a superfície fetal e desaparece nas primeiras semanas de vida. O pelo velo é curto, fino e em geral não pigmentado; cobre a maioria da superfície do corpo adulto. O pelo terminal é grosso, pigmentado e mais longo. Em mulheres, costuma ser encontrado em áreas como sobrancelhas, cílios, couro cabeludo, pelos pubianos e axilares.[1,10]Os pelos terminais também podem estar presentes, em pequena quantidade, em áreas de distribuição masculina, como ao redor da aréola mamária e na linha alba. Influências hormonais podem alterar esse padrão de distribuição dos pelos corporais, induzindo um quadro de hirsutismo.[10,11]

Entre os hormônios, os androgênios exercem uma ação fundamental no controle do crescimento dos pelos corporais a partir da conversão do pelo velo em terminal,[1] como será explicitado a seguir. Um exemplo dessa ação ocorre na puberdade, quando os pelos velos presentes nas regiões pubiana e axilar são substituídos por pelo terminal, em decorrência do aumento dos níveis de androgênios circulantes.[10]

Figura 94.1 Hirsutismo em graus variados em duas pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, causa mais comum de hirsutismo (cerca de 70% dos casos). (Cortesia do Prof. Lucio Vilar.)

A fisiologia do folículo piloso envolve um ciclo contínuo de crescimento, repouso e involução que corresponde às fases anágena, telógena e catágena, respectivamente (Figura 94.2). O folículo piloso é composto pela unidade pilossebácea e suas estruturas associadas – glândula sebácea, glândula apócrina e o músculo eretor do pelo.[11] A porção inferior do folículo piloso contém a matriz, que prolifera durante a fase anágena para formar a haste do pelo, sendo, portanto, a única parte do folículo piloso que apresenta crescimento ou regressão durante o ciclo piloso. A papila dérmica folicular é um conjunto de células mesenquimais, densamente agrupadas e cercadas pela matriz localizada no bulbo capilar.[12] A papila dérmica tem uma função reguladora sobre o tamanho do bulbo, a duração da fase de crescimento e o diâmetro e o comprimento do pelo.[13,14]

Na fase anágena ocorrem o crescimento e a pigmentação do pelo, além da diferenciação das células epiteliais. A duração dessa fase é determinante para o comprimento do pelo.[2,12] De fato, existe uma variação substancial na duração da fase anágena, de acordo com a região do corpo, sendo maior no couro cabeludo, em que pode durar por até 6 anos.[15] Nos braços e pernas, cerca de 50% de todo o pelo se encontra na fase anágena em um determinado momento.[16] O pelo entra na fase catágena quando o suprimento de células da matriz diminui, levando à redução na formação da haste pilosa. Essa fase dura várias semanas e é caracterizada pela condensação da papila dérmica e regressão da parte inferior do folículo piloso como parte de um processo que envolve a apoptose da matriz e das células da bainha externa da raiz.[2,12,17]Depois desse período de regressão, o folículo piloso entra na fase de repouso (telógena), que pode durar 2 a 4 meses no couro cabeludo, 2,5 meses no tórax, 2 a 4 meses nos braços e 3 a 6 meses nas pernas.[15] O folículo se mantém nesse estágio até ser reativado por sinais intra e extrafoliculares.[2,12]

Os androgênios são o principal estímulo para a conversão do pelo velo em terminal a partir do prolongamento da fase anágena, e, dessa forma, após vários ciclos sucessivos, ocorre aumento do tamanho do folículo piloso, gerando pelos terminais mais longos e grossos nas regiões sensíveis aos androgênios. Por essa razão, condições associadas com excesso de androgênios circulantes (p. ex., síndrome dos ovários policísticos [SOP]) são geralmente associadas a hirsutismo.[2,5,18]

No entanto, a presença e a gravidade do hirsutismo também dependem da responsividade do folículo aos androgênios. Essa resposta varia em função da ligação dos androgênios ao seu receptor e da atividade de enzimas relacionadas com o metabolismo dos androgênios, expressas no folículo, em especial da 5α-redutase (5aR), enzima que, nos tecidos periféricos, converte a testosterona (T) em sua forma foliculoativa, a di-hidrotestosterona (DHT). Devido à variação dos níveis de atividade da enzima, mulheres com concentrações androgênicas similares podem ter graus distintos de padrão e crescimento de pelos.[17-21]

PATOGÊNESE

O hirsutismo resulta da interação das concentrações de androgênios circulantes, das concentrações locais de androgênios com a sensibilidade do folículo piloso a eles.[10] O hormônio adrenocorticotrófico, também denominado corticotrofina (ACTH), estimula a produção adrenal de deidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), androstenediona (Δ4-A) e T, ao passo que o hormônio luteinizante (LH) induz a produção de T, Δ4-A e DHEA pelos ovários.[7] Na mulher, cerca de 50% dos androgênios circulantes provêm da conversão periférica de outros esteroides, enquanto 25% são oriundos dos ovários e os outros 25% são procedentes das adrenais. Praticamente toda DHT origina-se da conversão periférica de T e Δ4-A, pela ação da 5αR[22,23] (Quadro 94.1).[10,17] Além de distúrbios na produção e/ou

utilização dos androgênios, alterações secundárias no transporte e/ou metabolismo de androgênios podem também favorecer o surgimento de hirsutismo.[5]

Os androgênios circulam na forma livre ou ligados a proteínas. Aproximadamente 80% da T está fortemente ligada à globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG).[17] Somente a T livre (cerca de 1 a 2% do total) ou a T fracamente ligada à albumina (cerca de 20%) são biologicamente disponíveis para entrar nos tecidos-alvo.[17] A produção hepática de SHBG é aumentada pelos estrogênios e hormônios tireoidianos, bem como diminuída pelos androgênios e insulina.[7,17]

Em última análise, o hirsutismo ocorre por um aumento da sensibilidade da pele aos androgênios (devido a maior atividade da 5αR) e/ou pela produção excessiva de androgênios. Na maioria dos casos, esses dois fatores, em intensidade de leve a moderada, contribuem conjuntamente para o surgimento de hirsutismo (Figura 94.3).[1,3,7]

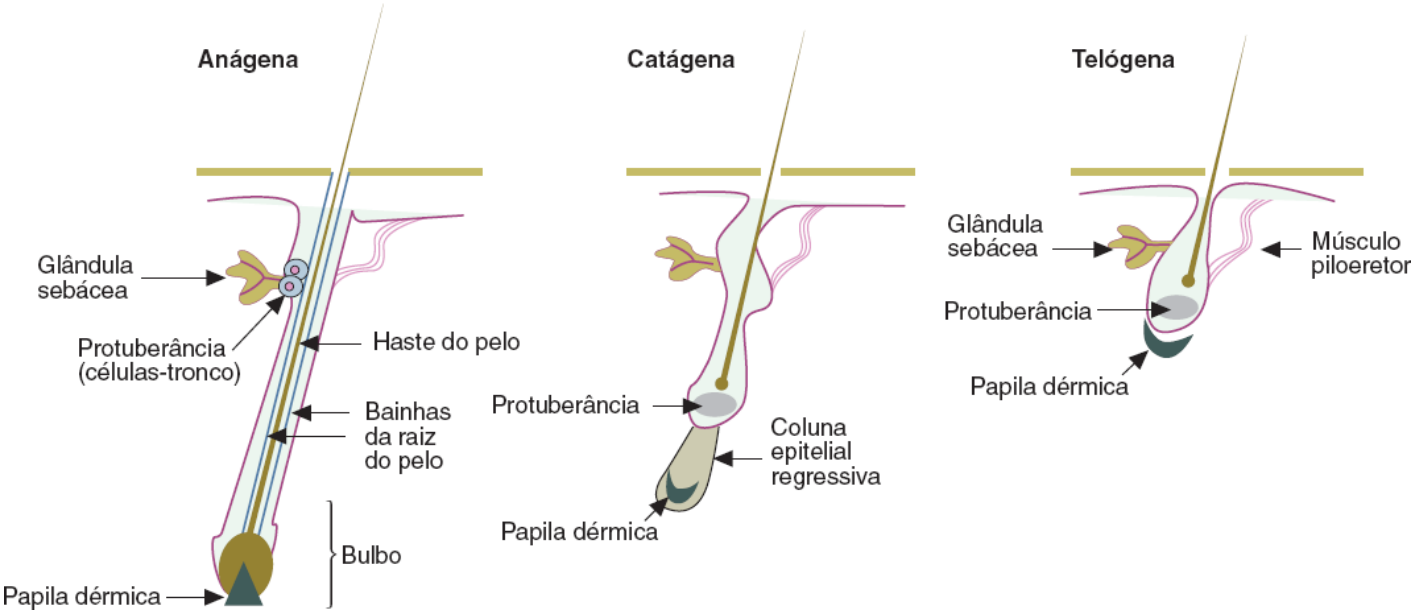


Figura 94.2 Ciclo de crescimento do folículo piloso. Os folículos pilosos têm a capacidade única entre os tecidos de mamíferos de serem parcialmente regenerados em um processo denominado ciclo de crescimento do folicular piloso. Os folículos pilosos passam por repetidas etapas de desenvolvimento e crescimento (anágena), regressão (catágena) e repouso (telógena) para permitir a substituição dos pelos. (Adaptada de Escobar-Morreale et al., 2012.)[3]

Quadro 94.1 Fontes de androgênios na mulher.

Esteroide	Fontes (%)		
	Ovários	Glândulas adrenais	Conversão periférica
Testosterona	25	25	50
Androstenediona	45	45	10
Di-hidrotestosterona	–	–	100
Deidroepiandrosterona	15	70	15
Sulfato de deidroepiandrosterona	–	90	10

Adaptado de Burger, 2002;[22] Longcope, 1986.[23]

ETIOLOGIA

O hirsutismo não é uma doença, mas um sinal clínico comum a várias condições mórbidas, podendo também estar associado ao uso de alguns medicamentos (Quadro 94.2). Uma vez confirmada sua existência, faz-se necessário

estabelecer um diagnóstico etiológico.[3,4] A causa mais frequente é a SOP; de fato, pelo menos 70% das mulheres hirsutas têm características da síndrome (Quadro 94.3).[3,24-27] Outras importantes causas são o hiperandrogenismo idiopático, o hirsutismo idiopático, a hiperplasia adrenal congênita forma não clássica (HAC-NC) e os raros tumores secretores de androgênios.[3,5,24] Fatores étnicos também desempenham um papel, e o hirsutismo é particularmente mais frequente em mulheres da região do Mediterrâneo ou naquelas com ascendência mediterrânea.[3]

Síndrome dos ovários policísticos

A SOP é a causa mais frequente de hirsutismo, com prevalência de 70 a 82% entre as mulheres hirsutas.[2,25,26] É caracterizada pela presença de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, associado a anovulação e/ou morfologia ovariana policística, detectada pela ultrassonografia (US). O diagnóstico é definido por diferentes critérios, sendo o mais aceito o do consenso de Rotterdam.[27] Pacientes com SOP apresentam maior prevalência de obesidade, resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, que têm sido associadas a maior produção de androgênios ovarianos e redução na síntese hepática da SHBG, aumentando os níveis da T livre, a qual é biologicamente mais ativa.[2,3,18,28]

Quadro 94.2 Etiologia do hirsutismo e da hipertricose.

Causas de hirsutismo

- Causas ovarianas: síndrome dos ovários policísticos; hipertecose; tumores ovarianos; luteoma
- Causas adrenais: forma não clássica da hiperplasia adrenal congênita; tumores adrenais produtores de androgênios; síndrome de Cushing
- Fármacos: androgênios; esteroides anabolizantes; glicocorticoides; danazol; tamoxifeno; progestógenos 19-noresteroides; metirapona; valproato; diazóxido; antipsicóticos atípicos; antidepressivos etc.
- Outras: hirsutismo e hiperandrogenismo idiopáticos; hipotireoidismo; acromegalia; hiperprolactinemia; anorexia nervosa; menopausa; síndrome de Rabson-Mendenhall

Causas de hipertricose

- Doenças congênitas: hipertricose lanuginosa; outras síndromes frequentemente associadas a retardo mental
- Distúrbios metabólicos: lipodistrofia; mucopolissacaridoses; desnutrição
- Fármacos: ciclosporina; diazóxido; citalopram; minoxidil; fenitoína; penicilamina etc.
- Outras: hipotireoidismo (*raramente, em crianças*)

Hiperandrogenismo idiopático e hirsutismo idiopático

O *hiperandrogenismo idiopático* ocorre em 10 a 15% das mulheres hirsutas[3,24] e se caracteriza por hiperandrogenemia leve, ciclos regulares e ovulatórios e ovários de morfologia normal, além da exclusão de outras causas para hiperandrogenismo. Devido às limitações na acurácia das dosagens atuais de androgênios em mulheres, cogita-se que hiperandrogenismo e hirsutismo idiopáticos possam ser agrupados em uma mesma categoria clínica.

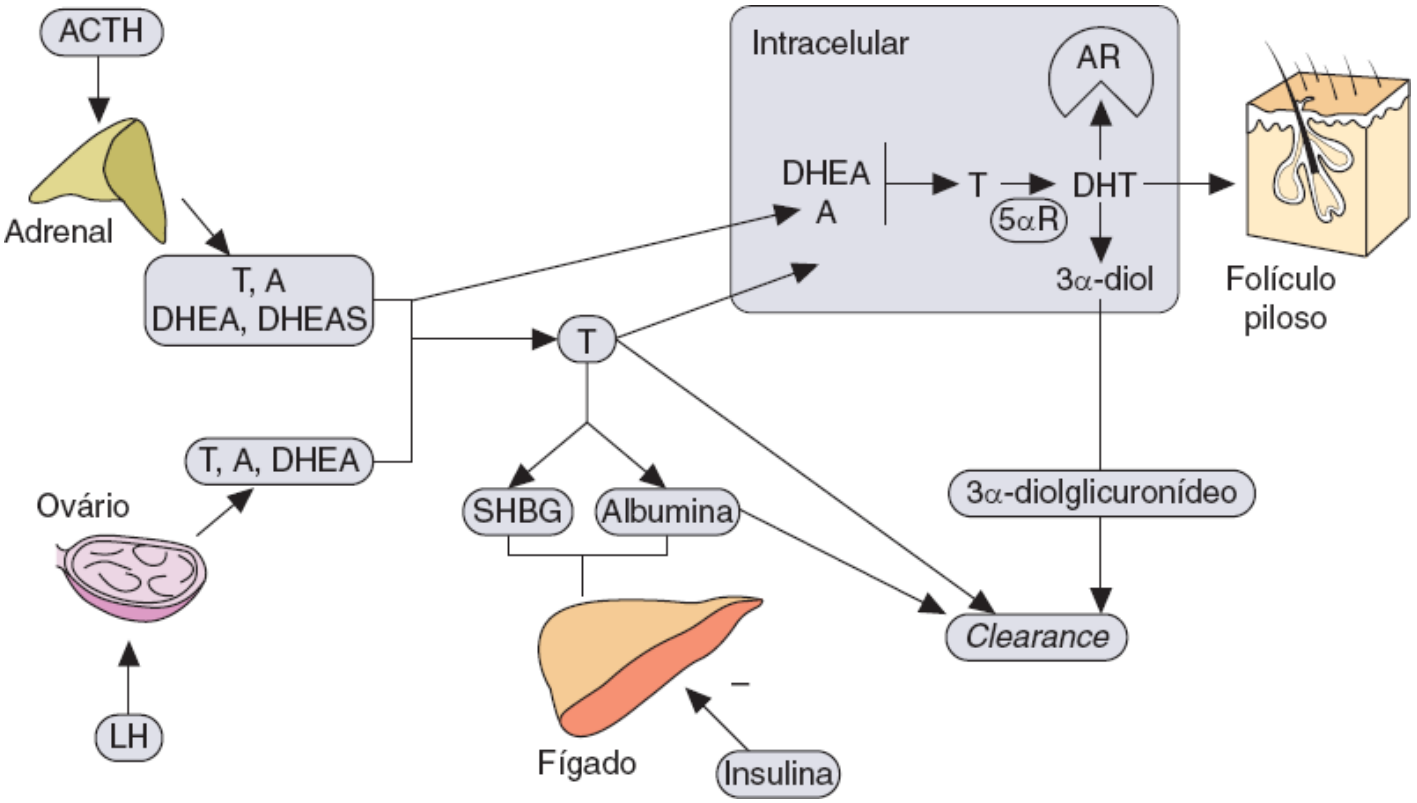


Figura 94.3 Patogênese do hirsutismo. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o hormônio luteinizante (LH) estimulam a produção de androgênios pelas glândulas adrenais e pelos ovários, respectivamente. O hirsutismo resulta da interação dos androgênios circulantes, das concentrações locais de androgênios com a sensibilidade do folículo piloso a eles. Os androgênios convertem pelos velares em pelos terminais em áreas androgênio-dependentes, com exceção do couro cabeludo. A intensidade dessa conversão dependerá dos níveis de androgênios circulantes e da atividade da 5α-redutase. Em última análise, o hirsutismo decorre de aumento da sensibilidade da pele aos androgênios (por aumento da atividade da 5α-redutase) e/ou da produção androgênica excessiva. 5αR: 5α-redutase; A: androstenediona; AR: receptor androgênico; DHEA: deidroepiandrosterona; DHEAS: sulfato de deidroepiandrosterona; DHT: di-hidrotestosterona; SHBG: globulina de ligação dos hormônios sexuais; T: testosterona. (Adaptada de Paparodis e Dunaif, 2011.)[7]

Quadro 94.3 Frequências das etiologias do excesso androgênico em cinco grandes séries.

Autores	Nº de pacientes	SOP (n)	Hiperandrogenismo idiopático (n)	Hirsutismo idiopático (n)	HAC-NC (n)	Tumores (n)	Miscelânea (n)
Azziz et al.	873	749	59	39	18	2	6
Glintborg et al.	340	134	86	115	2	1	2
Unluhizarci et al.	168	96	29	27	12	3	1
Carmina et al.	950	685	150	72	41	2	0
Escobar-Morreale et al.	270	171	61	24	6	0	8
Nº total (%)	**2.601 (100)**	**1.835 (71)**	**385 (15)**	**277 (10)**	**79 (3)**	**8 (0,3)**	**17 (0,7)**

SOP: síndrome dos ovários policísticos; HAC-NC: hiperplasia adrenal congênita forma não clássica. Adaptado de Paparodis e Dunaif, 2011.[7]

O *hirsutismo idiopático* é responsável por cerca de 4 a 10% dos casos de hirsutismo[3,7,24] e apresenta-se como hirsutismo isolado, ou seja, níveis de androgênios séricos normais, ciclos regulares e ovulatórios e ovários de morfologia normal. Evidências indicam que, nesses casos, o mecanismo preponderante é o aumento constitutivo da atividade da 5αR do tipo 1 na unidade pilossebácea e maior conversão da T em DHT no folículo piloso.[19,20]

Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica

O hirsutismo ocasionado pela HAC-NC representa menos de 5% dos casos[5,24,26] e está associado a defeitos na síntese adrenal de cortisol que desvia precursores para a via de síntese de androgênio. A deficiência mais frequente é a da 21-hidroxilase (CYP21A2). A HAC-NC manifesta-se como uma pubarca precoce ou com o aparecimento do hirsutismo no período peripuberal, podendo simular tanto um quadro de hiperandrogenismo isolado quanto de SOP.[5,29-31] As formas de início tardio de outros defeitos enzimáticos adrenais masculinizantes (deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase e 11β-hidroxilase) são raras, e sua pesquisa de rotina em mulheres hirsutas não é custo-efetiva.[3]

Tumores produtores de androgênios

Os tumores produtores de androgênios são causas bastante raras de hirsutismo (0,2 a 0,6% dos casos) e podem ter origem adrenal ou ovariana; mais de 50% são malignos.[7,24-26] São associados a início rápido de hirsutismo, virilização e/ou massa abdominal palpável, além de concentrações de androgênios frequentemente muito elevadas (geralmente, > 200 ng/dℓ [6,94 nmol/ℓ).[5,24,28]

Hipertecose ovariana

Apesar de rara, a hipertecose ovariana representa a principal causa de hiperandrogenismo na pós-menopausa. As manifestações clínicas incluem hirsutismo grave, sinais de virilização de agravamento progressivo e aumento bilateral do volume ovariano. O diagnóstico definitivo é histológico e revela aglomerados de células teca-*like* luteinizadas, distribuídos pelo estroma ovárico difusamente hiperplásico.[3,7,17]

Hiperprolactinemia

Hiperprolactinemia pode raramente estar associada ao hirsutismo.[16] Acredita-se que a hiperprolactinemia aumente a produção adrenal de androgênios por inibição da atividade da 3β-hidroxiesteroide desidrogenase.[17] Pode igualmente levar a hirsutismo por meio de um efeito direto sobre a unidade pilossebácea, uma vez que receptores de prolactina estão presentes na bainha externa da raiz do folículo piloso.[7,16]

Hipotireoidismo

Hirsutismo é uma rara manifestação em hipotireóideos. Um suposto mecanismo seria a redução da SHBG, resultando em biodisponibilidade aumentada de T.[7,17] Hiperprolactinemia é encontrada em até 40% dos casos de hipotireoidismo e seria um mecanismo adicional para a ocorrência de hipotireoidismo.[7] Em crianças com hipotireoidismo, hipertricose pode ocasionalmente estar presente.[17]

Outros distúrbios hormonais

Outras condições associadas ao hirsutismo são síndrome de Cushing e acromegalia, nas quais o hirsutismo não costuma ser o sinal de apresentação e a clínica é dominada por outras manifestações típicas da doença de base.[3,17] Hiperandrogenismo surgido durante a gravidez tem como causas mais comuns o luteoma da gravidez e o *hyperreactio luteinalis*.[29] Causas adicionais de hirsutismo são raras síndromes que cursam com intensa resistência insulínica e diabetes melito (p. ex., síndrome de Rabson-Mendenhall e síndrome de Donohue).[3,17]

Fármacos

O hirsutismo pode igualmente se originar do uso de diversos fármacos, especialmente algumas classes de anticonvulsivantes, antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos, imunomoduladores, alguns progestógenos derivados da T, corticoterapia, T, esteroides anabolizantes, bem como decorrer do tratamento de endometriose (Quadro 94.4).[24]

QUANTIFICAÇÃO

A distribuição e a gravidade do hirsutismo podem ser estimadas por métodos quantitativos por meio de avaliações fotográficas, pesagem dos fios raspados ou arrancados e avaliações microscópicas.[7,24,30] No entanto, esses métodos são de custo elevado e de difícil aplicação, limitando seu uso na prática clínica. Por outro lado, métodos semiquantitativos, em que o pelo terminal é visualizado e avaliado em diferentes áreas corporais, são amplamente utilizados para estimar o hirsutismo.[3,7] Atualmente, o método de referência para diagnóstico e quantificação do hirsutismo é a escala de Ferriman-Gallwey modificada (mFG), embora se reconheça como limitação a variabilidade entre observadores (Figura 94.4).[3,4,7] Essa escala pontua a presença de pelo terminal em nove áreas do corpo feminino, atribuindo um escore entre 0 (ausente) e 4 (crescimento excessivo) para cada uma das seguintes áreas: lábio superior, tórax, abdome superior e inferior, dorso superior e inferior, braços e coxas. O escore total (soma das áreas e seus respectivos escores) varia de 0 a 36 com um ponto de corte de 8 ou maior para detectar hirsutismo. Um escore entre 8 e 15 é considerado hirsutismo leve; entre 16 e 25 indica hirsutismo moderado; e acima de 25 indica hirsutismo grave.[3,24]

Quadro 94.4 Medicamentos associados a hirsutismo.

Hormônios
Esteroides anabolizantes, danazol, progestógenos 19-noresteroides (p. ex., norgestrel, levonorgestrel, noretindrona), testosterona
Anticonvulsivantes/hipnóticos
Ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, clonazepam, eszopiclona, pregabalina, tiagabina, zonisamida
Antidepressivos/antipsicóticos
Aripiprazol, bupropiona, fluoxetina, olanzapina, paroxetina, trazodona, venlafaxina
Imunomoduladores
Corticosteroides, ciclosporina, interferona-α, micofenolato, tacrolimo
Outros
Bimatoprosta, dantroleno, diazóxido, donepezila, isotretinoína, selegilina, metirapona

Cabe lembrar, no entanto, que grupos étnicos podem apresentar um padrão específico de distribuição de pelos corporais e que os valores de corte do escore mFG deveriam ser ajustados para essas populações; por exemplo, um valor de corte de 9 a 10 para mulheres da região do Mediterrâneo, ou um valor de 3 para o Extremo Oriente e para as mulheres do Sudeste Asiático.[3,7]

Avaliação diagnóstica

Anamnese e exame físico

Para o diagnóstico etiológico do hirsutismo, é importante obter história clínica detalhada e exame físico completo, além da estimativa da presença e da gravidade do hirsutismo pelo escore de mFG. SOP, hiperandrogenismo idiopático e hirsutismo idiopático quase sempre mostram início peripuberal e progressão lenta ao longo dos anos, assim como a HAC-NC, que pode ainda ter início mais cedo, em associação a um quadro de pubarca precoce. Hirsutismo e hiperandrogenismo idiopáticos frequentemente estão associados a uma história familiar positiva e ciclos menstruais regulares. SOP deve ser lembrada na presença de distúrbio menstrual associado ao hirsutismo surgido na adolescência, embora essa queixa possa estar ausente no fenótipo ovulatório. Da mesma forma, na HAC-NC, é possível observar tanto oligo/amenorreia quanto ciclos regulares.[3,24-26,31]

Sinais de virilização como clitoromegalia, atrofia mamária e alteração na voz sempre devem ser pesquisados e, quando presentes, indicam a necessidade de investigar a hipótese de tumores secretores de androgênios ou uso de doses suprafisiológicas de T. Os tumores secretores de androgênios costumam ser associados a início súbito dos sintomas, em geral não relacionado com a puberdade, e a uma progressão rápida da virilização.[3,5,24,28]

Sinais e sintomas sugestivos de disfunção tireoidiana, adrenal (em especial, a síndrome de Cushing), hipoestrogenismo ou hiperprolactinemia devem ser igualmente pesquisados.[5,17] Avalia-se também se os medicamentos em uso podem estar associados ao hirsutismo.[3,5,24]

Avaliação complementar

A avaliação complementar permite confirmar o diagnóstico etiológico sugerido pela avaliação clínica e, assim, individualizar o tratamento (Figura 94.5). Em alguns casos de hirsutismo isolado e leve (mFG < 15), sem progressão, com história familiar positiva, pode-se cogitar iniciar o tratamento sem necessidade de investigação laboratorial adicional, dada a elevada probabilidade de que o hirsutismo seja idiopático.[4,5,24] No entanto, se o hirsutismo progredir ou não responder à terapêutica instituída, a complementação com realização de exames se fará necessária.[4,5,24,32]

Nos demais casos, ou seja, hirsutismo isolado moderado a grave ou hirsutismo de qualquer grau com presença de outras manifestações clínicas que sugiram uma causa secundária para o hirsutismo, como distúrbios menstruais, infertilidade, galactorreia, acantose *nigricans*, virilização, entre outras, a avaliação complementar é recomendada.[2,4,5]

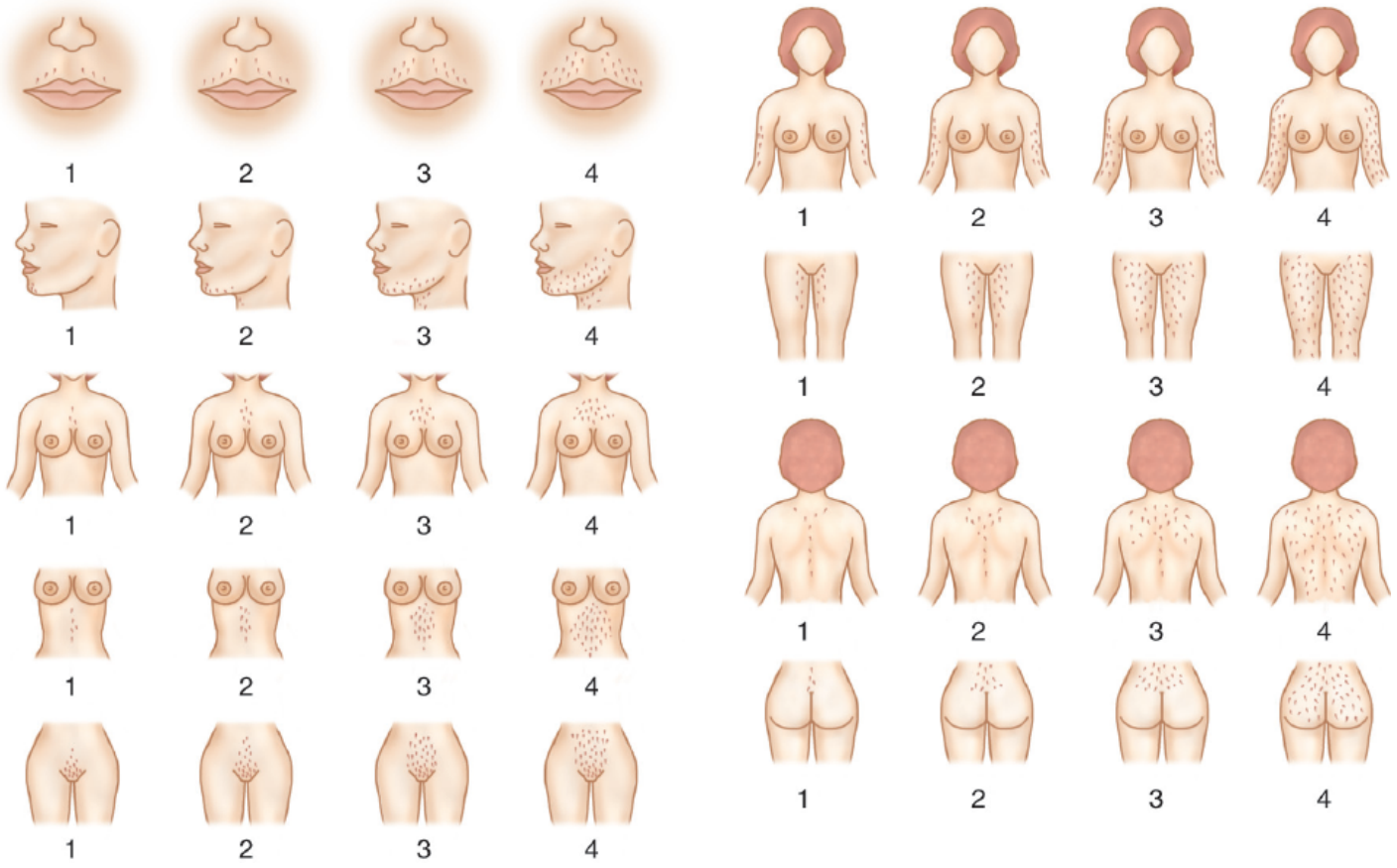


Figura 94.4 Escala semiquantitativa de Ferriman e Gallwey para o hirsutismo. Em cada uma das regiões analisadas, é atribuída uma pontuação variável de 1 a 4. Escores ≥ 8 são consistentes com o diagnóstico de hirsutismo. Em mulheres caucasianas, considera-se hirsutismo leve uma pontuação entre 8 e 15; moderado, entre 16 e 25; e grave, quando > 25.

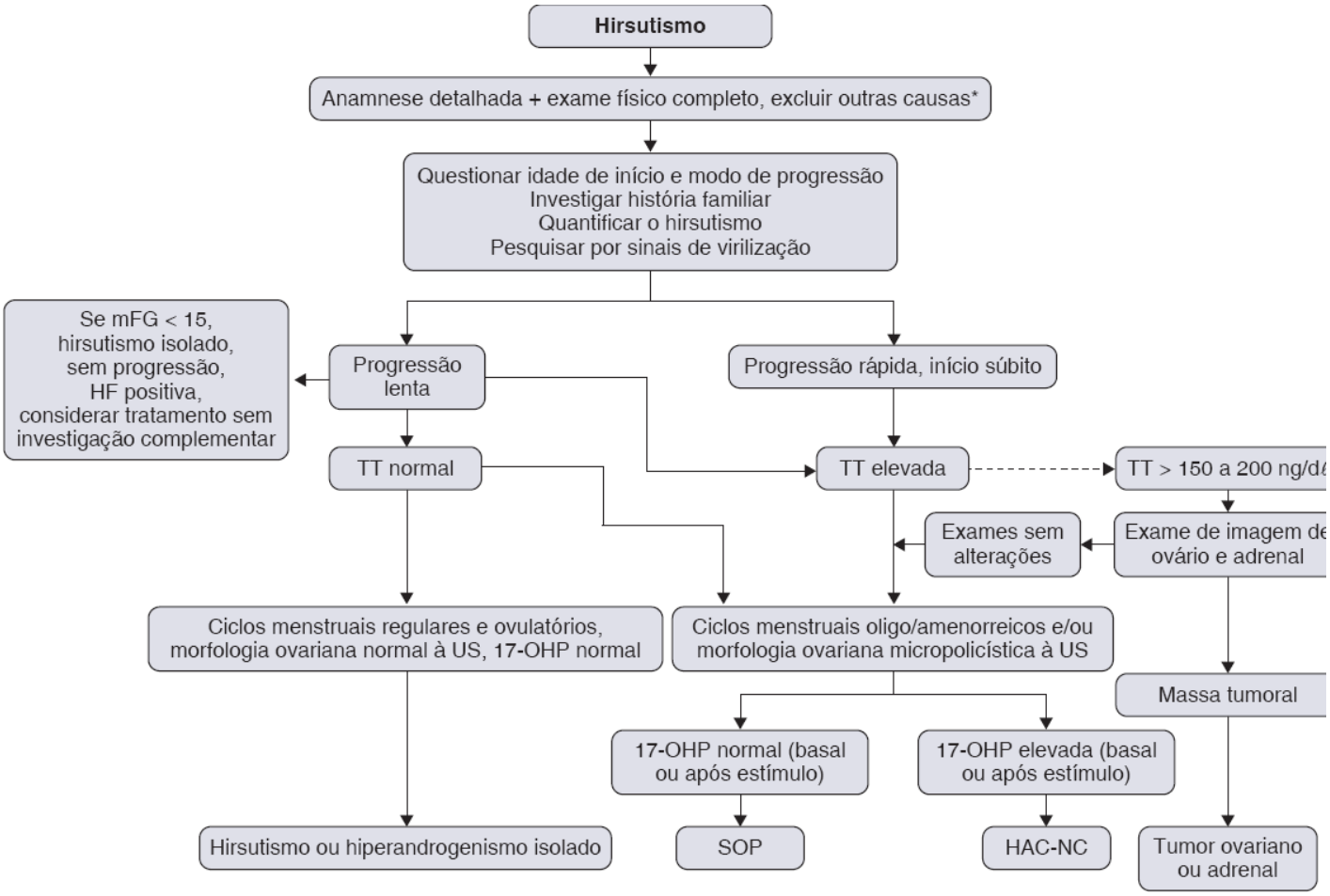


Figura 94.5 Avaliação diagnóstica do hirsutismo. *Distúrbios da tireoide; hiperprolactinemia; síndrome de Cushing; acromegalia. mFG: escala de Ferriman-Gallwey modificada; HF: história familiar; TT: testosterona total; US: ultrassonografia; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; SOP: síndrome dos ovários policísticos; HAC-NC: hiperplasia adrenal congênita forma não clássica.

A determinação do perfil hormonal e a US pélvica devem ser realizadas na fase folicular precoce (até o 7º dia do ciclo) nas pacientes que apresentam ciclos regulares ou em qualquer dia naquelas com oligo/amenorreia.

O perfil hormonal inicial inclui a dosagem de T total, sendo o método preferencial a espectrometria de massas, mas a dosagem por radioimunoensaio (RIE) também é aceitável. Métodos automatizados têm menor acurácia, mas são frequentemente os únicos disponíveis em muitos centros. A concentração sérica de SHBG permitirá calcular o índice de T livre ou a T biodisponível (disponível em www.issam.ch/freetesto.htm), uma vez que a determinação direta de T livre é de altos custo e complexidade e não tem boa acurácia para mulheres. Níveis muito elevados (> 150 a 200 ng/dℓ) sugerem tumores adrenais ou ovarianos produtores de androgênios, mas ocasionalmente são observados em casos de SOP ou hipertecose.[3,7,24]

A determinação dos níveis de Δ4-A pode subsidiar o diagnóstico de hiperandrogenismo bioquímico, embora não seja indispensável se a T já evidenciou níveis circulantes superiores aos valores de referência. A medida de DHEAS é pouco discriminativa, mas valores superiores a 700 µg/dℓ indicam uma causa adrenal.[24] Níveis elevados desses androgênios podem revelar hiperandrogenismo bioquímico em cerca de 10% das pacientes que apresentaram T normal.[3]

A 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), um precursor na rota da esteroidogênese, permite o rastreio da HAC-NC por deficiência de CYP21A12 e faz parte da avaliação inicial do hirsutismo. Valores confirmados acima de 500 ng/dℓ, coletados em fase folicular no início da manhã, indicam o diagnóstico de HAC-NC, enquanto níveis < 200 ng/dℓ excluem esse diagnóstico. Quando os níveis circulantes estão entre 200 e 500 ng/dℓ, é necessária a realização do teste de estímulo agudo com ACTH (0,25 mg IM ou IV) para confirmação diagnóstica. Para muitos autores, essa confirmação é obtida pela detecção de níveis de 17-OHP > 1.000 ng/dℓ, 30 ou 60 minutos após o estímulo.[25,26] No entanto, outros dados sugerem que o ponto de corte mais elevado (1.700 ng/dℓ) seria mais discriminatório.[33] Convém também ressaltar que elevações discretas da 17-OHP são também vistas na SOP.[3-5] Nas pacientes oligo/amenorreicas ou com irregularidade menstrual ou, ainda, galactorreia, deve-se excluir gestação e outras endocrinopatias, por meio das dosagens de β-HCG, hormônio tireoestimulante (TSH) e prolactina.[4,5,24]

Em mulheres consultando por hirsutismo, mesmo que apresentem ciclicidade menstrual, pode ser recomendável a avaliação da função ovulatória. Esse dado pode ser obtido por meio da dosagem de progesterona sérica na fase lútea (entre os dias 20 a 24) do ciclo menstrual (progesterona > 3 a 5 ng/mℓ sugere ovulação) ou US transvaginal seriada ou, ainda, biopsia de endométrio.[5]

A US pélvica transvaginal ou abdominal nas pacientes sem sexarca pode subsidiar o diagnóstico de SOP e é um dos métodos para detectar ovulação, mas mostra-se principalmente útil no rastreio de tumores ovarianos.[2,4,5]

Finalmente, quando houver suspeita de tumores adrenais, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) de abdome estão recomendadas. A RM pode também auxiliar na identificação de tumores ovarianos.[3-5,24]

TRATAMENTO

O tratamento do hirsutismo inclui medidas cosméticas e farmacoterapia (Quadro 94.5).[3,5] A escolha do tratamento deve focar na gravidade do hirsutismo, na causa subjacente e no grau de desconforto gerado para a paciente e na sua qualidade de vida (Figura 94.6).[3,24,32,34] A avaliação da efetividade do tratamento é principalmente clínica, considerando a satisfação da paciente e a melhora objetiva, pela redução do escore mFG em comparação ao obtido antes de iniciar o tratamento. Além disso, nos casos em que foi detectado hiperandrogenismo bioquímico, o seguimento do tratamento deve levar em consideração a redução dos níveis de androgênios.[32,34-36]

Qualquer terapêutica instituída deverá ser continuada por pelo menos 6 meses (tempo do ciclo de um folículo piloso) antes de determinar a sua eficácia.[3,34] Caso não haja resposta satisfatória, pode-se aumentar a dose, trocar as medicações ou usar terapia combinada.[2,5,35]

O estado reprodutivo da paciente e os potenciais efeitos adversos devem ser levados em consideração para a decisão terapêutica farmacológica.[5,24]

Métodos não farmacológicos

São medidas que podem ser adotadas de forma isolada ou complementar ao tratamento farmacológico, diante de qualquer etiologia do hirsutismo.[3,34,36]

■ *Métodos temporários*

São mais bem empregados em áreas restritas, visto que irritação local e dor são possíveis efeitos adversos.[5,15] O benefício é mais acentuado quando resultados imediatos são desejados ou no período entre o início das medicações e o efeito observado.[35,36]

Lâmina de barbear. Método rápido e seguro, porém com pouca durabilidade. Não muda qualidade, quantidade ou textura dos pelos, que aparentam ficar mais grossos pelo fato de as extremidades ficarem mais rombas e não afiladas.[5,15,35]

Quadro 94.5 Opções terapêuticas para o hirsutismo.

Inibidores da secreção hormonal

- Supressão ovariana
  - Anticoncepcionais orais
  - Agonistas do GnRH
    - Leuprorrelida
    - Nafarrelina etc.
- Supressão adrenal
  - Glicocorticoides

Antiandrogênios

- Bloqueadores do receptor androgênico
  - Espironolactona

- Acetato de ciproterona
- Flutamida

- Inibidores da 5α-redutase
  - Finasterida

Tratamento cosmético

- Descoloração
- Remoção temporária
  - Raspagem
  - Depilação
- Remoção definitiva
  - Eletrólise
  - *Laser*
- Outros
  - Eflornitina (creme a 13,9%)

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas.

Creme depilatório. Quebra e dissolve os pelos por hidrólise de pontes de dissulfeto e de peptídeos da queratina do pelo após a aplicação na pele durante 5 a 15 minutos.[2,24,35]

Arrancamento com pinça. Remove os pelos de dentro para fora do bulbo. O folículo piloso não é destruído e irá produzir um novo pelo no próximo ciclo de crescimento.[24,35,36]

Cera depilatória. É semelhante a um pinçamento, em grandes proporções. Remove os pelos de dentro para fora do bulbo, diminuindo a frequência da depilação (intervalos de até 6 semanas).[2,15,35,36]

Descoloração. Embora não seja um método de depilação, a descoloração pode mascarar a presença dos pelos não desejados, removendo o seu pigmento. O ingrediente ativo na maior parte das preparações é peróxido de hidrogênio, sendo, por muitas vezes, combinado com amônia.[2,24]

■ *Métodos duradouros*

Seus efeitos podem causar dano permanente ao folículo, promovendo uma depilação mais duradoura. Têm como principais efeitos indesejáveis em comum as alterações pigmentares pós-inflamatórias, dor ou desconforto local e custo mais elevado.[32,35]

Eletrólise. Insere-se uma agulha muito fina dentro de cada folículo para que seja destruído individualmente através de corrente de baixo fluxo entre dois eletrodos.[24,36] Costuma ser um procedimento que demanda tempo prolongado e é doloroso, mas a aplicação de anestésicos tópicos melhora a tolerância.[3,24]

Termólise. É muito semelhante à eletrólise, porém utiliza uma corrente alternada de alta frequência. O tratamento é mais rápido que a eletrólise e mais folículos podem ser tratados em uma sessão.[34-36] É mais seguro, menos propenso a cicatrizes e menos doloroso que a eletrólise, porém funciona mais lentamente.[35]

Fotoepilação com *laser* e luz intensa pulsada (LIP). A fotoepilação usa fontes de *laser* e de LIP para danificar os folículos pilosos.[35,37] A depilação com *laser* é possivelmente a maneira mais eficaz para uma redução permanente dos pelos.[2,37-39]

Laser e LIP funcionam de maneira semelhante.[39] Seus sistemas usam mecanismos melanina-específicos, com aquecimento seletivo da melanina dos pelos, levando à lesão térmica do folículo.[3,37,39] Influenciam no resultado o tipo de

dispositivo de luz escolhido, a duração de pulso, a fluência e o tamanho do foco.[23] A paciente ideal é a de pele clara e pelo escuro, visto que necessita de pulsos de energia mais baixos em relação às mulheres com a pele mais escura.[2,3,38,39]

Apenas os pelos na fase anágena com crescimento ativo são sensíveis aos efeitos do *laser*. Geralmente são necessárias de 5 a 7 sessões com intervalo de 1 mês entre elas para redução prolongada dos pelos (mais que 2 anos).[35,38]

Os dispositivos emissores de luz podem ser divididos em três categorias de acordo com o comprimento de onda que emitem: sistemas de luz vermelha, como *laser* rubi (694 nm); sistemas de luz infravermelha, como *laser* alexandrita (755 nm), *laser* diodo (800 nm) ou *laser* neodímio:ítrio-alumínio-granada (1.064 nm – Nd:YAG); e fontes de luz intensa pulsada (590 a 1.200 nm).[37]

Uma revisão sistemática com 11 ensaios clínicos randomizados e envolvendo 444 pacientes comparou o *laser* com tratamentos de controle, demonstrando que não houve um efeito a longo prazo (mais de 6 meses) das intervenções a *laser*.[40] No entanto, evidenciou um efeito a curto prazo de redução nos pelos de cerca de 50% com *laser* de alexandrita e de diodo, por até 6 meses após o tratamento.[40] Poucas evidências foram obtidas para os efeitos de LIP, Nd-YAG ou *laser* de rubi.[24,39]

A LIP demonstrou ser tão eficaz quanto o *laser* para remoção de pelos.[35,38,39] *Laser* e LIP são seguros, de execução simples, e os efeitos adversos costumam ser infrequentes e transitórios.[3,37,39]

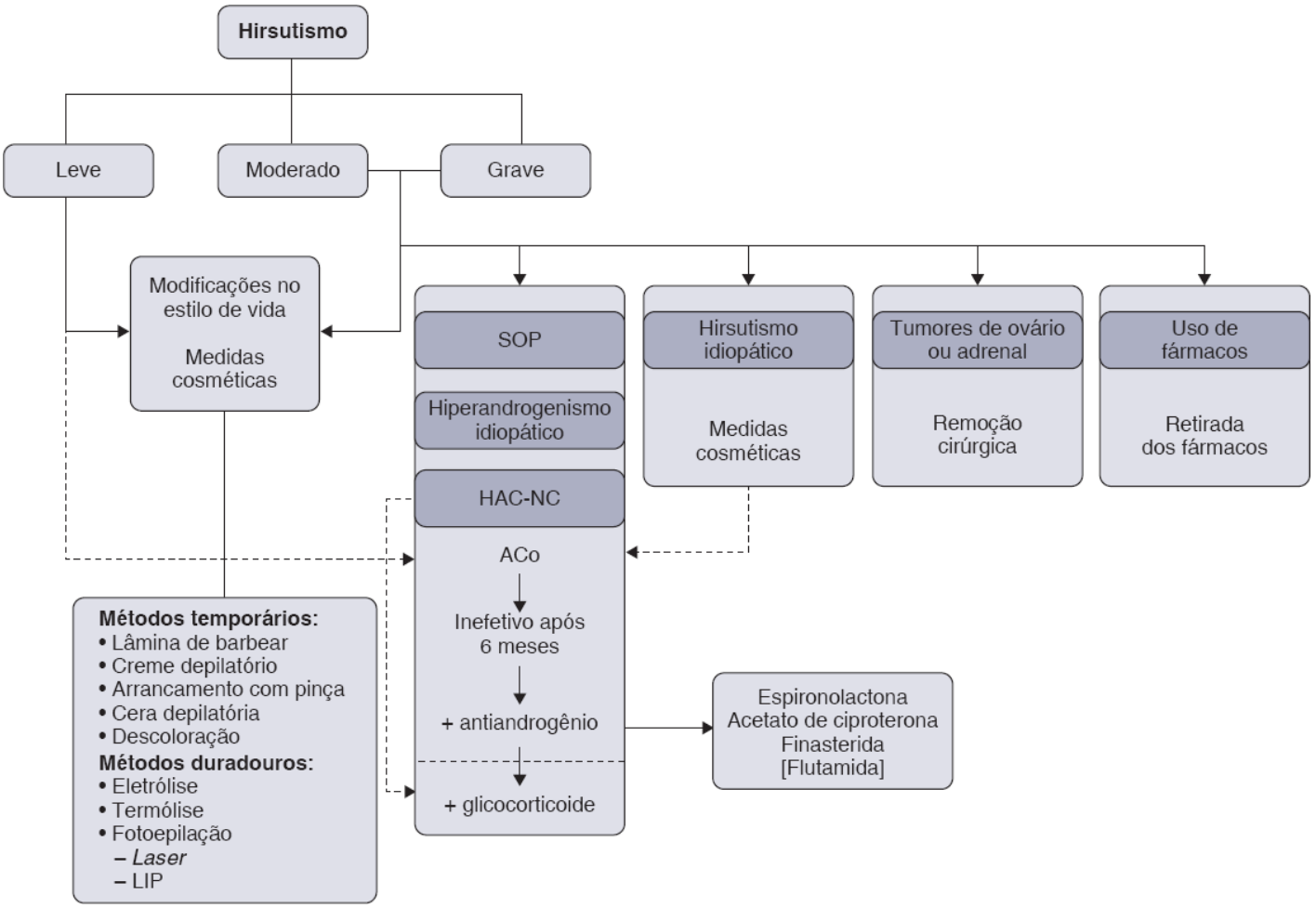


Figura 94.6 Tratamento do hirsutismo. LIP: luz intensa pulsada; SOP: síndrome dos ovários policísticos; HAC-NC: hiperplasia adrenal congênita forma não clássica; ACo: anticoncepcional oral. (Adaptada de Spritzer et al., 2016.)[2]

Métodos farmacológicos

Os objetivos do tratamento farmacológico do hirsutismo são: (1) supressão dos androgênios secretados em excesso, nas condições associadas ao hiperandrogenismo bioquímico; e (2) bloqueio da ação de androgênios no folículo piloso (Figura 94.7).[3,5,17]

O tratamento medicamentoso é limitado a pacientes com hirsutismo não gestantes e que não estejam pretendendo engravidar. O Quadro 94.6 apresenta as principais opções de tratamento farmacológico para o hirsutismo.

■ *Tratamento tópico*

Eflornitina é um inibidor irreversível da ornitina L-descarboxilase, enzima que catalisa a conversão da ornitina em putrescina, uma poliamina que é importante para a regulação do crescimento e diferenciação celular dentro do folículo piloso.[3] Parece encurtar a fase anágena, deixando os pelos mais curtos, finos e menos pigmentados.[24,34] O creme de eflornitina a 13,9% (Vaniqa®) está aprovado para o tratamento facial do hirsutismo em diversos países, mas não no Brasil. Ele retarda o crescimento dos pelos de forma reversível em até 70% das pacientes tratadas, melhorando e reduzindo de forma expressiva os pelos faciais.[3,41] No entanto, ao interromper seu uso, os pelos voltam a crescer.[24,35,38] Quando comparada ao placebo, o ápice dos resultados é percebido em 8 a 24 semanas.[24] Apesar do baixo grau de absorção cutânea, pode causar irritação local, e seu custo é relativamente alto.[34,41]

■ *Tratamento sistêmico*

As principais opções de tratamento do hirsutismo incluem os anticoncepcionais orais (ACo) e os antiandrogênios (ver Figura 94.7).[3,34] Nos casos leves, a monoterapia com ACo pode ser suficiente.[5] Nos demais, terapia combinada mostra-se mais eficaz.[3]

Anticoncepcionais orais

ACo combinados contendo estrogênio e progestógeno são a primeira linha de tratamento do hirsutismo para mulheres que não desejam engravidar.[3,5,24,35] O progestógeno suprime a biossíntese de androgênios ovarianos por meio da inibição de secreção de gonadotrofinas pela hipófise, enquanto o estrogênio aumenta os níveis de SHBG, diminuindo de forma eficaz as concentrações de T livre.[3,24,35] A longo prazo, ACo podem também diminuir a ligação de DHT ao receptor androgênico.[7]

Embora as evidências para o tratamento farmacológico do hirsutismo sejam, em grande parte, baseadas em estudos de baixo poder e com baixa qualidade metodológica, o tratamento com ACo induz melhora do hirsutismo em comparação com placebo.[34,35] Entre as diferentes formulações, é preferível qualquer combinação de baixa dose contendo 20, 30 ou 35 μg de etinilestradiol (EE), em associação a um progestógeno neutro, de baixa androgenicidade (p. ex., desogestrel e gestodeno), ou com ação antiandrogênica (p. ex., acetato de ciproterona, acetato de clormadinona e drospirenona).[34,35,40,42] Essa escolha deve-se ao fato de que todos esses fármacos proporcionam normalização adequada dos níveis de T e aumentam a SHBG (reduzindo a T livre), além de não trazerem riscos metabólicos.[3,34,35,40] No entanto, as formulações de ACo de terceira geração contendo gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona ou drospirenona estão associadas a um risco relativo (RR) de 3,5 para tromboembolismo venoso, risco este 50 a 80% maior que o observado com ACo contendo levonorgestrel (progestógeno de segunda geração), segundo recente revisão sistemática e metanálise.[43]

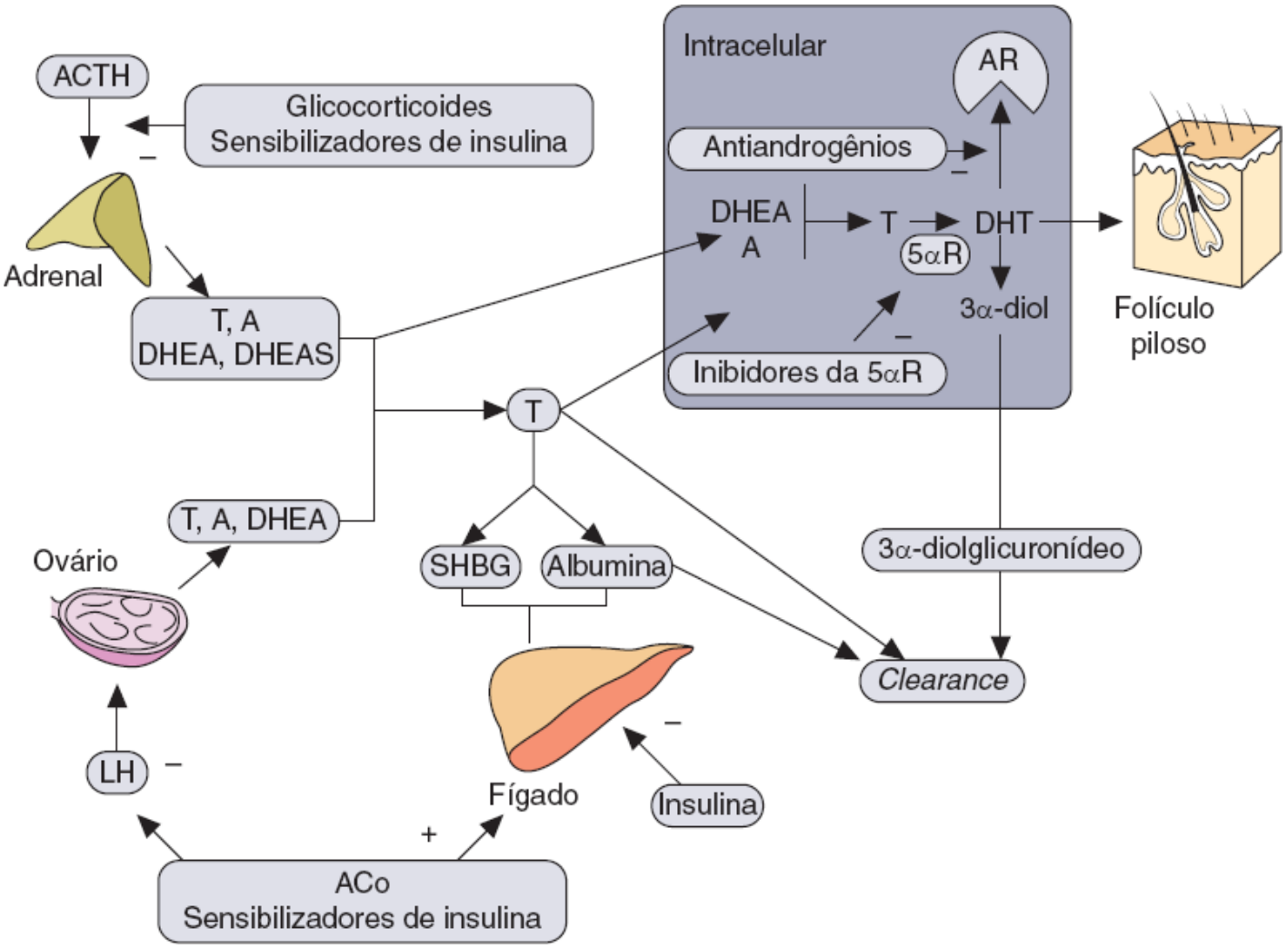


Figura 94.7 Mecanismo de ação da farmacoterapia para o hirsutismo. Terapias supressivas: os anticoncepcionais orais diminuem a produção ovariana de androgênios mediada pelo hormônio luteinizante (LH) e aumentam a produção hepática de globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), reduzindo a testosterona livre. Eles também diminuem a produção adrenal de androgênio; glicocorticoides diminuem a produção de androgênios pelas adrenais, dependente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); sensibilizadores de insulina diminuem a produção ovariana e adrenal de androgênios; antiandrogênios inibem a ligação da di-hidrotestosterona (DHT) ao receptor androgênico; inibidores da 5α-redutase (5αR) diminuem a conversão de testosterona (T) em DHT. A: androstenediona; AR: receptor androgênico; DHEA: deidroepiandrosterona; DHEAS: sulfato de deidroepiandrosterona; ACo: anticoncepcionais orais.

Quadro 94.6 Medicamentos usados no tratamento do hirsutismo.

Classe do fármaco	Fármaco	Dose	Efeitos colaterais e recomendações
Anticoncepcionais orais	Etinilestradiol (EE) com: • Ciproterona (Diane®, Diclin®) • Desogestrel (Gracial®, Mercilon®) • Noretindrona (Norestin®, Noregyna®) • Clormadinona (Belara®)	Um comprimido por 21 dias, seguido por um intervalo de 7 dias sem medicação	Problemas do trato gastrintestinal; sensibilidade mamária; cefaleia etc.

	• Gestodeno (Adoless®, Gynera®) • Drospirenona (Yasmin®, Yaz®) etc.		
Antiandrogênios	Espironolactona (Aldactone®)	50 a 200 mg/dia	Hipercalemia (rara); feminização teórica do feto masculino; sangramento uterino irregular pode ocorrer
	Ciproterona	25 a 100 mg/dia, por 10 dias (do 5º ao 14º dia do ciclo menstrual), associado a um contraceptivo oral (do 5º ao 26º dia do ciclo menstrual)	Fadiga; náuseas; cefaleia; diminuição da libido; mastodinia; ganho de peso, sangramento uterino e depressão
	Finasterida (Proscar®)	2,5 ou 5 mg/dia	Feminização do feto masculino
	Flutamida (Eulexin®)	250 a 500 mg/dia (em 1 a 2 tomadas)	Feminização do feto masculino; raramente empregado, devido ao risco de hepatotoxicidade potencialmente fatal
Agonistas do GnRH	Leuprorrelina (Lupron®)	3,75 mg/mês IM (por até 6 meses) 11,25 mg IM a cada 3 meses (forma *depot*)	Fogachos; redução da densidade óssea; vaginite atrófica Pode ser necessária a adição de estrogênio Raramente utilizados
Medicamentos tópicos que retardam o crescimento do pelo	Eflornitina creme a 13,9% (Vaniqa®)	Aplicar na face, 2 vezes/dia, com intervalos de, no mínimo, 8 h	Reações adversas: acne, eritema, pele seca, queimor etc.

IM: via intramuscular.

Antiandrogênios

Em mulheres com hirsutismo grave, é possível associar um antiandrogênio ao ACo já no início do tratamento. Nos demais casos, pode-se aguardar a resposta aos 6 primeiros meses de tratamento. Se a resposta ao ACo for parcial ou mínima, ou, ainda, se o ACo estiver contraindicado ou for recusado, a terapia antiandrogênica pode ser oferecida, contribuindo com uma ação complementar.[5,34-37] Para as pacientes que não estejam usando ACo, é preciso associar um método

contraceptivo, devido aos riscos de anormalidades no desenvolvimento da genitália fetal masculina induzidas pelos antiandrogênios.[3,5,7,17]

Espironolactona. Antagonista do receptor de androgênios e da aldosterona, atua bloqueando o efeito dos androgênios em nível celular.[4,7,44] A dose inicial é de 50 mg/dia, a dose média é de 50 a 100 mg/dia e a dose máxima, 200 mg/dia.[34] É bem tolerada, tendo reduzida incidência de efeitos adversos, como leve efeito diurético, hipotensão postural, hipercalemia e sangramento intermenstrual quando usada de forma contínua e sem associação com ACo.[40,44] Os níveis de potássio devem ser monitorados durante o tratamento.

Acetato de ciproterona. Além de reduzir a ação androgênica por competir com os androgênios endógenos pela ligação a seu receptor, ele promove, devido a sua atividade progestogênica, diminuição nos níveis circulantes de T ao suprimir a secreção de LH.[45,46] A dose média é de 25 a 50 mg/dia, 20 dias ao mês, associada ao ACo.[32] Doses mais baixas, como 12,5 mg/dia, podem ser prescritas para manutenção. Geralmente é bem tolerado, mas efeitos adversos podem incluir redução de libido, aumento de peso e depressão; insuficiência adrenal foi relatada em raros casos com doses mais elevadas.[47] A espironolactona e o acetato de ciproterona apresentam efetividade comparável em relação à melhora do hirsutismo.[5,35,46]

Finasterida. Trata-se de um inibidor da 5αR tipo 2 que inibe competitivamente a conversão da T em DHT, diminuindo, assim, a concentração de androgênio disponível para se ligar ao seu receptor.[4,35] As doses recomendadas são 2,5 ou 5 mg/dia.[34] Tem limitado potencial para efeitos adversos, visto que não afeta a hipófise ou a adrenal na produção dos precursores dos androgênios; porém, é teratogênica.[34,35] Estudos comparativos mostrando igual efetividade entre a finasterida e os antiandrogênios tradicionais têm baixo poder de evidência.[5,46] Nos casos mais graves, pode eventualmente ser associada a espironolactona ou ciproterona, devido ao mecanismo de ação complementar.[3]

Flutamida. É um antiandrogênio puro que promove inibição dose-dependente do receptor androgênico.[4,34,48] No entanto, devido a sua toxicidade hepática dose-dependente, não é recomendada como primeira linha para o tratamento do hirsutismo, sendo reservada aos poucos casos de hirsutismo muito grave e resistente ao tratamento com os outros antiandrogênios.[32]Nesse caso, a função hepática deve ser monitorada com frequência antes e durante o tratamento. A dose varia entre 62,5 e 500 mg/dia.[34,41] Alguns autores desaconselham seu uso por completo.[7]

Outros medicamentos. Há relatos inconsistentes sobre o papel dos glicocorticoides no tratamento de hirsutismo, bem como sobre sua segurança.[3,17] Eles podem ser usados em casos de HAC-NC, sendo que a decisão em se utilizar ou não deve ser individualizada.[3,5] A maior parte das pacientes apresenta reserva adrenal normal de cortisol ao teste com ACTH.[47] Nessas pacientes, o uso de antiandrogênios tende a ser suficiente, enquanto, nas pacientes refratárias ou naquelas com níveis de androgênios muito elevados, pode ser importante a administração de pequenas doses de glicocorticoides.[47]

Tratamento do fator causal

Se a utilização de algum medicamento for a causa do hirsutismo, o contato com o especialista que o prescreveu é recomendado com vistas a substituição, redução da dose ou suspensão do fármaco, visto que a simples retirada pode ser suficiente.

Nos casos de tumores adrenais ou ovarianos produtores de androgênios, o tratamento indicado é a remoção cirúrgica. Já nos casos de doenças endócrinas associadas, tais como distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing e acromegalia, o tratamento específico deve ser realizado e medidas não farmacológicas são indicadas.

Atualmente, não há opções farmacológicas indicadas para mulheres gestantes ou planejando engravidar.[6] Tais pacientes devem fazer uso dos métodos cosméticos de remoção dos pelos.[6]

Modificações no estilo de vida

A obesidade pode aumentar a secreção ovariana de androgênios e agravar o hirsutismo.[24] Além disso, a resposta ao tratamento apresenta associação negativa com o índice de massa corporal (IMC).[46] Assim, mulheres obesas devem ser encorajadas a diminuir o peso, o que pode melhorar a efetividade do tratamento do hirsutismo.[24,32,40]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na maioria das vezes, o hirsutismo resulta de um distúrbio funcional, como SOP (70 a 82% dos casos), hiperandrogenemia idiopática (6 a 15%) e hirsutismo idiopático (4 a 7%).[24] Para esses casos, o tratamento consiste em medidas cosméticas e tratamento farmacológico, cuja opção inicial de escolha são os ACo combinados.[3,34] Os antiandrogênios (espironolactona, ciproterona e finasterida) são empregados como terapia complementar diante de resposta

insatisfatória aos ACo ou inicialmente nos casos mais graves, ou isoladamente quando os ACo estiverem contraindicados.[3,24,34]

Resumo

Hirsutismo é definido como crescimento excessivo de pelo terminal em regiões androgênio-dependentes no corpo da mulher. Não é uma doença, e sim manifestação de hiperandrogenemia ou de aumento da sensibilidade da unidade pilossebácea aos androgênios circulantes. Trata-se de um problema clínico comum que afeta cerca de 10% das mulheres na pré-menopausa. Seu tratamento depende da etiologia, representada pela síndrome dos ovários policísticos (SOP) em pelo menos 70% dos casos. Outros distúrbios funcionais relativamente frequentes são o hirsutismo idiopático, o hiperandrogenismo idiopático e a forma não clássica da deficiência de CYP21A2. Nesses casos, o tratamento inclui modificações no estilo de vida, visando a um adequado controle ponderal, tratamentos cosméticos e farmacoterapia, cuja opção de escolha são os anticoncepcionais orais (ACo). Medicamentos antiandrogênicos são associados nos casos mais graves ou diante de resposta insatisfatória aos ACo. Muito raramente, tumores ovarianos ou adrenais secretores de androgênios são a causa do hirsutismo, o qual, nessa situação, não tem relação com o início da puberdade (como a SOP), tem rápida progressão e, em geral, associa-se a sinais de virilização e/ou marcante elevação dos níveis de testosterona (geralmente > 200 ng/dℓ).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Randall VA. Androgens and hair growth. Dermatol Ther. 2008; 21:314-28.
2. Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management. Curr Pharmac Des. 2016; 22:5603-13.
3. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2012; 18:146-70.
4. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1233-57.
5. Spritzer PM. Etiological diagnosis of hirsutism and implications for the treatment. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31:41-7.
6. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA et al. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1345-50.
7. Paparodis R, Dunaif A. Hirsute woman: challenges in evaluation and management. Endocr Pract. 2011; 17:807-18.
8. Roche A, Sedgwick PM, Harland CC. Laser treatment for female facial hirsutism: are quality-of-life benefits sustainable? Clin Exp Dermatol. 2016; 41:248-52.
9. Ekbäck MP, Lindberg M, Benzein E et al. Health-related quality of life, depression and anxiety correlate with the degree of hirsutism. Dermatology. 2013; 227:278-84.
10. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev. 2000; 21:363-92.
11. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. Curr Biol. 2009; 19:R132-42.
12. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. Semin Cutan Med Surg. 2006; 25:2-10.
13. Jahoda CA, Reynolds AJ. Dermal-epidermal interactions. Adult follicle-derived cell populations and hair growth. Dermatol Clin. 1996; 14:573-83.
14. Tobin DJ, Gunin A, Magerl M et al. Plasticity and cytokinetic dynamics of the hair follicle mesenchyme: implications for hair growth control. J Invest Dermatol.2003; 120:895-904.
15. Olsen EA. Methods of hair removal. J Am Acad Dermatol. 1999; 40:143-55.
16. Alonso LC, Rosenfield RL. Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. Horm Res. 2003; 60:1-13.
17. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. N Engl J Med. 2005; 353:2578-88.
18. Teede HJ, Misso ML, Costello MF et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018; 33:1602-18.
19. Mowszowicz I, Melanitou E, Doukani A et al. Androgen binding capacity and 5 alpha-reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute patients. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 56:1209-13.
20. Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 57:393-7.
21. Oliveira IO, Lhullier C, Brum IS et al. Gene expression of type 2 17 beta hydroxysteroid dehydrogenase in scalp hairs of hirsute women. Steroids. 2003; 68:641-9.
22. Burger HG. Androgen production in women. Fertil Steril. 2002; 77 (Suppl 4):S3-5.
23. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. Clin Endocrinol Metab. 1986; 15:213-28.
24. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. Am Fam Physician. 2012; 85:373-80.

25. Carmina E, Rosato F, Jannì A et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2-6.
26. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:453-62.
27. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004; 19:41-7.
28. Danilowicz K, Albiger N, Vanegas M et al. Androgen-secreting adrenal adenomas. Obstet Gynecol. 2002; 100:1099-102.
29. Das G, Eligar VS, Govindan J et al. Late presentation of hyperandrogenism in pregnancy: clinical features and differential diagnosis. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2013; 2013:130048.
30. Accetta SG, Di Domênico K, Ritter CG et al. Anthropometric and endocrine features in girls with isolated premature pubarche or non-classical congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17: 767-73.
31. Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T et al. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. Curr Pharm Des. 2012; 18:5569-76.
32. Spritzer PM, Motta AB, Sir-Petermann T et al. Novel strategies in the management of polycystico vary syndrome. Minerva Endocrinol. 2015; 40:195-212.
33. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G et al. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:4416-9.
34. Pasquali R, Gambineri A. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2014; 170:R75-90.
35. Brodell LA, Mercurio MG. Hirsutism: diagnosis and management. Gend Med. 2010; 7:79-87.
36. Franks S. The investigation and management of hirsutism. J Fam Plann Reprod Health Care. 2012; 38:182-6.
37. Lapidoth M, Dierickx C, Lanigan S et al. Best practice options for hair removal in patients with unwanted facial hair using combination therapy with laser: guidelines drawn up by an Expert Working Group. Dermatology. 2010; 221:34-42.
38. Hovenic W, DeSpain J. Laser hair reduction and removal. Facial Plast Surg Clin N Am. 2011; 19:326-33.
39. Haedersdal M, Gøtzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 18:CD004684.
40. Loriaux DL. An approach to the patient with hirsutism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:2957-68.
41. Rocca ML, Venturella R, Mocciaro R et al. Polycystic ovary syndrome: chemical pharmacotherapy. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16:1369-93.
42. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:1258-64.
43. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2013; 347:f5298.
44. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S et al. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. ClinEndocrinol (Oxf). 2000; 52:587-94.
45. Kuttenn F, Rigaud C, Wright F et al. J Clin Endocrinol Metab. Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol. 1980; 51:1107-11.
46. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:800-5.
47. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70:642-6.
48. Paradisi R, Venturoli S. Restrospective observation study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with various kinds of hirsutism over a 15-year period. Eur J Endocrinol. 2010; 163:139-47.

95

Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas

Renan Magalhães Montenegro Júnior • Clarisse Mourão Melo Ponte •
Lia Beatriz de Azevedo Souza Karbage • Virginia Oliveira Fernandes • Ana Paula Dias Rangel Montenegro

INTRODUÇÃO

As lipodistrofias são um grupo heterogêneo de distúrbios do tecido adiposo, descritas pela primeira vez há mais de 100 anos, caracterizadas por perda seletiva e de extensão variável dos depósitos de gordura corporal e predisposição para o desenvolvimento de resistência à insulina e suas complicações.[1,2] São classificadas de acordo com a extensão da perda de gordura e com a idade de surgimento das manifestações clínicas e, mais recentemente, a partir de bases moleculares, sendo subdivididas em lipodistrofias herdadas e adquiridas.[3,4]

As lipodistrofias herdadas são condições raras e podem se manifestar ao nascimento, como na lipodistrofia generalizada congênita (LGC) e na síndrome progeroide neonatal (SPN), ou mais tardiamente, como na lipodistrofia parcial familiar (LPF) e na displasia mandibuloacral (DMA). As formas herdadas podem ser autossômicas dominantes ou recessivas ou podem resultar de mutações *de novo* em heterozigose.[5]

Entre as formas adquiridas, a lipodistrofia associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é a mais comum, sendo caracterizada por lipoatrofia dos depósitos de gordura subcutânea e acúmulo de gordura visceral e em outros sítios, como gibosidade e lipomastia. Está relacionada com o tratamento antirretroviral e a infecção viral *per si*, e cursa com diversas alterações metabólicas, tais como resistência à insulina, diabetes melito (DM) e dislipidemia. Por outro lado, as lipodistrofias adquiridas de origem autoimune são condições raras e que cursam com perda progressiva de tecido adiposo corporal com surgimento em idade variável.[3,6]

Com relação à extensão do acometimento, a perda de gordura observada nas lipodistrofias pode ser generalizada, envolvendo praticamente todos os depósitos de gordura corporal; parcial, afetando principalmente as extremidades; ou localizada, afetando áreas limitadas do corpo.[5,6]

A gravidade das complicações está associada à extensão da perda de gordura corporal, sendo as formas generalizadas aquelas de maior comprometimento metabólico.[2] O prognóstico também está relacionado com a extensão do acometimento e a gravidade do quadro. Em geral, indivíduos com as formas mais graves apresentam mortalidade precoce, principalmente por agravamento das complicações metabólicas, insuficiência hepática ou processos infecciosos graves.[3,7,8] Os diversos subtipos de lipodistrofias serão abordados mais detalhadamente nas seções seguintes.

CLASSIFICAÇÃO

Durante muitas décadas, a classificação das lipodistrofias teve como base apenas características clínicas, como a presença de história familiar, idade de início, forma de progressão e padrão de perda de tecido adiposo. Atualmente, com os avanços da biologia molecular, passou-se a conhecer as bases genéticas dessas enfermidades, sendo possível confirmar o diagnóstico e determinar diferentes subtipos de lipodistrofias (Quadro 95.1).

LIPODISTROFIAS HERDADAS

As lipodistrofias de origem genética podem ser herdadas de forma autossômica dominante ou recessiva ou, ainda, podem resultar de mutações *de novo*. As formas mais comuns são a lipodistrofia generalizada congênita e a lipodistrofia parcial familiar, sendo as demais formas de lipodistrofia extremamente raras.

Lipodistrofia generalizada congênita

A LGC, ou síndrome de Berardinelli-Seip, é herdada de forma autossômica recessiva e caracteriza-se pela ausência total ou quase total do tecido adiposo corporal, incluindo a gordura do tecido subcutâneo, das cavidades intra-abdominal e intratorácica, da medula óssea e das glândulas paratireoides.[9] A primeira descrição dessa doença foi feita pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli, em 1954, que relatou o caso de duas crianças brasileiras com lipodistrofia generalizada, dislipidemia, esteatose hepática, aspecto acromegaloide e distúrbio do metabolismo dos carboidratos. Posteriormente, em 1959, o norueguês Seip descreveu três pacientes com as mesmas características clínicas, entre eles, dois irmãos, filhos de pais consanguíneos.[10,11]

Quadro 95.1 Classificação das lipodistrofias.

Lipodistrofias herdadas (genéticas)

- Lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de Berardinelli-Seip)
  - Tipo 1 (mutação no *AGPAT2*)
  - Tipo 2 (mutação no *BSCL2*)
  - Tipo 3 (mutação no *CAV1*)
  - Tipo 4 (mutação no *PTRF*)
- Lipodistrofia parcial familiar
  - Variante Kobberling (tipo 1)
  - Variante Dunningan (tipo 2)
  - Associada a mutações no *PPARG* (tipo 3)
  - Associada a mutações no *PLIN1* (tipo 4)
  - Associada a mutações no *CIDEC* (tipo 5)
  - Associada a mutações no *LIPE* (tipo 6)
  - Associada a mutações no *ADRA2A* (tipo 7)
  - Associada a mutações no *AKT2*
- Lipodistrofia associada à displasia mandibuloacral
  - Lipodistrofia parcial (DMA tipo A)
  - Lipodistrofia generalizada (DMA tipo B)
- Síndrome MDP
- Síndromes autoinflamatórias associadas à lipodistrofia
- Síndrome SHORT
- Síndromes progeroides
  - Síndrome progeroide neonatal (tipo A e B)

- Progéria de Hutchinson-Gilford
- Síndrome progeroide atípica
- Outras síndromes progeroides

Lipodistrofias adquiridas

- Lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)
  - Tipo 1 (variante paniculite)
  - Tipo 2 (variante autoimune)
  - Tipo 3 (variante idiopática)
- Lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons)
- Lipodistrofia relacionada ao HIV
- Lipodistrofia relacionada ao hipercortisolismo (síndrome de Cushing)
- Lipodistrofias localizadas

DMA: displasia mandibuloacral.

A LGC tem prevalência estimada em 1:10.000.000 nascidos vivos, com mais de 500 casos relatados na literatura.[5,12] Afeta igualmente ambos os sexos. Em alguns países, como Brasil, Portugal e Escandinávia, há um maior número de casos, possivelmente pela maior taxa de casamentos consanguíneos. No Brasil, estima-se que haja cerca de 100 casos acompanhados em serviços de referência, a maioria procedente da região Nordeste, porém nem todos os casos foram publicados.[13-15]

Os indivíduos acometidos apresentam as manifestações clínicas da doença ao nascimento ou logo nos primeiros anos de vida. No entanto, alguns casos são diagnosticados mais tardiamente, devido à dificuldade de acesso aos serviços de saúde.[4,16]

A escassez de tecido adiposo subcutâneo confere aos pacientes uma aparência musculosa característica (pseudo-hipertrofia muscular), com proeminência das veias subcutâneas superficiais (flebomegalia). Podem ser observados também outros achados típicos, como fácies acromegálica, aumento de extremidades, acantose *nigricans*, organomegalias (fígado e baço), hérnia umbilical, crescimento linear acelerado, apetite voraz e avanço de idade óssea. As pacientes do sexo feminino podem apresentar hirsutismo, clitoromegalia, pubarca e menarca precoce, irregularidade menstrual e síndrome dos ovários policísticos (SOP). Além desses achados, diversas manifestações cardiovasculares têm sido descritas em pacientes com LGC, incluindo, hipertrofia ventricular esquerda, neuropatia cardiovascular autonômica, prolongamento do intervalo QT, arritmias e doença aterosclerótica coronariana.[17-23]

Uma revisão sistemática que avaliou estudos sobre lipodistrofia publicados até 2016 descreveu as características clínicas de 519 pacientes com LGC com idade < 18 anos ao diagnóstico. A maioria dos pacientes era branca (32%), seguida de asiáticos (24%) e negros (17%). Consanguinidade foi relatada em 61% dos casos. A média de idade do início da perda de peso foi 0,3 ± 1,5 ano (variando de 0 a 12 anos). Perda de gordura em face, pescoço, abdome, tórax e membros superiores e inferiores foi relatada por 89 a 93% dos pacientes. Outras características clínicas foram musculatura (97%) e veias proeminentes (86%), hepatomegalia (84%), abdome protuberante (80%), aparência acromegaloide (76%), idade óssea avançada (76%), hirsutismo (73%) e acantose *nigricans* (71%).[12]

Devido ao déficit de tecido adiposo metabolicamente ativo, há deficiência de leptina e adiponectina e redução da biossíntese de triglicerídeos e fosfolipídios. Ocorre acúmulo anormal de gordura ectópica, incluindo órgãos como o fígado e a musculatura esquelética. Durante a evolução da doença, os pacientes apresentam hipertrigliceridemia e resistência à insulina grave, que predispõem ao desenvolvimento de diversas complicações.[14] Um recente estudo multicêntrico com 81 pacientes com lipodistrofia generalizada acompanhados nos EUA, Turquia e Brasil demonstrou a presença de DM e/ou resistência à insulina em 75,7% dos casos, doença hepática em 88,6%, doença renal em 67,5%, manifestações cardiovasculares em 51,3% e pancreatite aguda em 11,3% dos pacientes.[24] Na revisão sistemática que avaliou pacientes

pediátricos com LGC, DM (sem cetose) foi diagnosticado em 48% dos casos, doença cardiovascular em 46% e pancreatite em 31%.[12]

Todas essas complicações têm impacto na sobrevida dos pacientes com LGC. Na série multicêntrica anteriormente citada, a sobrevida média foi 51,2 ± 3,5 anos.[24] No entanto, outros pesquisadores têm mostrado mortalidade ainda mais precoce. Um estudo que avaliou a mortalidade em 20 pacientes com LGC, acompanhados no Nordeste do Brasil, entre 1997 e 2017, demonstrou que a idade média de morte foi de 27,1 ± 12,4 anos, sendo as causas mais frequentes, infecções (35%) e doença hepática grave (35%).[25] Insuficiência renal, morte súbita/infarto agudo do miocárdio, pancreatite e fibrose pulmonar também foram observadas.[25]No estudo com pacientes pediátricos, a média de idade da mortalidade foi 12,5 anos (variando de 0,4 a 46 anos, *n* = 33), sendo as infecções respiratórias a causa mais comum, seguida por insuficiência cardíaca.[12]

Os genes implicados no surgimento dos quatro subtipos de LGC são: *BSCL1*/*AGPAT2*, *BSCL2/Seipin*, *BSCL3*/*CAV1* (*Caveolin1)* e *BSCL4*/*PTRF* (*polymerase I and transcript release factor*). Cada um desses genes codifica proteínas que desempenham importantes funções na homeostase lipídica, regulando a síntese de triglicerídeos, a formação da gotícula de gordura e a diferenciação do adipócito (Figura 95.1).[6]

Os genes *AGPAT2* e *BSCL2* são responsáveis por 95% de todos os casos de LGC descritos até o momento.[26] Além dos quatro genes anteriormente citados, há descrições de casos de indivíduos com características fenotípicas compatíveis com LGC que apresentam mutações nos genes *PPARG* e *FOS,* caracterizando fenótipos LGC-*like*.[27,28]

■ *LGC tipo 1*

A LGC tipo 1 é a forma mais comum de LGC. É causada por mutações no gene *AGPAT2,* localizado no cromossomo 9q34.3, responsável pela codificação de uma proteína homônima (1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferase-β), que atua na síntese de triglicerídeos no interior do adipócito. A biossíntese de triglicerídeos pelo tecido adiposo envolve reações catalisadas por diversas enzimas, com destaque para as enzimas acilglicerol-3-fosfato aciltranferases (AGPAT).[6] Todas as 11 isoformas conhecidas de AGPAT são codificadas por genes distintos, e cada uma delas tem expressão tecidual e propriedades bioquímicas diferenciadas.[29,30] A AGPAT2 é altamente expressa no tecido adiposo e a redução da atividade enzimática da AGPAT2 nesse tecido causa prejuízo na síntese de triglicerídeos e disfunção do adipócito devido à falta de fosfolipídios.[31] Alguns autores têm descrito ainda um possível papel da AGPAT2 na diferenciação adipocitária.[4]

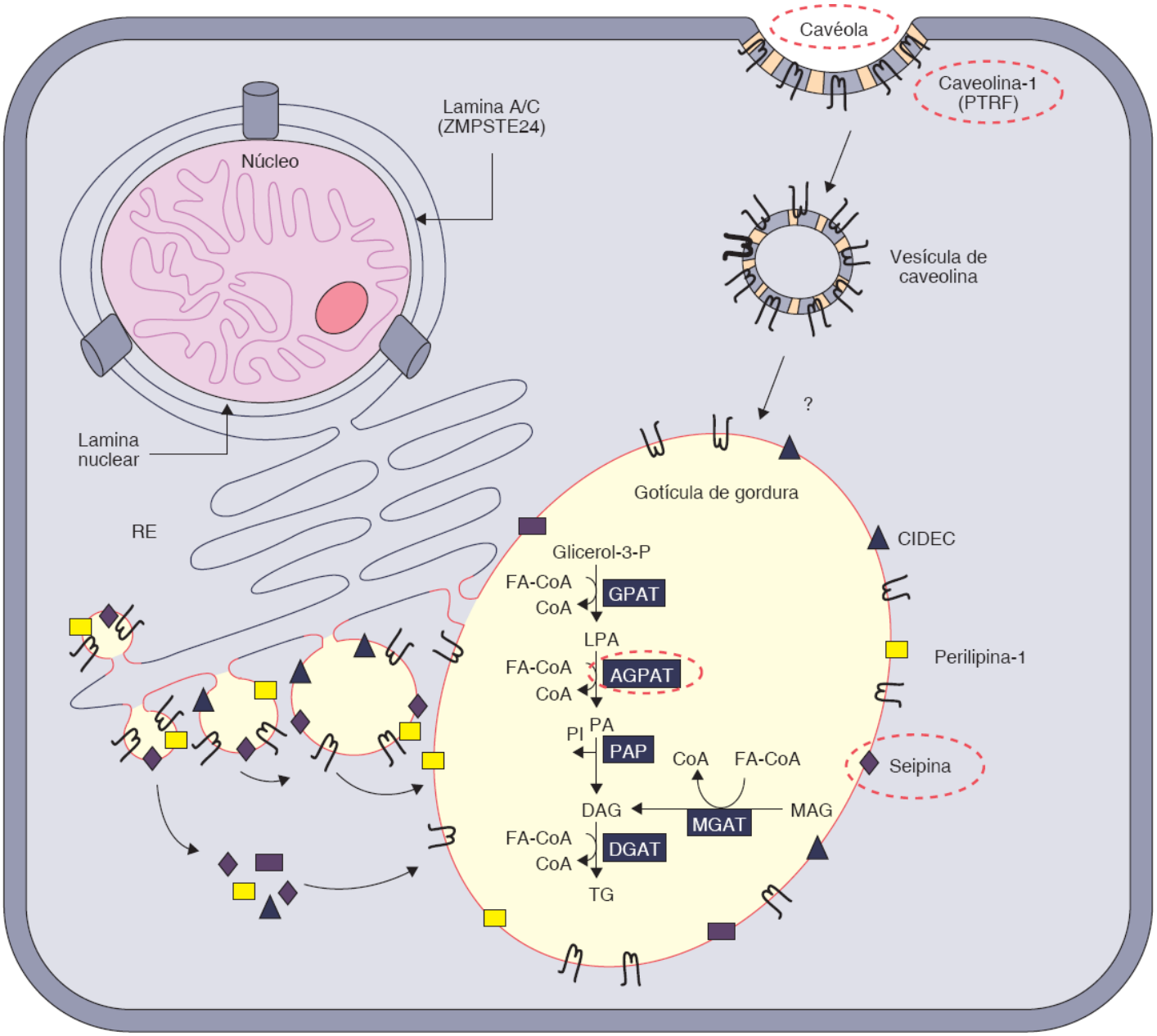


Figura 95.1 Biossíntese de triglicerídeos (TG) e formação da gotícula lipídica no adipócito. As AGPAT catalisam a acilação de ácidos graxos na posição sn-2 do glicerol e convertem o ácido lisofosfatídico em ácido fosfatídico, que, em última instância, será convertido em TG. Estes são armazenados dentro das células nas gotículas lipídicas. Elas são formadas a partir da fusão de vesículas que brotam do retículo endoplasmático no adipócito, contendo muitas proteínas em sua membrana, como as *cell death-inducing DNA fragmentation factor 45-like effector C* (CIDEC), seipina e perilipina-1. A seipina e a CIDEC podem estar envolvidas na fusão das gotículas lipídicas para formar uma gotícula maior, enquanto a perilipina-1 é essencial para o armazenamento lipídico e a lipólise hormônio-mediada. O cavéolo forma-se a partir de endocitose da membrana celular do adipócito, contendo colesterol, glicoesfingolipídios e caveolina-1. As vesículas de caveolina formadas podem fundir-se diretamente com as gotículas lipídicas, levando os ácidos graxos para dentro das gotículas. O gene *PTRF* controla a expressão das caveolinas-1 e 3. RE: retículo endoplasmático; FACoA: acil coenzima A graxa sintetase; LPA: ácido lisofosfatídico; PA: ácido fosfatídico, DAG: diacilglicerol. (Adaptada de Garg, 2011.)[6]

Os pacientes com LGC tipo 1 apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo em região subcutânea, intra-abdominal, intratorácica e medula óssea, porém preservam gordura com função mecânica em palmas das mãos, plantas dos pés, órbitas, regiões periarticulares, períneo, vulva, região pericalicial renal e sob o couro cabeludo. Outra característica peculiar é a presença de lesões líticas em ossos longos. Podem, ainda, apresentar marcantes características acromegaloides, como aumento de mandíbula, mãos e pés.[5] A Figura 95.2 mostra uma paciente com diagnóstico de LGC tipo 1.

■ *LGC tipo 2*

A LGC tipo 2 é a segunda forma mais comum de LGC. É causada por mutações no gene *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q12.3, responsável pela codificação da proteína seipina, que apresenta diferentes ações sobre a homeostase lipídica. A seipina é uma proteína transmembrana localizada no retículo endoplasmático com função de promover a fusão das gotículas de gordura no interior do adipócito, regular a adipogênese e a síntese das gotículas lipídicas, além de possivelmente ter papel sobre a síntese de fosfolipídios e triglicerídeos e de modular a diferenciação adipocitária.[32-34]

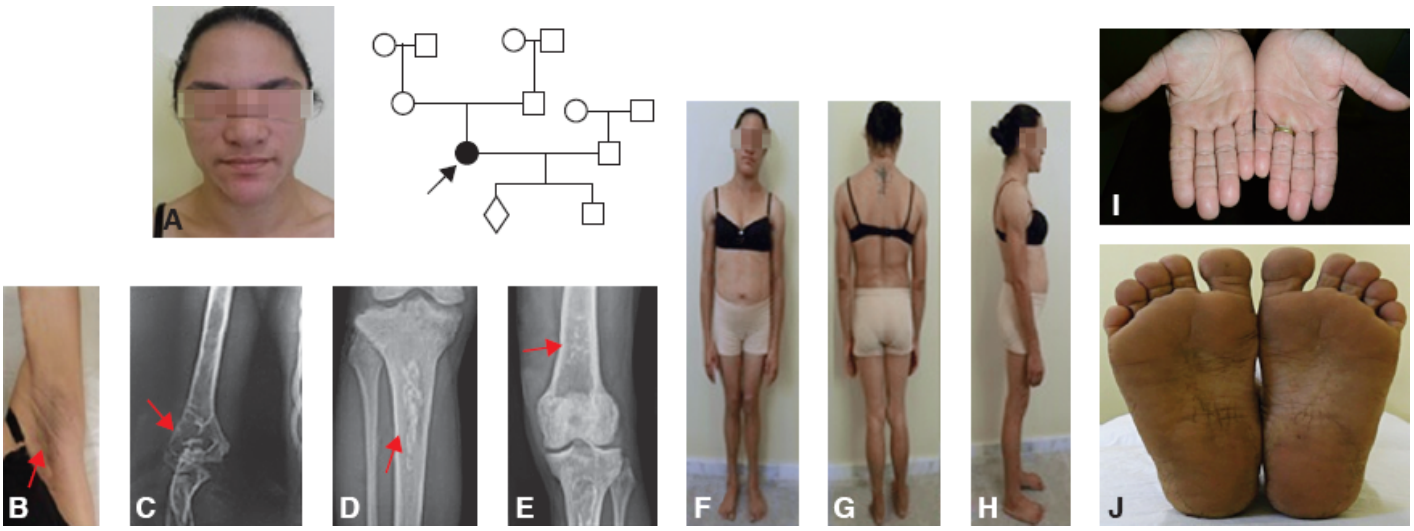


Figura 95.2 Lipodistrofia generalizada congênita tipo 1 em mulher de 25 anos de idade. **A.** Fácies acromegaloide e heredograma. **B.** Acantose *nigricans* em região axilar. **C.** Área de alteração focal da densidade intramedular da região metadiafisária proximal da tíbia direita. **D** e **E.** Áreas de radioluminescência na cavidade medular óssea (fêmur e tíbia). **F** a **H.** Hipertrofia muscular. **I** e **J.** Preservação de gordura em palmas das mãos e plantas dos pés.

Os pacientes com LGC tipo 2 apresentam perda quase total de tecido adiposo corporal, incluindo tecido metabolicamente ativo e gordura com função mecânica.[35] Como características peculiares, esses pacientes podem apresentar retardo mental leve e cardiomiopatia. Um caso de teratozoospermia, três casos de contraturas musculares espásticas e quatro casos de uma síndrome neurodegenerativa fatal de início precoce foram relatados em indivíduos com mutações no gene *BSCL2*.[5,36] A Figura 95.3 mostra uma paciente com diagnóstico de LGC tipo 2.

■ *LGC tipo 3*

A LGC tipo 3 foi descrita em apenas uma paciente até o momento. Trata-se de uma paciente de 20 anos de idade, brasileira, com perda de tecido adiposo metabolicamente ativo, preservação de gordura mecânica e em medula óssea, resistência à insulina, DM desde os 13 anos de idade, hipertrigliceridemia, baixa estatura, megaesôfago funcional e resistência à vitamina D. Essa paciente apresentava uma mutação no gene *CAV1*, localizado no cromossomo 7q31.2, responsável pela codificação da proteína caveolina-1.[37]

Essa proteína é o principal constituinte das cavéolas, que são microvesículas formadas a partir da invaginação da membrana celular, expressas em elevada quantidade nos adipócitos, células endoteliais e fibroblastos. Nos adipócitos, as cavéolas são responsáveis pelo transporte e armazenamento de ácidos graxos e colesterol a partir da membrana celular. Além disso, mantém a integridade e a função das gotículas lipídicas, regulando o tamanho e a composição das membranas fosfolipoproteicas das vesículas de gordura. A deficiência de caveolina-1 afeta a diferenciação do adipócito, o transporte de lipídios na cavéola e promove a interrupção da formação da gotícula lipídica.[38-40]

■ *LGC tipo 4*

A LGC tipo 4 é causada por mutações no gene *PTRF*, localizado no cromossomo 17q21.2, responsável pela codificação de uma proteína homônima, *polymerase I and transcript release factor* (ou cavina-1), que está envolvida na biogênese e estabilização da cavéola, regulando a expressão da caveolina-1.[41] A cavina-1 também pode desempenhar algum papel na diferenciação do adipócito e na expansibilidade do tecido adiposo.[42,43]

Há aproximadamente 20 casos descritos.[4] Os pacientes com LGC tipo 4 apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo com preservação de gordura com função mecânica e em medula óssea. A lipodistrofia pode não estar presente ao nascimento, surgindo progressivamente ao longo da primeira infância. Miopatia congênita, com aumento dos níveis de creatinoquinase, deformidades esqueléticas, osteopenia, instabilidade atlantoaxial, estenose pilórica,

arritmias cardíacas graves, prolongamento do intervalo QT e morte súbita têm sido relatados.[5] Recentemente, um caso de LGC tipo 4 com a variante genética E211X CAVIN1 foi descrito. Essa paciente apresentava DM, deficiência de vitamina D, hipocalcemia, catarata bilateral e hiperuricemia.[44]

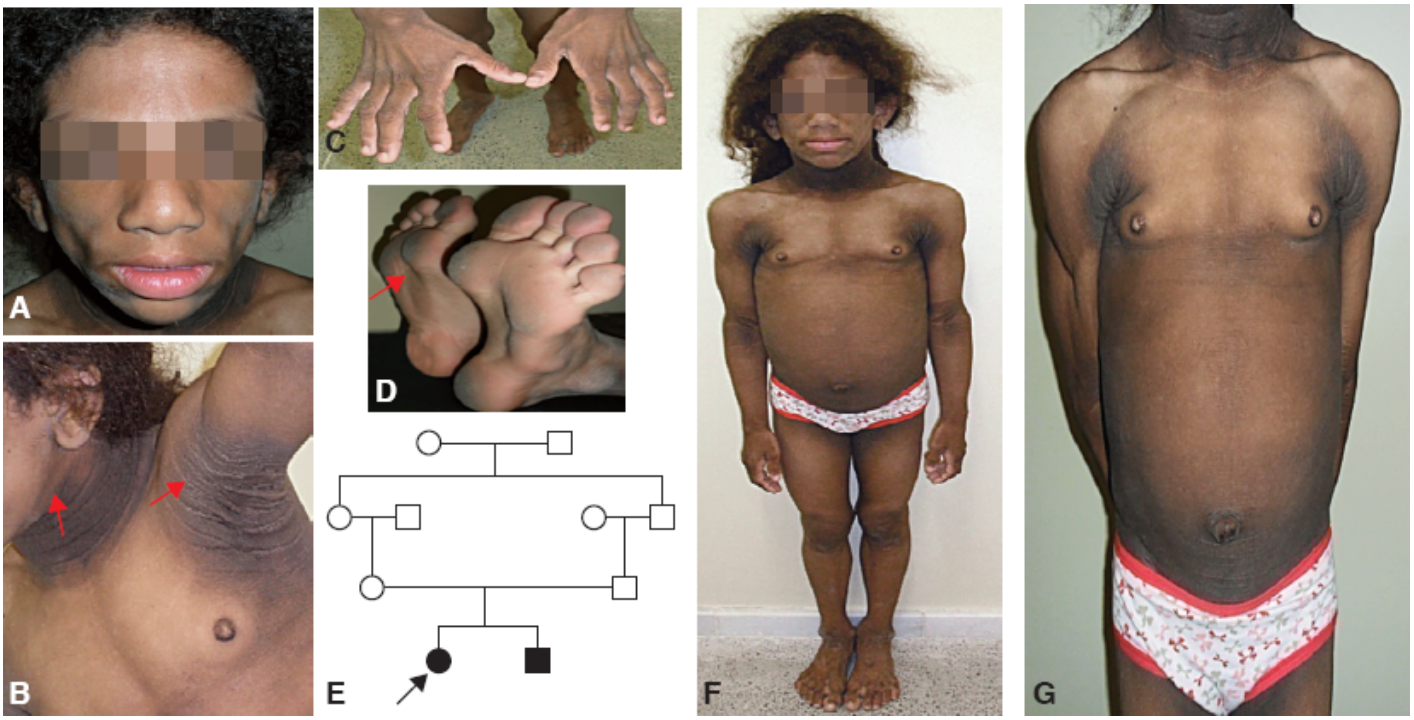


Figura 95.3 Lipodistrofia generalizada congênita tipo 2 em menina de 6 anos de idade. **A.** Fácies acromegaloide, lipoatrofia facial. **B.** Acantose *nigricans* em regiões cervical e axilar. **C** e **D.** Perda de gordura mecânica. **E.** Heredograma. **F** e **G.** Hipertrofia muscular, acantose *nigricans* em região axilar, telarca.

Lipodistrofia parcial familiar

A LPF é uma forma de lipodistrofia herdada caracterizada por perda de tecido adiposo em membros e tronco, com acúmulo progressivo de gordura em região cervical, facial e intra-abdominal (Figura 95.4). Manifesta-se durante a infância, ou, mais classicamente, durante ou após a puberdade. Foi descrita primeiramente por Dunnigan em 1974[45] e Kobberling em 1975.[46]Cursa com hipertrofia muscular em membros, flebomegalia, hipertensão arterial, dislipidemia, esteatose hepática, resistência à insulina em graus variados e DM na vida adulta. Um quarto das mulheres apresenta SOP. Alguns pacientes podem apresentar miopatia, cardiomiopatia e distúrbios de condução elétrica, sugerindo uma "síndrome distrófica multissistêmica".[3,6,45,46]

A fisiopatogenia da LPF envolve a limitada capacidade do tecido adiposo para estocar lipídios levando a lipotoxicidade, inflamação subclínica crônica, secreção alterada de adipocitocinas e acúmulo ectópico de gordura.[47]

Avanços no diagnóstico molecular têm levado à descoberta de diversos genes envolvidos na regulação do tecido adiposo e no desenvolvimento da LPF. Atualmente, são descritos vários subtipos de LPF com base genética conhecida; no entanto, há pacientes com fenótipo de LPF que não apresentam mutação em nenhum dos genes descritos, levando a crer que há outros *loci* gênicos a serem identificados.[6]

■ *LPF tipo 1*

A LPF tipo 1 (variante Kobberling) tem poucos casos descritos na literatura. A idade de início da lipodistrofia, a base genética e o modo de herança não são claros. Os indivíduos acometidos têm perda de tecido adiposo limitada às extremidades (lipoatrofia distal), com quantidade normal de gordura na região da face, associada ou não a acúmulo na área do tronco, resistência à insulina e esteato-hepatite não alcoólica.[48,49]

■ *LPF tipo 2*

A LPF tipo 2 (variante Dunnigan) é a forma mais comum e mais estudada de LPF, com cerca de 500 casos descritos. Tem herança autossômica dominante. Caracteriza-se por lipoatrofia truncal e distal, aparência cushingoide, poupando a gordura da face e do pescoço, distrofia muscular e cardiomiopatia dilatada.[47] Ocorre por mutações no gene *LMNA*, no cromossomo 1q21-22, que codifica as laminas A e C, componentes da lamina nuclear, localizada entre a membrana nuclear interna e a

cromatina. É provável que as mutações afetem a função nuclear e resultem na morte celular prematura dos adipócitos causando lipodistrofia. A maior parte dos casos (75%) deve-se a mutações no códon 482, com a substituição de arginina por glutamina, leucina ou triptofano. Raros casos de mutações no éxon 1 apresentam cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva prematura, além de arritmias cardíacas, podendo necessitar de transplante cardíaco.[3,6,49]

■ *LPF tipo 3*

A LPF tipo 3 é a segunda forma mais comum de LPF e tem herança autossômica dominante. Existem aproximadamente 60 casos descritos na literatura. É causada por mutações no gene *PPARγ*, localizado no cromossomo 3 p25.2, que codifica o PPARg (*peroxisome proliferator-activated receptor* γ), um fator de transcrição nuclear altamente expresso no tecido adiposo, que atua como uma peça-chave na diferenciação dos adipócitos. Mutações no *PPARG* resultam em defeito na diferenciação adipocitária e podem cursar com lipodistrofia. Os pacientes apresentam lipoatrofia distal, com perda de gordura gluteofemoral e podem apresentar adiposidade visceral.[15,47,49-51]

■ *LPF tipo 4*

A LPF tipo 4 se origina de mutações em heterozigose no gene *PLIN1*, identificado no cromossomo 15q26.1, que codifica a perilipina 1, a proteína de revestimento mais abundante das gotículas lipídicas dos adipócitos. Ela é essencial para formação e maturação das gotículas, armazenamento de triglicerídeos e liberação de ácidos graxos livres. A proteína defeituosa produz coativação constitutiva da lipase de triglicerídeos do tecido adiposo e aumento da lipólise basal, resultando em adipócitos de tamanho reduzido e fibrose do tecido adiposo, com aumento da infiltração de macrófagos. Há nove casos descritos em quatro famílias distintas. Os pacientes apresentam hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e esteatose hepática, além de lipodistrofia mais marcante nos membros inferiores e depósitos gluteofemorais (nádegas).[6,40,52,53]

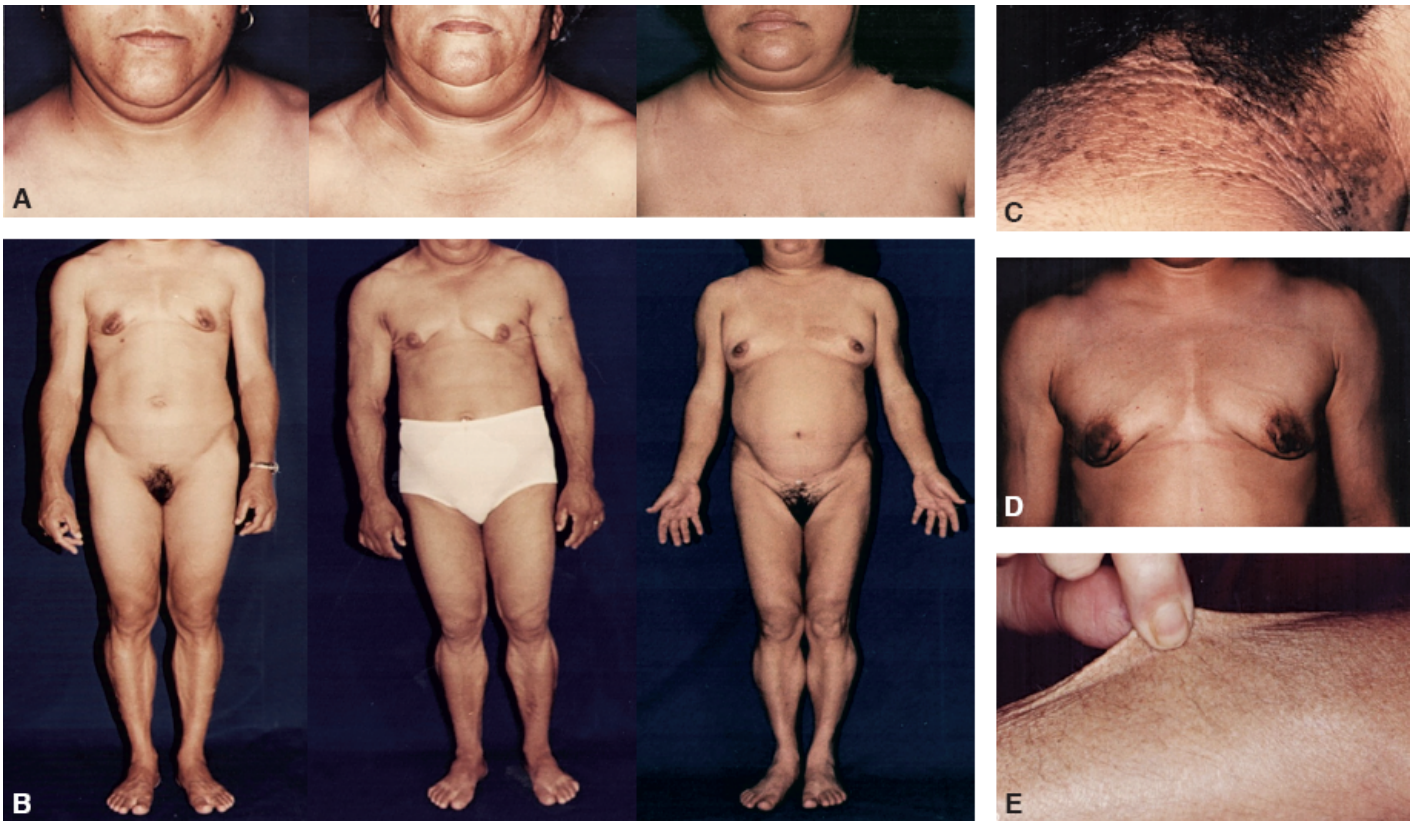


Figura 95.4 Lipodistrofia parcial familiar. Acúmulo de gordura em região facial, cervical (duplo queixo) e intra-abdominal (**A** e **B**), acantose *nigricans* (**C**) e perda de tecido adiposo em membros e tronco (**D** e **E**).

■ *LPF tipo 5*

Trata-se de uma doença causada por mutação em homozigose no gene *CIDEC* (*cell death-inducing DNA fragmentation factor a-like effector c*), no cromossomo 3 p25.3. Esse gene é altamente expresso em adipócitos durante sua diferenciação, e a sua proteína é importante na fusão das pequenas gotículas lipídicas para formação de uma gotícula maior.[6,49,50] A LPF

tipo 5 foi descrita em uma paciente de 14 anos com lipodistrofia parcial, esteatose hepática, resistência à insulina, dislipidemia e DM com predisposição à cetose.[54]

■ *LPF tipo 6*

A LPF tipo 6 é uma doença causada por mutação em homozigose no gene da lipase hormônio sensível (*LIPE*), no cromossomo 13q13.2, expresso em adipócitos e tecidos esteroidogênicos. A presença da mutação em homozigose resulta em ausência da enzima lipase hormônio-sensível no tecido adiposo, adipócitos pequenos, comprometimento da lipólise, resistência à insulina e inflamação. Foi descrita em duas famílias não correlacionadas com lipodistrofia parcial de início tardio. Os pacientes apresentam perda de gordura em membros inferiores e acúmulo em região abdominal, dislipidemia, esteatose hepática e DM.[55]

■ *LPF tipo 7*

A LPF tipo 7 é causada por mutação em heterozigose no gene *ADRA2A* (*adrenoreceptor alfaA2*), no cromossomo 10q25.2, que codifica uma proteína que participa da regulação da liberação de norepinefrina. Em condições normais, a ativação dessa proteína inibe a produção de cAMP e reduz a lipólise nos adipócitos. A mutação leva à perda de função da proteína, resultando em lipólise excessiva nos depósitos de gordura. Foi descrita em dois pacientes de 13 e 15 anos de idade, pertencentes a uma família afro-americana, que apresentava perda de tecido adiposo em extremidades e acúmulo em face e pescoço, além de complicações metabólicas.[56]

■ *LPF associada a mutações no gene AKT2*

Essa forma de LPF tem herança autossômica dominante e está associada a mutações no gene *AKT2,* no cromossomo 19q13.2. Esse gene codifica a proteína AKT2, também conhecida como proteinoquinase B, e é predominantemente expresso em tecidos sensíveis à insulina. A perda de tecido adiposo pode ser decorrente da perda de diferenciação dos adipócitos ou disfunção da sinalização pós-receptor de insulina. Foram relatados quatro indivíduos da mesma família com resistência à insulina e DM, que apresentaram mutação *missense* heterozigótica no *AKT2*.[57]

Outras síndromes genéticas extremamente raras

■ *Lipodistrofia associada à displasia mandibuloacral*

A DMA é uma síndrome rara, autossômica recessiva, caracterizada por hipoplasia de mandíbula e clavículas, acro-osteólise de falanges distais, atraso no fechamento das suturas cranianas, baixa estatura e alterações faciais típicas. Os pacientes também apresentam "características progeroides", como fácies de passarinho, voz aguda, atrofia da pele, alopecia e displasia ungueal, além de lipodistrofia e resistência à insulina com suas complicações (DM e dislipidemia). A perda de gordura nesses pacientes pode ser parcial, acometendo as extremidades (tipo A), ou generalizada, envolvendo a face, o tronco e os membros (tipo B).[6,49,58]

A DMA tipo A é a forma mais frequentemente encontrada. É causada por mutações no gene *LMNA* (o mesmo gene envolvido na LPF variante Dunnigan), afetando os éxons 8 a 10. Os sujeitos acometidos podem apresentar manifestações progeroides graves e mortalidade prematura.[6,58]

A DMA tipo B ocorre por mutações no gene *ZMPSTE24*, no cromossomo 1 p34.2, que codifica a zinco-metaloproteinase envolvida na proteólise pós-translacional da prelamina A. Sugere-se que o acúmulo de prelamina A e/ou a falta de lamina A madura nas células seja o mecanismo subjacente. Os pacientes descritos são, em sua maioria, crianças e apresentam prematuridade, defeitos esqueléticos precoces, incluindo acro-osteólise, aparência progeroide e nódulos subcutâneos calcificados sobre as falanges, sem relato de DM entre eles.[58]

Assim como na LPF, há pacientes com fenótipo de DMA que não apresentam mutações nos genes já descritos, indicando a possibilidade de novos *loci* envolvidos.

■ *Síndrome MDP*

A síndrome MDP (*mandibular hypoplasia, deafness and progeroid features*) caracteriza-se por displasia mandibular, perda auditiva neurossensorial e aspecto progeroide, além de lipodistrofia. Ao contrário da DMA, esse distúrbio não cursa com hipoplasia clavicular e acro-osteólise. Os homens apresentam criptorquidia e hipogonadismo, e pode ser observada ausência de desenvolvimento mamário em mulheres (um caso descrito). Dois entre os sete pacientes descritos apresentavam DM. Deve-se à mutação autossômica dominante no gene *POLD1*, no cromossomo 19q13.3, que codifica a

enzima DNA-polimerase expressa em vários tecidos, responsável pela replicação do DNA. Outras mutações nesse mesmo gene foram associadas a alguns tipos de câncer.[50,59]

■ *Síndromes autoinflamatórias associadas à lipodistrofia*

Estas síndromes apresentam herança autossômica recessiva e são causadas por mutações no gene *PSMB8*, localizado no cromossomo 6 p21.3, que codifica a subunidade β5i do imunoproteossomo, que é responsável pela proteólise de antígenos apresentados por moléculas de classe I do complexo de histocompatibilidade (MHC).[5,6,60]

Ainda na infância, os pacientes cursam com aparecimento de febre recorrente, rigidez articular e contraturas graves das mãos e dos pés, além de lesões cutâneas eritematosas com posterior desenvolvimento de lipodistrofia.[6,60] A síndrome JMP (*joint contractures, muscularatrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy*) foi descrita em famílias com lipodistrofia progressiva, fraqueza muscular e hepatoesplenomegalia em crianças.[6,60] A síndrome CANDLE (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*) foi descrita em indivíduos com febre recorrente e placas violáceas anulares durante a infância que evoluem com perda de gordura subcutânea em face e membros superiores.[6,61]

Síndrome SHORT

A síndrome SHORT foi descrita em aproximadamente 40 indivíduos de 31 famílias, e tem transmissão autossômica tanto dominante quanto recessiva. Variações patogênicas no gene *PIK3R1,* no cromossomo 5q13.1, foram associadas a essa síndrome. Caracteriza-se por baixa estatura, hiperextensibilidade articular, depressão ocular, anomalia de Reiger e atraso do desenvolvimento dentário. A anomalia de Reiger consiste em alterações oculares (hipoplasia da íris, anel de Schwalbe, sinéquia iridocorneal, micro ou megalocórnea) e dentárias (hipodontia, microdontia, defeitos no esmalte e dentes atípicos). Outras características clínicas incluem retardo do crescimento intrauterino, distúrbios de crescimento, atraso na fala, microcefalia, clinodactilia bilateral e perda auditiva neurossensorial. A lipodistrofia associada à síndrome SHORT tem apresentação heterogênea, podendo acometer face, membros superiores e tronco, ou, ainda, face, glúteos e cotovelos. DM surge entre a terceira e a quarta décadas de vida.[6,9,62]

■ *Síndromes progeroides*

Síndrome progeroide neonatal

A SPN é herdada em caráter autossômico recessivo e tem prognóstico reservado, com mortalidade de 50% até os 6 anos de idade.[63,64] Os indivíduos apresentam face triangular com crânio aparentemente aumentado (aparência progeroide), fontanela anterior alargada, veias proeminentes no couro cabeludo, cabelos escassos ou alopecia e lipodistrofia generalizada, poupando as regiões sacral e glútea.[63,64] Mais recentemente, tem sido sugerida uma classificação dessa condição em SPN tipo A e tipo B. A SPN tipo A decorre de mutações no gene da fibrilina 1 (*FBN1*), no cromossomo 15q21.1. Foi descrita em três pacientes com síndrome progeroide associada a características marfanoides.[65-67] A SPN tipo B foi descrita em dois pacientes com mutações no gene *CAV1*, que apresentavam perda de gordura generalizada desde o nascimento, pele marmorada e características progeroides.[68]

Progéria de Hutchinson-Gilford

A progéria de Hutchinson-Gilford é uma síndrome autossômica dominante extremamente rara relacionada com mutações no gene *LMNA*, que codifica proteínas da lamina nuclear, resultando na produção de uma proteína atípica (progerina) que induz vários defeitos celulares, culminando com o envelhecimento precoce. As crianças nascem com aparência normal, diferentemente da progéria neonatal, mas desenvolvem características progeroides já no primeiro ano de vida, evoluindo com comorbidades cardiovasculares importantes, levando ao óbito por volta dos 20 anos de idade.[5,6,9]

Síndrome progeroide atípica

Casos de síndrome progeroide atípica têm sido associados a mutações *missense* no gene *LMNA.*[69,70] Os pacientes apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas, incluindo características progeroides, baixa estatura, alopecia parcial, voz aguda, atrofia da pele nas mãos e pés, lipodistrofia parcial e generalizada com complicações metabólicas, e anomalias esqueléticas como hipoplasia mandibular.[70]

Outras formas de síndrome progeroide

Outra síndrome genética associada com lipodistrofia é a síndrome de Keppen-Lubinsky, causada por mutações no gene *KCNJ6*, no cromossomo 21q22.13, levando a um defeito no canal de potássio das membranas celulares. A alteração do potencial de membrana prejudica a diferenciação de adipócitos no início da embriogênese, causando lipodistrofia generalizada. Outras características são atraso grave do desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental, microcefalia, olhos grandes e salientes, ponte estreita nasal, lábio superior em tenda, palato ogival, pele fina e aderente e aspecto envelhecido.[6,71]

LIPODISTROFIAS ADQUIRIDAS

São chamadas de adquiridas as lipodistrofias que surgem no decorrer na vida (não congênitas), sem evidência de hereditariedade e que não apresentam mutações nos genes atualmente associados à lipodistrofia. Elas podem ser parciais, generalizadas ou localizadas. Podem ser causadas por medicamentos, doenças agudas, distúrbios autoimunes e outros mecanismos ainda desconhecidos, não apresentando uma base genética direta. As características clínicas e as alterações metabólicas são semelhantes às descritas nas formas herdadas (genéticas).[6,49]

Lipodistrofia generalizada adquirida

Também conhecida como síndrome de Lawrence, a lipodistrofia generalizada adquirida apresenta-se com perda de gordura iniciada na infância, de extensão variável, associada à esteatose hepática, que pode evoluir para fibrose, além de DM e hipertrigliceridemia de difícil controle. A maioria tem lipodistrofia generalizada, mas, em alguns casos, há preservação da gordura intra-abdominal, retro-orbitária e da medula óssea.[4,6]

Em cerca de um quarto dos indivíduos, o quadro é precedido de paniculite, sob a forma de nódulos subcutâneos inflamatórios, que resultam em lipodistrofia localizada, podendo progredir para perda generalizada de gordura. Nesse subtipo de lipodistrofia, a perda de gordura e as complicações metabólicas são habitualmente menos intensas que nos demais.[6,49]

Cerca de 25% dos casos associam-se a doenças autoimunes, como dermatomiosite juvenil, sugerindo a possibilidade de destruição imunomediada dos adipócitos. Existem casos de pacientes apresentando lipodistrofia generalizada adquirida e hepatite crônica com características autoimunes e baixos níveis séricos de C4, sugerindo o envolvimento da via clássica do complemento na patogênese da perda de gordura. Em alguns casos, há presença de autoanticorpos (Ac) na ausência de manifestações clínicas de doenças autoimunes, como fator antinuclear, Ac antimúsculo liso, Ac antimitocondrial e Ac antimembrana basal glomerular, entre outros, além de já ter sido descrita a presença de anticorpos antimembrana adipocitária. Nos casos idiopáticos, os mecanismos envolvidos são desconhecidos.[6,49]

Lipodistrofia parcial adquirida

A forma mais conhecida de lipodistrofia parcial adquirida é a síndrome de Barraquer-Simons (Figura 95.5). Nessa síndrome, os indivíduos iniciam a perda de gordura corporal, na maioria das vezes, antes dos 15 anos de idade, com progressão simétrica, gradual e cefalocaudal, poupando a gordura subcutânea abdominal e de membros inferiores, resultando em acúmulo de tecido adiposo subcutâneo na parte inferior do corpo (perda de gordura oposta à LPF tipo Dunnigan).[49,72]

Predomina em mulheres e, em geral, não cursa com complicações metabólicas, porém um subgrupo desses pacientes pode desenvolver DM e esteato-hepatite,[72] glomerulonefrite membranoproliferativa e drusas (acúmulo de material extracelular amarelo ou branco nos olhos). Nos pacientes com doença renal, a perda de gordura se inicia mais precocemente.[4,49,50]

Existem evidências que indicam possível etiologia autoimune na destruição dos adipócitos, pois a maior parte dos pacientes apresenta níveis séricos reduzidos de complemento (C3) e presença do fator nefrítico C3, um autoanticorpo que bloqueia a degradação da enzima C3 convertase. Um grupo de pesquisadores identificou alterações heterozigotas no gene *LMNB2*, que codifica a lamina B2, porém esses achados ainda não foram confirmados como fator etiológico da LBS.[49,50]

Figura 95.5 Lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons). Perda progressiva de gordura corporal com progressão simétrica, gradual e cefalocaudal em região facial, cervical, mamária e torácica superior, poupando a gordura subcutânea abdominal e de membros inferiores, resultando em acúmulo de tecido adiposo subcutâneo na parte inferior do corpo.

Lipodistrofia relacionada com o HIV

A lipodistrofia associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é a forma de lipodistrofia mais prevalente, afetando até 50% dos indivíduos soropositivos, com igual proporção entre homens e mulheres.[49,73] A perda de gordura é gradual e envolve a face, os membros superiores e inferiores e as nádegas. Pode ocorrer acúmulo de gordura em região cervical, dorsal e abdominal, resultando na presença de "queixo duplo", gibosidade e aumento da circunferência abdominal. Estudos demonstram que a distribuição adiposa truncal pode variar de atrofia a hipertrofia, sugerindo que a lipodistrofia periférica nem sempre está associada à lipo-hipertrofia central. Os níveis séricos de leptina tendem a ser normais ou elevados, com redução de adiponectina. Os mecanismos subjacentes envolvem algumas classes de antirretrovirais e a própria infecção pelo HIV.[6,49]

Os inibidores de protease de primeira geração (*nelfinavir* e *indinavir*) causam lipodistrofia por inibir a diferenciação dos adipócitos, induzir a resistência à insulina e aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos infiltrados no tecido adiposo. Alguns inibidores de protease de segunda geração (*ritonavir* e *lopinavir*) também exercem efeitos deletérios no tecido adiposo, através da indução de estresse oxidativo e da modificação da

secreção de adipocinas, enquanto outros (*atazanavir* e *amprenavir*), quando utilizados isoladamente, são desprovidos de efeitos deletérios sobre os adipócitos. Os inibidores de protease também induzem hipertrofia da gordura visceral e distúrbios no metabolismo dos lipídios (com aumento da produção hepática de lipoproteína de muito baixa densidade [VLDL]) e dos carboidratos.[4,49,73]

Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios (ITRN), em particular as moléculas de primeira geração (*estavudina* e *zidovudina*), que são análogos da timidina, também estão associados ao surgimento de lipodistrofia, especialmente de lipoatrofia subcutânea. Tais fármacos promovem disfunção mitocondrial, modificando significativamente a função dos adipócitos *in vitro* e aumentando o estresse oxidativo, resultando na diminuição da secreção de adiponectina e no aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para o envelhecimento celular prematuro e apoptose de adipócitos. Pode haver efeito danoso sinérgico na presença de inibidores de protease. Os ITRN de segunda geração (*tenofovir*) não causam esses efeitos.[73,74]

Com a substituição da terapia antirretroviral por fármacos menos associados à lipodistrofia, ocorre redução do processo inflamatório no tecido adiposo, porém os impactos negativos sobre a função adipocitária persistem e não há reversão da lipodistrofia.[6,49,74]

A própria infecção pelo HIV também pode contribuir para a lipodistrofia. A infecção viral crônica dos adipócitos e dos macrófagos presentes no tecido adiposo (considerados reservatórios de replicação viral) promove liberação de proteínas virais, alterando o fenótipo adipocitário. Além disso, quando infectados pelo HIV, os macrófagos mudam seu fenótipo de um padrão anti-inflamatório (M2) para um pró- inflamatório (M1), com a secreção de citocinas pró-inflamatórias, resultando na alteração da produção de adipocinas e indução de resistência à insulina.[49,74]

Atualmente, em virtude do início cada vez mais precoce da terapia antirretroviral, levando a uma redução efetiva da replicação viral sistêmica, e a utilização de novas substâncias com menor toxicidade metabólica, a ocorrência do fenótipo lipodistrófico nos pacientes infectados pelo HIV vem diminuindo. Além disso, os pacientes afetados podem dispor de procedimentos estéticos para reduzir o impacto negativo da lipodistrofia sobre a autoimagem.[4,49,74]

Lipodistrofia relacionada com o hipercortisolismo

O hipercortisolismo ou síndrome de Cushing, independentemente de sua etiologia (endógeno ou exógeno), cursa com acúmulo centrípeto da gordura corporal, levando a predomínio de gordura na parte superior do tronco, região cervical e face, manifestando-se como face “em lua cheia”, “giba de búfalo” e aumento da circunferência abdominal (por aumento da adiposidade visceral). A enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase, que faz a conversão da cortisona (inativa) em cortisol (ativo), tem papel crucial na determinação das concentrações intracelulares de glicocorticoides. Essa enzima está presente no tecido adiposo, sendo sugerido que possa servir como um amplificador tecido-específico da ação dos glicocorticoides. Foi demonstrado que a gordura subcutânea pode secretar cortisol, inibindo a proliferação de adipócitos e promovendo aumento do seu tamanho.[4,6,49]

Lipodistrofias localizadas

Apresentam-se como perda focal de gordura subcutânea (lipoatrofia) em uma região do corpo, resultando em pequenas depressões cutâneas com a pele sobrejacente normal. Pode ainda acontecer acúmulo focal de gordura (lipo-hipertrofia), com nodulação cutânea no local afetado, com ou sem sinais flogísticos. A etiologia é diversa, incluindo paniculite, injeção subcutânea de alguns fármacos, pressão repetitiva em um mesmo local, entre outros. Pode acometer grandes áreas contíguas ou sítios anatomicamente distintos em qualquer região do corpo. Suas repercussões são principalmente cosméticas, sem associação com as complicações metabólicas frequentemente observadas nas formas generalizadas e parciais.[3,6]

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

As consequências do aumento dos depósitos de gordura são marcadamente dependentes de sua localização. O acúmulo de gordura na parte inferior do corpo parece promover um fenótipo de proteção do ponto de vista metabólico. Por outro lado, o acúmulo de gordura na parte superior do corpo é deletério.[75,76]

Sob condições fisiológicas, a maior parte da gordura abdominal é representada por gordura subcutânea e apenas uma pequena parte é representada por gordura visceral intra-abdominal. No entanto, o excesso de gordura abdominal, tanto subcutânea quanto, principalmente, visceral é fortemente associado a alterações metabólicas e resistência à insulina. Tais alterações resultam do aumento da liberação dos ácidos graxos livres (AGL) a partir de adipócitos insulinorresistentes,

mas também da modificação na produção de adipocinas, com diminuição de adiponectina e aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1β, TNF-β) e quimiocinas, em parte por adipócitos, mas principalmente pelos macrófagos presentes no tecido adiposo.[49,75-77]

Em contrapartida, assim como o excesso de adiposidade, os distúrbios que cursam com redução da gordura corporal (lipodistrofias) também trazem graves consequências metabólicas, tais como resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão arterial e um estado pró-trombótico e pró-inflamatório, elevando, assim, a morbimortalidade dos pacientes acometidos por essas condições.[4,6,49]

A insulina regula a homeostase da glicose a partir de sua ação em vários sítios: reduz a produção hepática de glicose (diminui a gliconeogênese e glicogenólise), aumenta a captação periférica de glicose (principalmente nos tecidos muscular e adiposo), estimula a lipogênese nos adipócitos, reduz a lipólise, aumenta a síntese e inibe a degradação proteica, além de alterar a quantidade de ácidos graxos livres (AGL) liberados pela gordura visceral.[76-78]

Nas síndromes lipodistróficas, há uma limitação no depósito usual de triglicerídeos no tecido adiposo, resultando na deposição aberrante e excessiva de triglicerídeos no fígado (esteatose hepática) e no músculo esquelético (gordura intramiocelular), o que induz resistência hepática e periférica à insulina e hiperinsulinemia. Ademais, a deposição de ácidos graxos em locais não habituais, como nas ilhotas de Langherans, poderia torná-las resistentes aos efeitos da insulina sobre a captação da glicose.[1,4,77,78]

A grave resistência à insulina existente desde o nascimento nos pacientes com LGC pode ser inicialmente compensada pela hiperinsulinemia, mantendo-se um estado euglicêmico por um tempo variável, na maioria das vezes até a puberdade. Entretanto, o acúmulo gradual de amiloide nas ilhotas pancreáticas, a atrofia das células beta e o agravamento da resistência à insulina, observado no período puberal, podem levar à hiperglicemia franca e ao desenvolvimento de DM.[4,79-81]

A instalação do DM no cenário da lipodistrofia configura o DM lipoatrófico ou DM tipo 3B ou secundário a defeitos genéticos na ação da insulina, sendo a resistência à insulina a principal característica dessa forma de DM.[79,80] Clinicamente, os diabéticos manifestam hiperglicemia de difícil controle, apesar de apresentaram níveis séricos de insulina muito elevados, que não raramente se encontram 5 a 10 vezes acima dos valores normais. Esta forma de DM exige o uso de fármacos orais sensibilizadores da ação da insulina, além da administração de altas doses de insulina diariamente, embora não haja dados que definam claramente benefícios desses fármacos nessa condição. Como seu controle é extremamente difícil, suas complicações ocorrem em maior frequência e com menor tempo de doença.[1,80]

Devido ao prejuízo na síntese e no metabolismo de lipídios e carboidratos, é comum a ocorrência de dislipidemia, predominando redução de HDL-colesterol e hipertrigliceridemia grave, que, além de piorar a morbidade cardiovascular, pode causar pancreatite de repetição.[6,49,81]

Nas formas mais graves de lipodistrofia, além da resistência à insulina, devido ao déficit de gordura corporal, em especial de tecido adiposo subcutâneo, há redução dos níveis séricos das adipocinas (leptina e adiponectina).[4,6,81-83] O déficit de adiponectina agrava a resistência hepática à insulina, aumenta o débito hepático de glicose, reduz a utilização periférica da glicose e a oxidação dos ácidos graxos.[82,83]

Pacientes com formas generalizadas de lipodistrofia apresentam redução importante dos níveis de leptina.[4,6] A hipoleptinemia sinaliza um possível "déficit de reserva energética" para o SNC e induz a exacerbação do apetite. Como não há local adequado para estoque de gorduras, o excesso de calorias ingerido deposita-se como gordura ectópica, perpetuando o ciclo de distúrbios metabólicos.[6,84,85] Além disso, a deficiência de leptina por si só contribui para a desregulação do metabolismo da glicose e da atividade das células beta pancreáticas e para o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos e células musculares esqueléticas.[4,6,84,85] A maior predisposição a infecções graves observada em pacientes com LGC poderia estar relacionada com a hipoleptinemia. Vários estudos têm mostrado que a leptina apresenta importante função sobre o sistema imunológico inato e adaptativo, sendo responsável por modulação da resposta inflamatória, proliferação e função de linfócitos T, produção de citocinas Th1, como IL-6, IL-12 e fator de necrose tumoral-α, e promove quimiotaxia de neutrófilos e estimula a fagocitose por macrófagos.[24,25,83]

Quadro 95.2 Características clínicas principais e secundárias das principais formas de lipodistrofias.

	Características principais (em mais de 50% dos casos)	Características secundárias (em pelo menos 25% dos casos)

Lipodistrofia generalizada congênita	• Perda generalizada de tecido adiposo subcutâneo (poupando ou não gordura mecânica) • Musculatura e veias proeminentes • Início da perda de gordura na primeira infância (0,3 ± 1,5 ano; 0 a 12 anos) • Evidência de resistência à insulina (hiperinsulinemia, diabetes melito, acantose *nigricans, hipertrigliceridemia)*	• Características acromegaloides • História familiar de quadro clínico semelhante com padrão autossômico recessivo • Hepatomegalia e doença hepática gordurosa não alcoólica • Cardiomiopatia
Lipodistrofia generalizada adquirida	• Perda generalizada de tecido adiposo subcutâneo (em geral, não poupa gordura mecânica) • Musculatura e veias proeminentes • Início da perda de gordura na infância (5,0 ± 3,5 anos; 0 a 15 anos) • Evidência de resistência à insulina (hiperinsulinemia, diabetes melito, acantose *nigricans*, hipertrigliceridemia)	• Paniculite ou doença autoimune precedendo o início da lipodistrofia • Hepatomegalia e doença hepática gordurosa não alcoólica
Lipodistrofia parcial familiar	• Perda regional de gordura subcutânea (pernas > braços), poupando ou com acúmulo de gordura em face e pescoço • Aparente hipertrofia muscular em pernas e braços • Início da perda de gordura no final da infância ou início da adolescência (9,9 ± 5,6 anos; 0 a 16 anos)	• Evidência de resistência à insulina (hiperinsulinemia, diabetes melito, acantose, hipertrigliceridemia) • História familiar de quadro clínico semelhante com padrão autossômico dominante • Pancreatite
Lipodistrofia parcial adquirida	• Perda de gordura com padrão cefalocaudal, iniciando na face, podendo incluir pescoço, braços e tórax, poupando os membros inferiores • Início da perda de gordura no final da infância ou início da adolescência (8,2 ± 3,9 anos; 0,5 a 16 anos)	• Doença infecciosa ou autoimune precedendo o início da lipodistrofia • Glomerulonefrite membranoproliferativa

Adaptado de Gupta et al., 2017.[12]

PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA

O diagnóstico se baseia predominantemente em achados clínicos, como distribuição anormal do tecido adiposo, associada a resistência à insulina, sendo confirmado por análise genética.[4,6,49]

De forma geral, as lipodistrofias devem ser suspeitadas em casos de indivíduos jovens com manifestações da síndrome metabólica (DM, hipertrigliceridemia grave, hepatomegalia, esteatose hepática, acantose *nigricans*), na ausência

de obesidade. Frente a um caso suspeito, deve-se questionar cuidadosamente sobre a idade de surgimento das manifestações, a forma de progressão e outras características associadas, presença de comorbidades, uso de medicações, história familiar detalhada, incluindo a história de consanguinidade para se compreender o modo de herança. Exame físico detalhado deve ser realizado para evidenciar os sítios de perda de gordura e para buscar a presença de proeminência muscular, flebomegalia, hepatomegalia, fáceis acromegaloide, hirsutismo, acantose, entre outros achados típicos.[4,6,49]

Recentemente, com base em uma revisão sistemática de 351 artigos publicados até 2016, que avaliou 1.141 pacientes com lipodistrofia não associada ao HIV, foi sugerido um guia diagnóstico, no qual foram descritas as características clínicas principais e secundárias das quatro principais formas de lipodistrofias (Quadro 95.2).[4,6,12]

Especificamente para o diagnóstico da LGC, podem ser utilizados os critérios propostos por Patni e Garg em 2015, com base em dados clínicos, de imagem e moleculares (Quadro 95.3).[5]

Para avaliar a distribuição de gordura corporal e os sítios de preservação de tecido adiposo, pode ser realizada ressonância magnética (RM) de corpo inteiro. O uso da densitometria por dupla emissão de raios X (DEXA) tem sido sugerido como outra ferramenta adicional para o estudo da adiposidade em pacientes com lipodistrofia.[86,87] Recentemente, foi desenvolvido um algoritmo diagnóstico qualitativo com base em imagens obtidas a partir da distribuição da gordura corporal por DEXA, denominado *Fat Shadow*, que demonstrou sensibilidade de 85% e especificidade de 96% para o diagnóstico de LPF, e sensibilidade e especificidade de 100% para lipodistrofia generalizada.[87]

Quadro 95.3 Critérios diagnósticos para lipodistrofia generalizada congênita (LGC).

Critérios essenciais

- Perda generalizada ou quase total da gordura corporal e hipertrofia muscular presente ao nascimento ou logo após
- Padrão característico de distribuição de gordura corporal ao exame físico e à ressonância magnética de corpo inteiro consistente com os diferentes subtipos de LGC

Critério confirmatório

- Diagnóstico molecular com base na genotipagem

Adaptado de Patni e Garg, 2015.[5]

Exames complementares devem ser realizados para avaliação das complicações metabólicas e para a presença de autoimunidade, se for o caso. Exames de imagem, como ultrassonografia, podem auxiliar na avaliação de organomegalias, e radiografias de ossos longos podem evidenciar lesões líticas, típicas, por exemplo, na LGC tipo 1. Para avaliação das complicações cardiovasculares, *holter*, ecocardiograma, teste de estresse e testes reflexos autonômicos podem ser realizados para pacientes com suspeita de cardiomiopatia ou doença coronariana. A biopsia de pele é útil para pacientes com lipodistrofia localizada ou associadas à paniculite. Para os casos suspeitos de lipodistrofias herdadas, testes moleculares devem ser realizados conforme a suspeita clínica.[4,6,49]

O diagnóstico diferencial envolve síndromes de resistência à insulina por alterações no receptor de insulina (leprechaunismo, síndromes de resistência à insulina do tipo A e B) e desnutrição ou caquexia pelas mais diversas causas. As primeiras podem não cursar com dislipidemia e lipodistrofia e ter níveis elevados de adiponectina, enquanto desnutrição ou caquexia podem ser revertidas após resolução da doença de base. Lipomatoses são tumores de gordura que podem surgir em qualquer área do corpo e, em alguns casos, estão associados a mutações no mitocondrial DNA (mutações no *MERRF*, em particular) e entram no diagnóstico diferencial das lipodistrofias parciais, assim como a síndrome de Cushing.[4,6,49]

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento das lipodistrofias se baseia no controle das complicações metabólicas e em procedimentos estéticos para melhorar a autoimagem, quando indicado. A abordagem deve ser individualizada de acordo com as manifestações específicas de cada uma das diferentes formas de lipodistrofia.[4,6,12,49] Sugere-se que os pacientes sejam acompanhados em centros especializados com experiência no manejo dessa condição. Há a necessidade de seguimento continuado, com

estímulo a atividades de educação para os pacientes e familiares, visando melhorar a adesão ao tratamento crônico e a qualidade de vida dos mesmos.[6,88]

Todos os pacientes são aconselhados a manter um estilo de vida saudável, incluindo dieta balanceada com teor reduzido de gorduras. Na infância, o aporte nutricional deve ser suficiente para suprir a demanda energética, garantindo crescimento e desenvolvimento adequados. A suplementação de gorduras poli-insaturadas, como o ômega-3 na dose de 5 a 10 gramas por dia, pode auxiliar na redução dos níveis séricos de triglicerídeos e na diminuição da progressão da aterosclerose. Outra abordagem nutricional provavelmente benéfica seria a utilização de triglicerídeos de cadeia média. O consumo de álcool deve ser evitado. Recomenda-se a prática regular de atividade física, em especial a aeróbica, por favorecer o controle glicêmico e lipídico. Deve-se ter cautela com os exercícios resistidos, por evidenciarem ainda mais a hipertrofia muscular. Suporte psicológico deve ser recomendado para os pacientes e familiares.[4,6,49,88]

O tratamento farmacológico inclui medicações para controle glicêmico, lipídico e na reposição de leptina recombinante humana em casos selecionados. Entre os antidiabéticos orais, metformina, sulfonilureias e glitazonas podem ser utilizados. A metformina pode melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir o apetite e induzir a ovulação em pacientes com SOP. As glitazonas aumentam a sensibilidade à insulina e a gordura subcutânea periférica, além de reduzirem a gordura visceral e o processo inflamatório hepático. No entanto, em pacientes com lipodistrofias parciais, podem induzir o crescimento indesejado de tecido adiposo em regiões não lipodistróficas. Embora estudos pré-clínicos tenham demonstrado efeitos benéficos das glitazonas em pacientes com LGC, seu uso ainda precisa ser avaliado em estudos clínicos.[4,6,49,88]

A utilização de insulina está indicada para pacientes diabéticos que não alcançam um bom controle com dieta e medicações orais. É comum haver necessidade de altas doses, ultrapassando 2 UI/kg/dia. A terapia com bomba de insulina tem o benefício adicional de reduzir a glico e a lipotoxicidade, além de melhorar o controle metabólico. Deve-se ressaltar a dificuldade de aplicação de insulina devido à ausência de tecido adiposo subcutâneo em abdome e membros.[6,49]

Os hipolipemiantes estão indicados para os casos de dislipidemias que não respondem à dieta. Os fibratos são a primeira escolha para tratamento da hipertrigliceridemia refratária às medidas gerais. Pode-se considerar a associação com estatinas quando necessário, evitando-se a combinação com genfibrozil, que aumenta os níveis séricos das estatinas, elevando o risco de miopatia. Niacina não deve ser utilizada, pois pode aumentar a resistência à insulina. Estrogênios não devem ser utilizados para o tratamento da SOP em mulheres com lipodistrofia, pelo risco de elevação dos triglicerídeos.[6,49]

A terapia com leptina recombinante humana (*metreleptina*) foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 2014 para o tratamento das lipodistrofias generalizadas congênitas e adquiridas não HIV.[89,90] Seu uso está indicado para pacientes com glicemia de jejum alterada, DM e hipertrigliceridemia, e sua utilização resulta em uma melhora significativa do controle glicêmico (redução de hemoglobina glicada de 2,2 a 3,0%) e lipídico (redução de triglicerídeos em torno de 70%) e da esteatose hepática (redução de enzimas hepáticas em torno de 60%), sem, no entanto, apresentar ação sobre o padrão de distribuição corporal de gordura.[89-92] Além desses efeitos, pode melhorar a perda urinária de albumina e a hiperfiltração glomerular.[92] Seu uso tem sido associado, ainda, à melhora nos hormônios sexuais em ambos os sexos (tanto pelo aumento da sensibilidade à insulina como por restaurar pulsatilidade do hormônio luteinizante).[93] Contudo, essa medicação ainda não foi liberada para uso em vários países, incluindo o Brasil.

A dose da metreleptina varia de 0,06 a 0,13 mg/kg/dia em pacientes com menos de 40 kg de ambos os sexos; em homens com mais de 40 kg, varia de 2,5 a 10 mg/dia e, em mulheres com mais de 40 kg, de 5 a 10 mg/dia. A via de administração é subcutânea, e devido ao escasso tecido subcutâneo dos pacientes com lipodistrofia, recomenda-se que a aplicação por via subcutânea seja realizada formando-se um ângulo de 45° com a pele. Não deve ser utilizada em gestantes e lactantes, e deve-se evitar o uso em pacientes sob elevado risco de pancreatite (hipertrigliceridemia grave, história prévia de pancreatite) até melhora dos níveis lipídicos obtida por outras medidas. Os possíveis efeitos colaterais são reação inflamatória no sítio de injeção e risco de hipoglicemia em pacientes em uso concomitante de antidiabéticos orais e/ou insulina.[90-94] Foram relatados três casos de linfoma de células T em pacientes com lipodistrofia generalizada adquirida em uso de metreleptina (dois pacientes já tinham anormalidades imuno-hematológicas prévias ao uso de metreleptina). A relação causal não está bem estabelecida.[95]

As demais comorbidades como, por exemplo, hipertensão arterial, cardiomiopatias, arritmias cardíacas, nefropatia, neuropatia, entre outras, devem ser tratadas conforme as orientações usuais.

Nos casos de lipodistrofia associada ao HIV, além do manejo farmacológico para as anormalidades metabólicas, deve-se considerar a troca do antirretroviral por fármacos com menor toxicidade metabólica. O uso de *tesamorelina*, um

análogo do fator de liberação do hormônio de crescimento (aGHRH), reduz o excesso de gordura visceral e está indicado para o tratamento da lipo-hipertrofia visceral associada ao HIV.[4,6,49] Esta medicação, contudo, não está disponível no Brasil. O uso de metreleptina não foi aprovado para esses pacientes.

Tratamentos cosméticos são indicados em alguns casos para reduzir os danos psicológicos das alterações fenotípicas. O tratamento cosmético pode ser feito por meio de injeções subcutâneas de metacrilato ou transplante autólogo de tecido adiposo para preenchimento facial, ou, ainda, cirurgias reconstrutivas para casos mais graves. O excesso de tecido adiposo em algumas regiões pode ser cirurgicamente excisado ou removido por lipoaspiração, porém há risco de recorrência.[4,6,49,96]

É válido salientar a importância do acompanhamento multiprofissional dos indivíduos portadores de síndromes lipodistróficas, em virtude da complexidade de suas alterações metabólicas. Considera-se fundamental haver seguimento com profissionais de nutrição, psicologia, enfermagem e fisioterapia, além das diversas especialidades médicas, inclusive do geneticista, para aconselhamento das famílias com história de lipodistrofias herdadas.

Resumo

As lipodistrofias são um grupo heterogêneo de distúrbios do tecido adiposo, caracterizados por perda seletiva e de extensão variável dos depósitos de gordura corporal e predisposição para o desenvolvimento de resistência à insulina e suas complicações, como diabetes melito, hipertrigliceridemia, esteatose hepática, síndrome dos ovários policísticos, acantose *nigricans* e hipertensão arterial. Podem ser herdadas ou adquiridas, generalizadas ou parciais. As lipodistrofias herdadas são condições raras e podem se manifestar ao nascimento, como na lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de Berardinelli-Seip) e na síndrome progeroide neonatal, ou mais tardiamente, como na lipodistrofia parcial familiar e na displasia mandibuloacral. Entre as formas adquiridas, destaca-se a lipodistrofia associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e ao seu tratamento com inibidores de proteases. A leptina recombinante humana (metreleptina) foi recentemente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento das lipodistrofias generalizadas congênitas e adquiridas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garg A, Misra A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004; 33:305-31.
2. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med. 2004; 350:1220-34.
3. Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA et al. The matic review series: Adipocyte biology. Lipodystrophies:windows on adipose biology and metabolism. J Lipid Res. 2007; 48:1433- 4.
4. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016; 45:783-97.
5. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies: new insights into metabolic dysfunction. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11:522-34.
6. Garg A. Clinical review. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:3313-25.
7. Tschop J, Nogueiras R, Haas-Lockie S et al. CNS leptin action modulates immuneresponse and survival in sepsis. J Neurosci. 2010; 30:6036-47.
8. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J Clin Invest. 2002; 110:1093-103.
9. Garg A. Lipodystrophies. Am J Med. 2000; 108:143-52.
10. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. J Clin Endocrinol Metab. 1954; 14:193-204.
11. Seip M. Lipodystrophyand gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? Acta Paediatr. 1959; 48:555-74.
12. Gupta N, Asi N, Farah W et al. Clinical features and management of non-HIV-related lipodystrophy in children: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:363-74.
13. Rêgo AG, Mesquita ET, Faria CA et al. Anormalidades cardiovasculares e metabólicas em pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip. Arq Brasil Cardiol. 2010; 94:109-18.
14. Figueiredo Filho PP, Val AC, Diamante R et al. Lipodistrofia generalizada congênita. J Pediatria. 2004; 80:333-6.
15. Faria CA, Moraes RS, Sobral-Filho DC et al. Autonomic modulation in patients with congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seipsyndrome). Europace. 2009; 11:763-9.
16. Montenegro ADR. Relação genótipo-fenótipo, crescimento somático e desenvolvimento puberal de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita. [Tese.] Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2015.
17. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. Pathology. 2019; 51:202-12.
18. Liberato CBR, Olegario NBDC, Fernandes VO et al. Early left ventricular systolic dysfunction detected by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in young patients with congenital generalized lipodystrophy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020; 13:107-15.

19. Ponte CMM, Fernandes VO, Liberato CBR et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in young patients with congenital generalized lipodystrophy. Diabetol Metab Syndr. 2019; 11:53.
20. Ponte CMM, Fernandes VO, Gurgel MHC et al. Early commitment of cardiovascular autonomic modulation in Brazilian patients with congenital generalized lipodystrophy. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18:6.
21. Sanon VP, Handelsman Y, Pham SV et al. Cardiac manifestations of congenital generalized lipodystrophy. Clin Diabetes. 2016; 34:18186.
22. Akinci B, Onay H, Demir T et al. Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a nationwide study from turkey. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:2759-67.
23. Montenegro Jr RM, Lima GEDCP, Fernandes VO et al. Leu124Serfs*26, a novel AGPAT2 mutation in congenital generalized lipodystrophy with early cardiovascular complications. Diabetol Metab Syndr. 2020; 12:28.
24. Akinci B, Oral EA, Neidert A et al. Comorbidities and survival in patients with lipodystrophy: an international chart review study. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:5120-35.
25. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN et al. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. PLoS One. 2018; 13:e0199052.
26. Magre J, Delepine M, Khallouf E et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome11q13. Nat Genet. 2001; 28:365-70.
27. Dyment DA, Gibson WT, Huang L et al. Biallelic mutations at PPARG cause a congenital, generalized lipodystrophysimilar to the Berardinelli-Seip syndrome. Eur J Med Genet. 2014; 57:524-6.
28. Knebel B, Kotzka J, Lehr S et al. A mutation in the c-fos gene associated with congenital generalized lipodystrophy. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8:119.
29. Takeuchi K, Reue K. Biochemistry, physiology and genetics of GPAT, AGPAT, and lipin enzymes in triglyceride synthesis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 96:E1195-209.
30. Agarwal AK, Garg A. Enzymatic activity of the human1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferaseisoform11: upregulated in breast and cervical cancers. J Lipid Res. 2010; 51:2143-52.
31. Agarwal AK, Barnes RI, Garg A. Genetic basis of congenital generalized lipodystrophy. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28:336-9.
32. Fei W, Shui G, Gaeta B et al. Fld1 p, a functional homologue of human seipin, regulates the size of lipid droplets in yeast. J Cell Biol. 2008; 180:473-82.
33. Szymanski KM, Binns D, Bartz R et al. The lipodystrophy protein seipin is found at endoplasmic reticulum lipid droplet junctions and is important for droplet morphology. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104:20890-5.
34. YangW, TheinS, WangX et al. BSCL2/seipin regulates adipogenes is through actin cytoskeleton remodelling. Hum Mol Genet. 2014; 23:502-13.
35. Montenegro RM Jr, Fernandes VO, Penaforte Saboia JG et al. Type 2 congenital generalized lipodystrophy: the diagnosis is in your hands. J Pediatr. 2019; 207:257.
36. Opri R, Fabrizi GM, Cantalupo G et al. Progressive myoclonus epilepsy in congenital generalized lipodystrophy type 2: report of 3 cases and literature review. Seizure. 2016; 42:1-6.
37. Kim CA, Delepine M, Boutet E et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1129-34.
38. Razani B, Lisanti MP. Caveolin-deficient mice: insights into caveolar function human disease. J Clin Invest. 2001; 108:1553-61.
39. Blouin CM, LeLay S, Eberl A et al. Lipid droplet analysis in caveolin-deficient adipocytes: alterations in surface phospholipid composition and maturation defects. J Lipid Res. 2010; 51:945-56.
40. Briand N, Prado C, Mabilleau G et al. Caveolin-1 expression and cavin stability regulate caveolae dynamics in adipocyte lipid store fluctuation. Diabetes. 2014; 63:4032-44.
41. Garg A, Agarwal AK. Caveolin-1: a new locus for human lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1183-5.
42. Liu L, Pilch PF. A critical role of cavin (polymerase I and transcript release factor) in caveolae formation and organization. J Biol Chem. 2008; 283:4314-22.
43. Perez-Diaz S, Johnson LA, DeKroon RM et al. Polymerase I and transcript release factor (PTRF) regulates adipocyte differentiation and determines adipose tissue expandability. FASEBJ. 2014; 28:3769-79.
44. Sorkina E, Makarova P, Bolotskaya L et al. Unusual clinical features associated with congenital generalized lipodystrophy type 4 in a patient with a novel E211X CAVIN1 gene variant. Clin Diabetes Endocrinol. 2020; 6:7.
45. Dunnigan MG, Cochrane MA, Kelly A et al. Familial lipoatrophic diabetes with dominant transmission. A new syndrome. Q J Med. 1974; 43:33-48.
46. Kobberling J, Willms B, Kattermann R et al. Lipodystrophy of the extremities. A dominantly inherited syndrome associated with lipatrophic diabetes. Human Genetik. 1975; 29:111-20.
47. Bagias C, Xiarchou A, Bargiota A et al. Familial partial lipodystrophy (FPLD): Recent insights. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020; 13:1531-44.
48. Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS et al. Köbberling type of familial partial lipodystrophy: an underrecognized syndrome. Diabetes Care. 2003; 26:1819-24.
49. Capeau J, Magre J, Caron-Debarle M et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. Endocr Dev. 2010; 19:1-20.
50. Guide NP. NORD Physician Guide to the Lipodystrophy disorders. 2016 [08/06/2016]. Disponível em: http://nordphysicianguides.org/Lipodystrophies.
51. Ahmadian M, Suh JM, Hah N et al. PPAR-gamma signaling and metabolism: the good, the bad and the future. Nat Med. 2013; 19:557-66.

52. Jéru I, Vantyghem MC, Bismuth E et al. Diagnostic challenge in plin1-associated familial partial lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:6025-32.
53. Gandotra S, Le Dour C, Bottomley W et al. Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. N Engl J Med. 2011; 364:740-8.
54. Rubio-Cabezas O, Puri V, Murano I et al. Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in CIDEC. EMBO Mol Med. 2009; 1:280-7.
55. Albert JS, Yerges-Armstrong LM, Horenstein RB et al. Null mutation in hormone-sensitive lipase gene and risk of type 2 diabetes. N Engl J Med. 2014; 370:2307-15.
56. Garg A, Sankella S, Xing C et al. Whole-exome sequencing identifies ADRA2A mutation in atypical familial partial lipodystrophy. JCI Insight. 2016; 1:e86870.
57. George S, Rochford JJ, Wolfrum C et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. Science. 2004; 304:1325-8.
58. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies: new insights into metabolic dysfunction. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11:522-34.
59. Weedon MN, Ellard S, Prindle MJ et al. An in-frame deletion at the polymerase activesite of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy. Nat Gen. 2013; 45:947-50.
60. Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H et al. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. J Clin Invest. 2011; 121:4150-60.
61. Brehm A, Liu Y, Sheikh A et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest. 2015; 125:4196-21
62. Innes AM, Dyment DA. SHORT Syndrome. 2014 May 15 [Updated 2020 Jun 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. (Eds.). Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2020.
63. Wiedemann HR. Newly recognized congenital progeroid disorder. Am J Med Genet. 1992; 42:857.
64. Rautenstrauch T, Snigula F, Wiedemann HR. Neonatal progeroid syndrome (Wiedemann-Rautenstrauch). A follow-up study. Klin Padiatr. 1994; 206:440-3.
65. Jacquinet A, Verloes A, Callewaert B et al. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3'end of FBN1 gene. Eur J Med Genet. 2014; 57:230-4.
66. Graul-Neumann LM, Kienitz T, Robinson PN et al. Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3' terminus of the FBN1-gene. Am J Med Genet A. 2010; 152A:2749-55.
67. Garg A, Xing C. De novo heterozygous FBN1 mutations in the extreme C-terminal region cause progeroid fibrillinopathy. Am J Med Genet A. 2014; 164A:1341-5.
68. Garg A, Kircher M, Del Campo M et al. Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous CAV1 mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. Am J Med Genet A. 2015; 167A:1796-806.
69. Reunert J, Wentzell R, Walter M et al. Neonatal progeria: increased ratio of progerin to lamin A leads to progeria of the newborn. Eur J Hum Genet. 2012; 20:933-7.
70. Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK et al. Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense LMNA mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:4971-83.
71. MasottiA, Uva P, Davis-Keppen L et al. Keppen-Lubinsky syndrome is caused by mutations in the inwardly rectifying K+channel encoded by KCNJ6. Am J Hum Genet. 2015; 96:295-300.
72. Akinci B, Koseoglu FD, Onay H et al. Acquired partial lipodystrophy is associated with increased risk for developing metabolic abnormalities. Metabolism. 2015; 64:1086-95.
73. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R et al. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. Int AIDS Soc. 2015; 18:19033.
74. Havlir DV, Currier JS. CROI 2016: complications of HIV infection and antiretroviral therapy. Top Antivir Med. 2016; 24:38-46.
75. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2548-56.
76. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC et al. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. J Pediatr (Rio J). 2007;83(Suppl 5):S192-203.
77. Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. Arq Brasil Endocrinol Metabol. 2002; 46:419-25.
78. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. Arq Brasil Endocrinol Metabol. 2006; 50:304-12.
79. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
80. Oral EA. Lipoatrophic diabetes and other related syndromes. Rev Endocr Metab Disord. 2003; 4:61-77.
81. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. Pathology. 2019; 51:202-12.
82. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG et al. Adipokines and insulin resistance. Mol Med. 2008; 14:741-51.
83. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care. 2003; 26:2442-50.
84. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY et al. Leptin's role in lipodystrophic and non lipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. Endocr Rev. 2013; 34:377-412.
85. Pardini VC, Victoria IM, Rocha SM et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipoatropic diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:503-8.
86. Valerio CM, Zajdenverg L, de Oliveira JE et al. Body composition study by dual-energy x-ray absorptiometry in familial partial lipodystrophy: finding new tools for an objective evaluation. Diabetol Metab Syndr. 2012; 4:40.
87. Meral R, Ryan BJ, Malandrino N et al. "Fat shadows" From DXA for the qualitative assessment of lipodystrophy: when a picture is worth a thousand numbers. Diabetes Care. 2018; 41:2255-8.

88. Özen S, Akıncı B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020; 12:17-28.
89. Metreleptin (Myalept): a leptin analog for generalized lipodystrophy. Med Lett Drugs Ther. 2015; 57:13-4.
90. Meehan CA, Cochran E, Kassai A et al. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016; 9:59-68.
91. Araujo-Vilar D, Sanchez-Iglesias S, Guillin-Amarelle C et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. Endocrine. 2015; 49:139-47.
92. Brown RJ, Oral EA, Cochran E et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. Endocrine. 2018; 60:479-89.
93. Musso C, Cochran E, Javor E et al. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. Metabolism. 2005; 54:255-63.
94. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:532-41.
95. Administration FDA. FDA Briefing Document Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) 2015 [08/06/2016]. Disponível em: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM450072.pdf.
96. Suzuki K, Akita S, Yoshimoto H et al. Biological features implies potential use of autologous adipose-derived stem/progenitor cells in wound repair and regenerations for the patients with lipodystrophy. Int J Mol Sci. 2019; 20:5505.

96

COVID-19 e Doenças Endócrinas e Metabólicas

Luciano Albuquerque • Erico Higino de Carvalho • Fábio Ferreira de Moura • Erik Trovão Diniz • Icaro Sampaio Inácio • Lucio Vilar

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 tem trazido implicações importantes no manejo de diversas condições endócrinas e metabólicas, particularmente obesidade e diabetes melito (DM). A maioria dos infectados vai ser oligossintomática, apresentando quadros gripais leves; porém, cerca de 20% desenvolvem formas graves com hospitalização, sendo 5% em ambiente de terapia intensiva.[1,2] As evidências epidemiológicas atuais demonstram que pacientes com comorbidades metabólicas estão em maior risco para tais formas graves.[3-5]

A denominação COVID-19, proposta em fevereiro de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), origina-se de *COrona VIrus Disease* (doença do coronavírus), enquanto "19" se refere a 2019, ano em que os primeiros casos foram divulgados, no final de dezembro, na China.[6]

Os coronavírus são uma grande família de vírus que podem causar doenças em animais ou humanos. Nestes últimos, vários coronavírus são conhecidos por causarem infecções respiratórias que vão desde o resfriado comum até doenças mais graves, como a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS; do inglês, *Middle East respiratory syndrome*) e a síndrome respiratória aguda grave (SARS; do inglês, *severe acute respiratory syndrome*).[7,8] Já o novo coronavírus (SARS-CoV-2) é uma cepa que foi notificada em humanos pela primeira vez em Wuhan, cidade da província chinesa de Hubei, em dezembro de 2019.[6]

Em março de 2020, a infecção já havia se espalhado para mais de 150 países e afetado mais de 230 mil pessoas, causando cerca de 10.000 mortes.[3,7] Até o final de agosto de 2020, no mundo inteiro foram confirmados mais de 22 milhões de infectados. No Brasil, são mais de 3,5 milhões de casos, ultrapassando 110.000 vítimas da COVID-19.[7] Tais números reforçam a necessidade do estudo das particularidades envolvidas no processo terapêutico abordadas ao longo deste capítulo.

A COVID-19 é uma doença sistêmica que pode afetar vários órgãos, resultando em manifestações não somente respiratórias, mas também cardiovasculares, cerebrovasculares, gastrintestinais, renais e endócrinas. No presente capítulo, serão abordados alguns aspectos da influência da infecção no manejo de pacientes com distúrbios endócrinos e metabólicos.

FISIOPATOLOGIA

O SARS-CoV-2 infecta células humanas por meio da interação direta de sua subunidade S1 com o receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA2), presente na superfície celular. Embora o tecido pulmonar seja considerado a porta de entrada para a infecção, o trato digestivo, o pâncreas e o tecido adiposo têm expressão importante desses

receptores, que é aumentada em obesos e diabéticos, nos quais existe hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).[9-12]

A ECA2 é uma carboxipeptidase transmembrana de 805 aminoácidos, cuja ação primária é a clivagem da angiotensina (Ang) II, levando à formação de Ang (1-7), com ações predominantemente vasodilatadoras. A enzima é expressa em vasos sanguíneos, pâncreas e epitélio tubular renal, onde a produção de Ang (1-7) antagoniza as ações da Ang II. Em estudos pré-clínicos foram demonstrados papéis fisiológicos e farmacológicos da ECA2 e da Ang (1-7) no controle da glicose e da função das células β, bem como na fisiologia renal, pressão arterial e aterosclerose.[13-17]

A dipeptidil peptidase do tipo 4 (DPP-4) é uma endopeptidase que participa da clivagem de uma ampla gama de hormônios peptídicos e quimiocinas, sendo de particular interesse sua atuação na clivagem do peptídeo similar ao glucagon 1 (GLP-1), sinalizador da secreção de insulina glicose-dependente.[18] Além dessa ação metabólica, a DPP-4 interage com proteínas celulares, tais como adenosina desaminase e caveolina-1, com papel de modulação na resposta imune.[18] A DPP-4 também é um receptor funcional para o coronavírus, pela interação com o domínio S1b, facilitando a entrada viral.[19] Os inibidores da DPP-4 usados na terapia do DM tipo 2 são altamente seletivos, de modo que até o presente momento, seu uso não esteve associado a qualquer alteração imunológica ou nos quadros de infecção pelo coronavírus.[18,19]

COVID-19, DIABETES MELITO E SÍNDROME METABÓLICA

Desde o início da pandemia de COVID-19, um quadro clínico de maior gravidade e pior desfecho vem sendo descrito nos pacientes com DM e síndrome metabólica (SM), incluindo maior mortalidade.[20,21] A prevalência de DM nos pacientes com COVID-19 nos estudos chineses varia de 5 a 10%;[20,21] porém, os dados ocidentais iniciais mostram prevalência maior, que varia de 10%, nos EUA, a 19%, no Reino Unido.[22] Contudo, não parece existir maior chance de adquirir a COVID-19 entre os diabéticos em comparação com a população geral.

Uma análise retrospectiva em 810 diabéticos comparados com não diabéticos mostra piores parâmetros clínicos (uso de oxigênio, insuficiência renal aguda, presença de SARS), radiológicos (tomografia computadorizada com maior acometimento pulmonar) e laboratoriais (marcadores inflamatórios mais elevados, linfopenia etc.), desfechos relacionados com pior prognóstico. Entretanto, o controle glicêmico adequado teve associação com melhor desfecho, tanto nos diabéticos como naqueles com hiperglicemia inicial sem diagnóstico prévio de DM.[23] Um achado semelhante foi encontrado na população americana.[24] Coletivamente, esses resultados sugerem que o controle glicêmico deficiente (glicemia > 180 mg/dℓ) está associado a um risco significativamente maior de gravidade e mortalidade em pessoas com ou sem DM, em comparação com aquelas com glicemia bem controlada (< 180 mg/dℓ).[23] A mortalidade nos diabéticos chega a ser 2 a 3 vezes maior, quando comparados à população não diabética.[22]

A maioria dos dados de COVID-19 são com pacientes com DM tipo 2. Alguma dúvida persiste se o risco de pior desfecho é diferente no DM tipo 1, sendo possivelmente pior no DM tipo 2 pelas comorbidades associadas, especialmente idade, obesidade, SM e doença cardiovascular. Apesar disso, um estudo populacional inglês mostrou que o DM tipo 1 e o DM tipo 2 têm risco 3,5 e 2,5 maior de mortalidade, respectivamente, quando ajustado para idade, sexo, etnia, região geográfica e nível socioeconômico.[25]

Os motivos para tal sinergismo entre o SARS-CoV-2 e DM/SM parecem estar ligados não apenas à função imunológica diminuída nessas condições crônicas, mas também a ações comuns ampliando o surgimento de inflamação, disfunção endotelial e lesão renal. Tanto DM como SM e obesidade têm em comum um estudo inflamatório crônico que propicia maior agressão do SARS-CoV-2.[26] Um dos motivos seria a maior expressão do receptor da ECA2 (ECA2R) nos pacientes com DM e SM,[26] que é fundamental para o vírus entrar dentro das células do hospedeiro e iniciar todo o processo de multiplicação e infecção disseminada.[26,27] A ECA2 tem ação anti-inflamatória primária, pois impede a via inflamatória intermediada pela ação da angiotensina II no seu receptor tipo 1 (AngII/T1R). O vírus leva a uma diminuição na expressão do ECA2R (*downregulation*) após ser incorporado pela célula hospedeira, propiciando maior atividade da AngII/T1R. Apesar do receio inicial de que o uso dos inibidores da ECA (iECA) e dos bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), fármacos que bloqueiam o SRAA, pudesse aumentar a expressão do ECA2R e exacerbar a infecção pelo SARS-CoV-2, foi verificado que essas medicações reduziriam o estímulo do AngII/T1R, que, quando ativado, levaria ao aumento da via inflamatória, com vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e lesão tecidual.[26,27] Dados recentes mostram que pacientes com COVID-19 em uso de iECA ou BRA tiveram menor pico viral, menores níveis de interleucina 6 (IL-6) e maiores níveis de CD3 e CD8 do que aqueles sem uso das medicações.[28] Além de pulmão,

miocárdio, rim e endotélio, existe expressão do ECA2R no pâncreas, justificando descontrole glicêmico em pacientes com COVID-19.[27] Esse achado já havia sido descrito na infecção pelo SARS-Cov-1 em 2010.[29]

Outro fator a se considerar é que DM tipo 2, SM e doença cardiovascular são mais prevalentes com o avançar da idade, sendo os idosos o principal grupo acometido pela COVID-19.[22,27] De modo geral, o paciente com DM e SM e suas variadas apresentações, especialmente ligadas à obesidade visceral, tem enorme potencial de apresentar quadro inflamatório grave e pior desfecho na COVID-19.[27] Assim, começam a ser descritos casos de alterações clínicas persistentes após quadros mais graves de COVID-19, com piora da resistência insulínica (perda de massa magra, com substituição por gordura), além de insuficiência cardíaca/renal e sequelas pulmonares, que só agravam o quadro de DM e SM anteriores à infecção.[30]

Manejo do paciente com COVID-19 e diabetes melito ou síndrome metabólica

Pacientes diabéticos ainda não infectados devem manter intensificado seu controle metabólico global (glicêmico, pressórico e lipídico) como estratégia de prevenção primária da COVID-19.

De modo geral, os pacientes não diabéticos, mas com risco cardiovascular aumentado, incluindo com SM, devem ser monitorados cuidadosamente para o risco de desenvolvimento de hiperglicemia. O papel da telemedicina deve ser reforçado para evitar exposição dos pacientes a ambientes de risco para infecção. Além disso, tem importante efeito na manutenção do cuidado e da atenção ao paciente, com estímulo à maior adesão ao tratamento (dietético e medicamentoso) e aumento do automonitoramento.[27,30]

Os pacientes diabéticos ou com SM que apresentam COVID-19 devem ser cuidadosamente monitorados e avaliados segundo sugestão do fluxograma mostrado no Quadro 96.1, que se baseia na gravidade da apresentação clínica da doença, na necessidade de internação hospitalar (incluindo unidade de terapia intensiva [UTI]) e na capacidade de ingestão de líquidos e alimentos, além do uso adequado das medicações.

A maioria dos pacientes são pouco sintomáticos, cursam com uma apresentação leve da doença e podem ser conduzidos ambulatorialmente, com ajuda da telemedicina.[27,30] Devem permanecer com sua medicação usual, caso mantenham dieta e ingestão líquida adequada, realizando maior monitoramento dos sinais vitais e glicemia. Aqueles que precisam de internação devem ter sua avaliação clínica mais cuidadosa. A avaliação da capacidade de ingestão alimentar e hídrica é importante em conjunto com alterações laboratoriais, para definir se as medicações habituais serão ou não mantidas.[27,30] Nos casos de ingestão limitada ou sinais de agravamento, hiperglicemia de mais difícil controle, a insulinização deve ser recomendada, e o monitoramento dos sinais vitais e da glicemia, mais rígido. O uso de glicocorticoide se mostrou benéfico nos pacientes com indicação de oxigenoterapia ou ventilação mecânica, mas pode contribuir para descompensação glicêmica, particularmente nos indivíduos idosos e naqueles sem diagnóstico prévio de DM/SM.[27,30] Deve-se ter uma atenção especial para sinais de deterioração clínica e laboratorial, tais como: acidose metabólica; elevação de ferritina, D-dímero, desidrogenase láctica, troponina e transaminases, além de piora da função renal e da linfopenia/plaquetopenia. Existe um risco aumentado de trombose nos pacientes com COVID-19, o qual é maior ainda naqueles com DM ou SM, estados sabidamente trombogênicos pela inflamação e disfunção endotelial crônicas. O uso de anticoagulantes nesses casos deve ser bem avaliado e pode ser potencialmente útil, avaliando-se caso a caso.[27,30]

Quadro 96.1 Manejo da COVID-19 no paciente com diabetes melito e síndrome metabólica de acordo com a gravidade do quadro clínico e o local de atendimento.

Leve (80%)

- Ambulatorial
- Ingestão oral mantida
- Melhorar controle metabólico global
- Manter AD ou insulina como usual, com alvos mais estreitos
- Manter medicamentos para HAS (iECA ou BRA)
- Manter estatina
- Reforçar monitoramento glicêmico e pressórico

- Meta da glicemia: entre 70 e 140 (< 180 mg/dl)
- O uso de monitor contínuo de glicose deve ser mantido
- Tempo no alvo: > 70% (idosos, 50%)
- Hipoglicemia: < 4% (idosos, < 1%)
- Uso da telemedicina para acompanhamento

Moderada (15%)

- Ambulatorial ou hospitalar (enfermaria)
- Ingestão oral mantida ou prejudicada
- Melhorar controle metabólico global
- Meta da glicemia: < 180 mg/dℓ
- Manter AD ou insulina: ajustar de acordo com ingesta oral e quadro clínico
- Metformina, iSGLT2 e GLP-1RA devem ser suspensos em quadros mais graves/ingestão limitada
- Insulina é escolha (preferencialmente análogos)
- IDPP-4 pode ser usado em alguns casos
- Manter medicamentos para HAS (iECA ou BRA), se possível
- Manter estatina, se possível
- Monitoramento mais intensivo da glicemia nos casos que demandem corticosteroide (uso de O_2)

Grave (5%)

- Hospitalar (UTI)
- Dieta oral limitada: maioria em dietas enterais ou parenterais
- Manter mínimo de controle metabólico
- Controle com insulina: necessidade de doses elevadas
- Vigilância e controle para CAD
- Meta da glicemia: < 180 mg/dℓ
- Atenção aos casos de não diabéticos que demandem corticosteroide (uso de O_2 e AVM) e mais idosos (risco de hiperglicemia)
- Cuidado com manejo de volume e reposição de potássio (piora edema pulmonar)
- Avaliar suspensão dos medicamentos para HAS (iECA ou BRA): choque e IRA
- Manter estatina, se possível

AD: antidiabéticos; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVM: assistência ventilatória mecânica; CAD: cetoacidose diabética; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidor do cotransportador de sódio e glicose tipo 2; GLP1-RA: análogo do receptor do GLP-1; IDPP-4: inibidor da dipeptidil peptidase do tipo 4; IRA: insuficiência renal aguda; O_2: oxigênio. Adaptado de Bornstein et al., 2020;[27] Ayres, 2020;[30] Zhang et al., 2020.[31]

O controle hipertensivo deve ser mantido, inclusive com iECA ou BRA, visto que eles parecem ter potencial de benefício maior do que malefício.[26,27] As metas devem ser rigorosamente seguidas com cuidado nos casos graves, para evitar hipotensão. Estatinas devem ser mantidas, especialmente nos casos de prevenção secundária.[31] Seu uso nos pacientes com COVID-19 resultou em menor mortalidade por todas as causas, em comparação ao observado naqueles que não usaram tais fármacos (5,4 *versus* 9,1%, p < 0,001; *odds ratio* [OR]: 0,58).[31] No geral, os pacientes devem manter o tratamento usual, a menos que haja alguma contraindicação. A suspensão da medicação pode ter prejuízo maior do que os potenciais riscos que o tratamento possa causar.[27]

A carência de estudos randomizados com medicações anti-hipertensivas, hipoglicemiantes e hipolipemiantes impede avaliação e recomendações mais embasadas no momento. Informações adicionais podem esclarecer, no futuro, um benefício específico para pacientes com ou sem DM/SM que sejam acometidos pela COVID-19.[30]

COVID-19 E INSUFICIÊNCIA ADRENAL

A insuficiência adrenal (IA) é causada pela falha do córtex adrenal em produzir cortisol. Tal disfunção pode ser classificada em primária, quando resulta da perda de função das glândulas adrenais, ou secundária, quando é causada pelo comprometimento da regulação hipotalâmico-hipofisária da síntese de cortisol adrenal.[32] O cortisol modula a resposta ao estresse, os níveis de glicose no sangue, a pressão arterial, o sistema imunológico e os processos inflamatórios. Portanto, a deficiência desse hormônio leva a uma resposta celular imune inata alterada à infecção, aumento da produção de citocinas inflamatórias e diminuição da energia metabólica.[33]

Pacientes com IA, incluindo portadores de doença de Addison e hiperplasia adrenal congênita, demonstraram ter um risco aumentado de infecções.[34] Sabe-se ainda que as infecções respiratórias contribuem para o aumento da mortalidade observada em tais pacientes.[35] Desse modo, diante da pandemia de COVID-19, presume-se que os portadores de IA representem um grupo altamente vulnerável, que pode desenvolver complicações graves devido à infecção por SARS-CoV-2.

Uma vez que as crises adrenais precipitadas por infecções são a principal causa de morte em pacientes com IA, a modificação imediata do esquema de glicocorticoides (GC) deve ser realizada no início de quadros infecciosos.[36] A terapia de reposição de GC para IA consiste na administração de 30 mg/dia de hidrocortisona (20 mg pela manhã e 10 mg à tarde) ou 5 a 7,5 mg/dia de prednisona. Pacientes com IA secundária podem requerer doses menores de GC (20 mg/dia de hidrocortisona). A reposição mineralocorticoide (0,05 a 0,1 mg/dia de fludrocortisona) é indicada para pacientes com IA primária; aqueles com IA e sintomas de COVID-19 devem dobrar imediatamente a dose.[33] O Quadro 96.2 apresenta os ajustes de doses de glicocorticoides indicados para pacientes acompanhados ambulatorialmente com sintomas leves e para aqueles com necessidade de hospitalização.

COVID-19 E DISTÚRBIOS TIREOIDIANOS

Dados preliminares apontam elevada frequência de alterações em testes de função tireoidiana entre os portadores da COVID-19 que necessitaram de hospitalização.[37] A alteração mais frequentemente encontrada foi a supressão do hormônio tireoestimulante (TSH), acompanhada ou não de elevação dos níveis de levotiroxina.[37] Tais achados deveriam sugerir hipertireoidismo; porém, no contexto do paciente agudo, podem representar a síndrome do eutireóideo doente.[38]

Alternativamente, a tireotoxicose pode ser resultado da infecção direta pelo SARS-CoV-2 na glândula, como já descrito em outras infecções virais.[39] Tais infecções cursam com tireoidite subaguda, caracterizada por tireotoxicose autolimitada com duração variável (semanas ou meses), seguida de hipotireoidismo com posterior restauração espontânea da função tireoidiana.[40] A ECA2, receptor de entrada do SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 na célula hospedeira, tem alta expressão na tireoide (maior do que em tecido pulmonar, por exemplo), podendo ser responsável por uma via patogênica comum.[41]

Quadro 96.2 Recomendação de terapia com glicocorticoides para pacientes portadores de insuficiência adrenal (IA) com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19.

Sintomas da COVID-19	Dose do glicocorticoide
Sintomas leves	**Dobrar a dose do glicocorticoide assim que os sintomas começarem:**

Febre, cansaço, tosse seca, mialgia, congestão nasal, coriza, dor de garganta, diarreia	• 40 mg de hidrocortisona de manhã cedo e 20 mg de hidrocortisona à tarde; considerar uma dose adicional de 20 mg à noite, se houver muita fadiga **ou** • 10 mg de prednisona de manhã cedo; considerar uma dose adicional de 2,5 a 5 mg à noite, se houver fadiga intensa • Para pacientes com IA primária: manter a dose usual de fludrocortisona (em média, 0,05 a 0,1 µg/dia)
Sintomas de alerta Dificuldade para respirar, dor torácica persistente, confusão mental ou cianose	• Hidrocortisona (100 mg) por via intravenosa em *bolus*, seguida por 50 mg a cada 6 h

Adaptado de Almeida e Mendonça, 2020.[33]

Em um estudo realizado na Itália, foi verificada maior incidência de tireotoxicose entre os pacientes com COVID-19 admitidos em UTI em 2020, quando comparados aos admitidos em unidade de menor complexidade e às admissões dessa UTI no mesmo período em 2019 (15% × 1% × 2%, p = 0,002).[42] Tal achado foi acompanhado de valores mais baixos de TSH e mais elevados de T_4 livre no primeiro grupo, sem diferenças nos níveis de T_3 livre, tornando a hipótese da síndrome do eutireóideo doente menos provável.[42] Como conclusão, os autores sugerem avaliação da função da tireoide de rotina em pacientes com COVID-19, particularmente naqueles com formas graves, objetivando rastrear possível quadro de tireoidite subaguda relacionada ao SARS-CoV-2.[42]

COVID-19 E DISTÚRBIOS OSTEOMETABÓLICOS

Uma vez que alguns dados prévios têm sugerido que a vitamina D poderia prevenir infecções respiratórias agudas[43,44] e que estudos *in vitro* demonstraram que ela estimula a exposição de peptídeos antimicrobianos no sistema respiratório, além de interferir na replicação de diferentes vírus respiratórios,[45,46] alguns especialistas têm questionado se ela também não seria benéfica para a prevenção da COVID-19. Estudo envolvendo 1.486 italianos com doença de Parkinson, por exemplo, mostrou que aqueles recebendo suplementação de vitamina D foram menos acometidos pela COVID-19.[47] Também na Itália, um estudo menor, com 107 pacientes, reportou menores níveis séricos de 25-hidroxivitamina D nos indivíduos com exame de reação da cadeia de polimerase (PCR) positivo para SARS-CoV-2.[48]

Rhodes et al.[49] demonstraram haver uma relação entre a mortalidade pela doença e a latitude de diferentes países, sugerindo que menores graus de exposição aos raios ultravioleta estariam associados a maior índice de morte pela COVID-19, o que poderia ser explicado pelo menor estímulo à produção cutânea de vitamina D.[49] Ressalta-se, no entanto, que os raios ultravioleta têm outros efeitos sobre a imunidade (como a supressão da ativação de células T na pele), independentemente da vitamina D.[43]

Contudo, todos esses dados são indiretos, e não há, até o momento, estudos de intervenção que provem efeito positivo da suplementação de vitamina D sobre a prevenção ou a gravidade da COVID-19. Portanto, os estudos de associação citados não podem ser extrapolados para a prática clínica.[43]

De todo modo, especialmente nos grupos de risco para déficit de vitamina D (idosos, obesos, pacientes com doenças crônicas), a deficiência pode ser investigada e, nos casos em que ela for identificada, a suplementação com doses habituais (1.000 a 2.000 UI/dia) deve ser realizada. Assim, pelo menos será garantido o efeito benéfico sobre a saúde óssea e, talvez, sobre a imunidade contra o SARS-CoV-2.[43]

Ainda sobre a saúde óssea, o isolamento social imposto pela pandemia causada pelo SARS-CoV-2 tem suscitado alguns desafios para a abordagem de doenças crônicas, como a osteoporose. Isso porque a maior parte dos pacientes com

baixa massa óssea faz parte do grupo de risco, devendo, assim, manter o isolamento enquanto a pandemia perdurar, de modo a não ser possível o acompanhamento médico presencial desses indivíduos.[50,51]

Diante disso, tem-se sugerido que algumas estratégias sejam adotadas pelos profissionais de saúde no que se refere ao manejo da osteoporose. Para a avaliação do risco de fratura, por exemplo, tem-se recomendado o uso isolado do FRAX® (*fracture risk assessment tool*), evitando-se, assim, a realização da densitometria óssea.[50,51] Deve-se também evitar a suspensão ou a troca de classe terapêutica durante esse período, exceto para os casos dos bisfosfonatos, devido ao seu efeito residual.[51] Já a suspensão do denosumabe deve ser evitada pelo risco de surgimento de fraturas múltiplas de vértebras.[51] No entanto, se essa descontinuação for inevitável, especialmente nos casos em que a autoaplicação não seja uma opção, deve-se orientar o paciente a iniciar alendronato oral ou, no caso de sintomas dispépticos, risedronato mensal.[51] Sobre a administração de zoledronato, caso não tenha de ser interrompida pelo isolamento social, deve-se atentar para a prevenção de sintomas que simulam um quadro viral, uma vez que estes podem mimetizar a COVID-19, levando à confusão diagnóstica.[50,51]

Até o momento, não há evidência de que qualquer terapia para osteoporose aumente o risco ou a gravidade da COVID-19. No entanto, atenção deve ser dada ao uso de estrógeno e raloxifeno, uma vez que a hipercoagulabilidade pode ser um fator complicador da infecção por SARS-CoV-2. Desse modo, pode ser prudente orientar o paciente a suspender tais medicações caso o diagnóstico seja confirmado.[51]

COVID-19 E DISTÚRBIOS HIPOFISÁRIOS

O paciente que necessita de cirurgia hipofisária pode ser especialmente vulnerável à COVID-19 devido à idade e/ou a comorbidades. Isso é particularmente verdadeiro para indivíduos com adenomas hipofisários funcionantes, como aqueles com doença de Cushing e acromegalia, nos quais o excesso hormonal pode resultar em imunossupressão, hipercoagulabilidade, DM e hipertensão.[52] Além disso, o risco para pacientes submetidos à cirurgia que desenvolvem COVID-19 no período peroperatório parece ser muito alto. Em uma análise retrospectiva de 34 pacientes submetidos a cirurgias eletivas (não hipofisárias) durante o período de incubação de COVID-19, 15 (44,1%) necessitaram de admissão na UTI e 7 (20,5%) morreram.[53] Tais riscos devem ser confrontados nos casos em que o atraso na intervenção possa resultar em morbidade irreversível, como perda visual em pacientes com apoplexia pituitária.

Todos os pacientes que fazem a cirurgia hipofisária devem ser submetidos a triagem para COVID-19 e, na presença de sintomas sugestivos de infecção pelo SARS-CoV-2, colocados em isolamento por até 14 dias, independentemente dos resultados dos testes. Em indivíduos com COVID-19 nos quais a cirurgia seja indicada, recomenda-se o adiamento, se possível, idealmente até que eles não apresentem mais sintomas e tenham um teste de *swab* negativo.[52]

PARTICULARIDADES

Acromegalia

A acromegalia é uma doença lentamente progressiva que resulta da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e, consequentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), produzido no fígado sob o estímulo do GH.[52,54] Cerca de 98% dos pacientes apresentam um adenoma hipofisário secretor de GH, também chamado de somatotropinoma.[54]

A acromegalia não controlada está associada a elevada morbimortalidade, relacionada a complicações neoplásicas, cardiovasculares, respiratórias e metabólicas.[54] Complicações como diabetes melito, hipertensão, insuficiência cardíaca, síndrome da apneia do sono e insuficiência respiratória podem tornar os pacientes acromegálicos mais propensos às formas mais graves da COVID-19.[52,55,56]

Prolactinomas

O tratamento de escolha dos prolactinomas é a cabergolina, um agonista dopaminérgico. Não há maiores implicações com a COVID-19, além da limitação de acesso aos serviços de saúde, devendo o seguimento desses pacientes ser feito por teleatendimento.[52,57,58]

Doença de Cushing

O hipercortisolismo está associado a elevada morbimortalidade, particularmente por hipertensão e DM, com maior incidência de eventos cardiovasculares. Além disso, o excesso de cortisol causa imunossupressão, podendo aumentar a replicação do SARS-CoV-2 e levar a quadros mais graves.[52,59]

O correto diagnóstico da doença de Cushing é extremamente trabalhoso, configurando-se como um dos maiores desafios da endocrinologia. Está detalhadamente descrito no Capítulo 40, *Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial da Síndrome de Cushing*. Resumidamente, necessita de confirmação laboratorial do hipercortisolismo, seguida pela verificação dos níveis inapropriadamente elevados de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de exames de imagem para a confirmação da lesão hipofisária. Como a maioria dos casos está relacionada a microadenomas, testes dinâmicos e cateterismo dos seios petrosos podem ser ferramentas necessárias. Diante da utilização de tantas ferramentas, o diagnóstico frequentemente é atrasado, o que pode ser agravado em virtude da atual pandemia.[59,60]

O tratamento de escolha é a cirurgia transesfenoidal. O tratamento medicamentoso varia de acordo com a disponibilidade dos agentes. Em nosso serviço, temos utilizado a combinação do cetoconazol, agonista dopaminérgico com ação sobre o adenoma hipofisário. O pasireotide, agonista da somatostatina com maior ação sobre o subtipo de receptor SSTR5, mais expresso pelos corticotropinomas, também pode ser utilizado. O controle glicêmico e pressórico deve também ser priorizado.[59-61]

Pacientes que alcançaram cura cirúrgica também podem estar em maior risco pela imunossupressão prévia. Além disso, é importante atentar para o ajuste nas doses de reposição dos glicocorticoides em casos de COVID-19, a fim de evitar insuficiência adrenal.[52,61,62]

Hipopituitarismo

A condição pode ser relacionada ao efeito compressivo de um tumor não funcionante sobre o parênquima hipofisário ou pode ser consequente ao tratamento cirúrgico ou radioterápico. A atenção deve ser reforçada, haja vista a maior mortalidade desses pacientes, particularmente devido a doença cerebrovascular e cardiovascular, condições também associadas às formas graves da COVID-19.[63] A imunossupressão consequente ao uso prolongado de glicocorticoides, bem como o ajuste das reposições hormonais em situações de estresse infeccioso, são também fatores que merecem consideração. Pacientes com diabetes insípido podem representar um desafio no manejo de líquidos, com hipernatremia ligada ao aumento da mortalidade naqueles internados em UTI.[63,64]

A Figura 96.1 ilustra resumidamente as possíveis alterações endócrinas e metabólicas associadas à COVID-19.

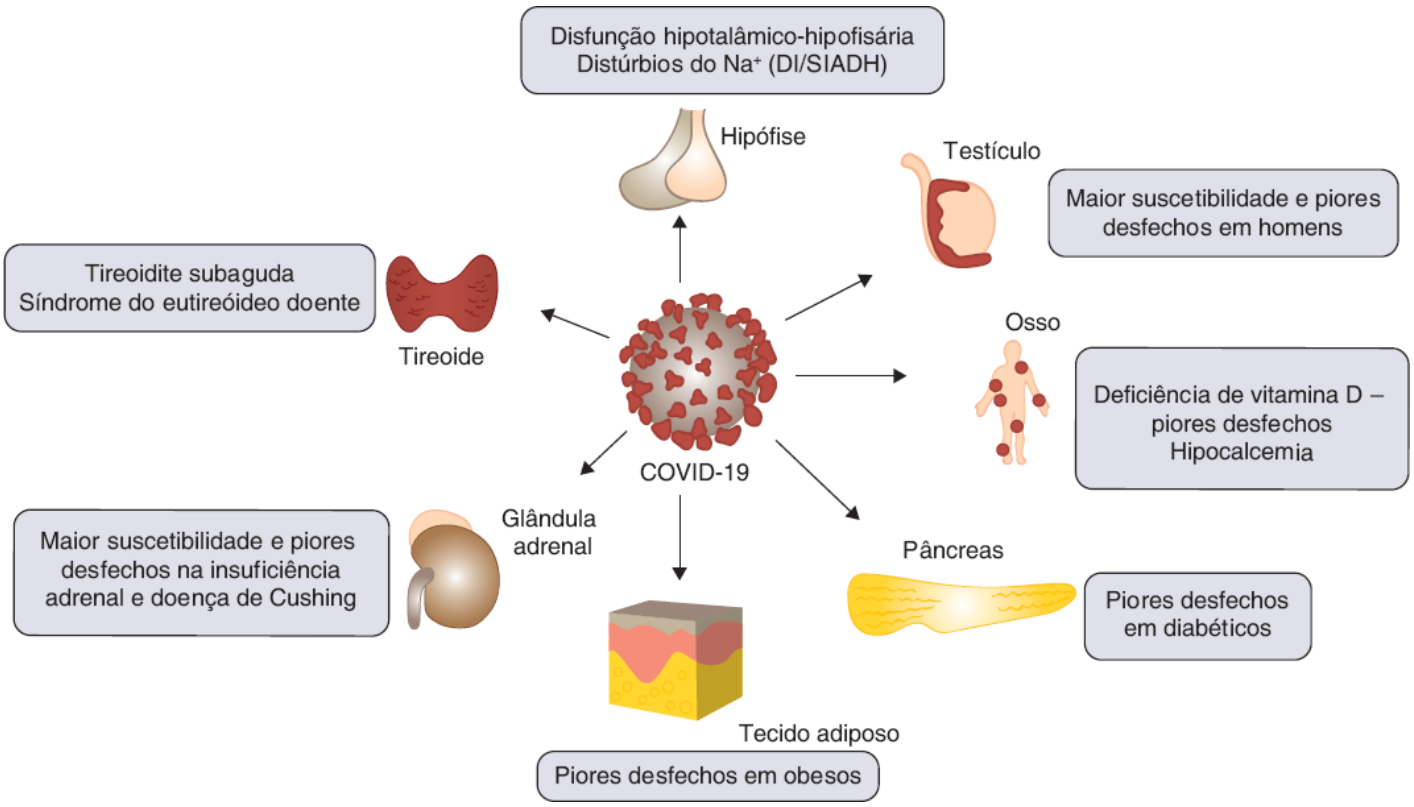


Figura 96.1 Possíveis distúrbios endócrinos e metabólicos relacionados à COVID-19. DI: diabetes insípido; SIADH: secreção inapropriada do hormônio antidiurético. (Adaptada de Marazuela et al., 2020.)[65]

Resumo

A pandemia da COVID-19 impôs uma reorganização nas rotinas sociais, com impacto direto na prática clínica diária. Praticamente todos os órgãos e sistemas biológicos são afetados, seja por serem alvos diretos do vírus, ou por sofrerem as repercussões indiretas relacionadas ao processo inflamatório sistêmico desencadeado pela infecção. Diabetes melito, obesidade e síndrome metabólica, condições sabidamente associadas a inflamação crônica, despontam como fatores de risco para formas mais graves, com maiores taxas de complicação e letalidade. Todo o sistema endócrino pode ser afetado, tornando-se imperativo o estudo dessas alterações, com implicações tanto na atual situação epidemiológica quanto em eventuais novos agentes que determinem resposta inflamatória sistêmica exacerbada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382:727-33.
2. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395:507-13.
3. Fadini GP, Morieri ML, Longato E et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. J Endocrinol Invest. 2020; 43:867-69.
4. Xie J, Tong Z, Guan X et al. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. JAMA Netw Open. 2020; 3:e205619.
5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rateand characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020. (Epub ahead of print)
6. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponível em: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. Acesso em: 25/08/2020.
7. John Hopkins University of Medicine: Coronavirus Resource Center. Disponível em: https://coronavirus.jhu.edu/map.html. Acesso em: 22/08/2020.
8. Chen B, Er-Kang Tian EK et al. Overview of lethal human coronaviruses. Signal Transduct Target Ther. 2020; 5:89.
9. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends Pharmacol. Sci. 2004; 25:291-4.
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203:631-7.
11. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. Nat Rev Endocrinol. 2020; 16:297-8.
12. Shoemaker R, Yiannikouris F, Thatcher S et al. ACE2 deficiency reduces beta-cell mass and impairsbeta-cell proliferation in obese C57BL/6 mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015; 309:E621-31.
13. Oudit GY, Liu GC, Zhong J et al. Human recombinant ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy. Diabetes. 2010; 59:529-38.
14. Bindom SM, Hans CP, Xia H et al. Angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice. Diabetes. 2010; 59:2540-8.
15. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D et al. GeneticAce2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the Apo E knockout mouse Circ Res. 2010; 107:888-97.
16. Takeda M, Yamamoto K, Takemura Y et al. Loss of ACE2 exaggerates high-calorie diet-induced insulin resistance by reduction of GLUT4 in mice. Diabetes. 2013; 62:223-33.
17. Pantaleão SQ, Philot EA, Resende-Lara PT et al. Structural dynamics of DPP-4 and its Influence on the projection of bioactive ligands. Molecules. 2018; 23:490.
18. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Endocr Rev. 2014; 35:992-1019.
19. Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. Heliyon. 2020; 6:e04743.
20. Hu Y, Sun J, Dai Z et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. J Clin Virol. 2020; 127:104371.
21. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395:497-506.
22. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14:395-403.
23. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395:1054-62.
24. Bode B, Garrett V, Messler J et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. J Diabetes Sci Technol. 2020; 14:813-21.
25. Barron E, Bakhai C, Kar P et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole population study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020.
26. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. N Eng J Med. 2020; 382:1653-9.
27. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendation for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabet Endocrinol. 2020; 8:546-50.

28. Meng J, Xiao G, Zhang J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg Microbes Infect. 2020; 9:755-60.
29. Yang JK, Lin SS et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islet and causes acute diabetes. Acta Diabetol. 2010; 47:193-9.
30. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. Nature Metab. 2020; 2:572-85.
31. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X et al. In-hospital use of statin is associated with a reduced risk of mortality among individual with COVID-19. Cell Metabol. 2020 [Epub ahead of print].
32. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014; 383:2152-67.
33. Almeida MQ, Mendonca BB. Adrenal insufficiency and glucocorticoid use during the COVID-19 pandemic. Clinics (Sao Paulo). 2020; 75:e2022.
34. Tresoldi AS, Sumilo D, Perrins M et al. Increased infection risk in Addison's disease and congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:418-29.
35. Ergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:4849-53.
36. Arlt W, Baldeweg S, Pearce S et al. Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2020; 183:25-32.
37. Brancatella A, Ricci D, Viola N et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:1-4.
38. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. Thyroid. 2014; 24:1456-65.
39. Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virol J. 2009; 6:5.
40. Fliers E, Bianco AC, Langouche L et al. Thyroid function in critically ill patients. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3:816-25.
41. Li MY, Li L, Zhang Y et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty. 2020; 9:45.
42. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8:739-41.
43. Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. J Intern Med. 2020 [Epub ahead online].
44. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2009; 169:384-90.
45. Ali N. Role of vitamin D in preventing COVID-19 infection, progression and severity. J Infect Public Health. 2020; 20:S1876-0341(20)30531-1.
46. Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. Rev Med Virol. 2017; 27:e1909.
47. Fasano A, Cereda E, Barichella M et al. COVID-19 in Parkinson's disease patients living in Lombardy, Italy. Mov Disord. 2020; 35:1089-93.
48. Davolio A, Avataneo V, Manca A et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients. 2020; 12:1359.
49. Rhodes JS, Laird E, Griffin G et al. Perspective: vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2, and Thrombosis (R1). J Intern Med. 2020 [Epub ahead of print].
50. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ. Osteoporosis in the age of COVID-19. Osteoporos Int. 2020; 31:1189-91.
51. Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL et al. Osteoporosis management in the era of COVID-19. J Bone Miner Res. 2020; 35:1009-13.
52. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS et al. Pituitary Society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic-an international perspective. Pituitary. 2020; 23:327-37.
53. Lei Z, Cao H, Jie Y, Huang Z et al. A cross-sectional comparison of epidemiological and clinical features of patients with coronavirus disease (COVID-19) in Wuhan and outside Wuhan China. Travel Med Infect Dis. 2020; 35:101664.
54. Colao A, Grasso LFS, Giustina A et al. Acromegaly. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5:20.
55. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. J Endocrinol Invest. 2020; 43:1027-31.
56. Bhadada SK. Managing common endocrine disorders amid COVID-19 pandemic. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14:767-71.
57. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:273-88.
58. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – an overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:236-63.
59. Machado MC, Fragoso MC, Moreira AC et al. Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. Arch Endocrinol Metab. 2016; 60:267-86.
60. Vilar L, Freitas MC, Faria M et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:1207-16.
61. Machado MC, Fragoso MC, Moreira AC et al. A review of Cushing's disease treatment by the Department of Neuroendocrinology of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62:87-105.
62. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS et al. Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2020; 183:G25-32.
63. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:3888-921.
64. Darmon M, Timsit JF, Francais A et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:2510-15.
65. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. Rev Endocr Metab Disord. 2020 [Epub ahead on print].

97

Sarcopenia nas Doenças Endócrinas e Não Endócrinas

Victória Z. Cochenski Borba • Tatiana M. R. Lemos Costa • Renata Pinheiro

INTRODUÇÃO

A sarcopenia é a perda de massa muscular (MM) e força, sendo altamente prevalente entre idosos, mas também observada em indivíduos mais jovens com doenças crônicas. É denominada *sarcopenia primária*, quando nenhuma outra causa está presente, e *sarcopenia secundária*, quando uma causa específica é diagnosticada.[1] Em indivíduos com mais de 60 anos de idade, a prevalência gira em torno de 10%, chegando a 20% quando a bioimpedância (BIA) foi usada para o diagnóstico.[2] A perda de massa magra apendicular por década é de aproximadamente 5% em homens e um pouco menor em mulheres.[3]

O processo de envelhecimento, caracterizado por um declínio progressivo da MM e da sua função, é frequentemente acompanhado por diferentes comorbidades que podem contribuir para o desenvolvimento da sarcopenia. De fato, a sarcopenia tem sido descrita em muitas doenças crônicas, incluindo os distúrbios endócrinos, e não apenas em idosos; pode ser causa ou consequência de uma doença de base que contribui para o prognóstico.[4] Independentemente da idade, a perda de MM e força estão relacionadas às piores taxas de morbimortalidade em várias doenças.[5] Não existem recomendações específicas para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes com doenças crônicas e, embora os critérios diagnósticos inicialmente se referissem à sarcopenia entre idosos, eles foram aplicados a outras populações.[5]

Este capítulo revisa os principais mecanismos e critérios de diagnóstico da sarcopenia, bem como os dados atuais sobre sarcopenia em distúrbios endócrinos e não endócrinos, juntamente com as opções de tratamento relevantes.

PATOGÊNESE

Os principais mecanismos patogênicos da sarcopenia, tanto no envelhecimento quanto nas causas secundárias, são: falta de atividade física, anorexia relacionada à idade, perda de inervação de neurônios motores, desproporção entre síntese de proteínas e degradação, com resistência pós-prandial ao anabolismo; desequilíbrio de hormônios e citocinas, envolvendo hormônios sexuais, vitamina D, hormônio do crescimento (GH) e cortisol; presença de miostatina e citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral [TNF] e interleucina 6 [IL-6]); estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, com acúmulo de espécies reativas de oxigênio.[1,4,6] O Quadro 97.1 descreve os principais mecanismos envolvidos na patogênese da sarcopenia.

DIAGNÓSTICO

Em 1998, Baumgartner et al.[7] propuseram uma definição para sarcopenia baseada apenas em redução da MM. Na última década, diversas opiniões e definições de sarcopenia foram publicadas. Em 2010, o European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) recomendou a inclusão de uma avaliação da qualidade muscular, para fins de

diagnóstico. O ponto de partida foi a medida de MM (*i. e.*, quantidade) e sua perda foi denominada pré-sarcopenia. A definição de sarcopenia seria baseada em três critérios: redução de força muscular (diagnóstico provável), baixa quantidade ou qualidade muscular e baixa *performance* física. As duas primeiras características juntas confirmam o diagnóstico. Caso as três características estivessem presentes, seria identificada como sarcopenia grave.[1]Posteriormente, outros grupos publicaram definições caracterizadas por variações pequenas nos pontos de corte ou métodos para medir MM, força ou desempenho.[8-14]

Com o objetivo de padronizar o diagnóstico, o Foundation for the National Institute of Health (FNIH) Sarcopenia Project reuniu dados de uma série de ensaios clínicos.[9] Eles publicaram cinco artigos sobre diferentes critérios diagnósticos para sarcopenia.[15,16] O ponto de partida para o diagnóstico de sarcopenia foi uma redução na função física, e somente após essa determinação a MM deveria ser medida.[17]

No final de 2018, dois artigos de consenso sobre sarcopenia foram publicados. Um foi uma atualização do EWGSOP de 2010 e outro sobre o manejo da sarcopenia relacionada à idade, do International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR).[18] As abordagens de diagnóstico variam, dependendo da recomendação. A Figura 97.1 mostra um método gradual para avaliar a sarcopenia adaptada do EWGSOP2.[8] O *EWGSOP 2* recomenda um rastreio para sarcopenia por meio do questionário SARC-F (Quadro 97.2). O SARC-F é um questionário de fácil aplicabilidade com perguntas sobre a vida cotidiana – uma pontuação ≥ 4 é preditiva de sarcopenia.[19] Um SARC-F positivo ou uma suspeita clínica devem estar presentes para justificar a medição da força muscular (*i. e.*, força de preensão ou teste de sentar e levantar da cadeira). Após, a quantificação muscular e uma avaliação da qualidade muscular podem ser usadas para confirmar a sarcopenia.[19]

Quadro 97.1 Mecanismos envolvidos na sarcopenia.

Mecanismos relacionados com a idade

- Baixa remodelação neuromotora
- Desproporção entre síntese proteica e regeneração
- Resistência pós-prandial ao anabolismo
- Desequilíbrio entre hormônios e citocinas (miostatina, citocinas pró-inflamatórias)
- Estresse oxidativo e disfunção mitocondrial
- Resistência à insulina
- Acúmulo de radicais livres

Mecanismos relacionados com doenças

- Aumento da demanda catabólica
- Hipoxemia e tabagismo
- Alterações da distribuição das fibras musculares
- Autoimunidade
- Deterioração da massa muscular
- Diminuição do fluxo sanguíneo muscular
- Infiltração de gordura no músculo
- Aumento de leptina
- Diminuição de adiponectina
- Autofagia

Mecanismos externos comuns

- Falta de atividade física e baixa massa muscular
- Deficiência de vitamina D
- Desnutrição
- Diminuição da ingestão de proteínas
- Imobilização

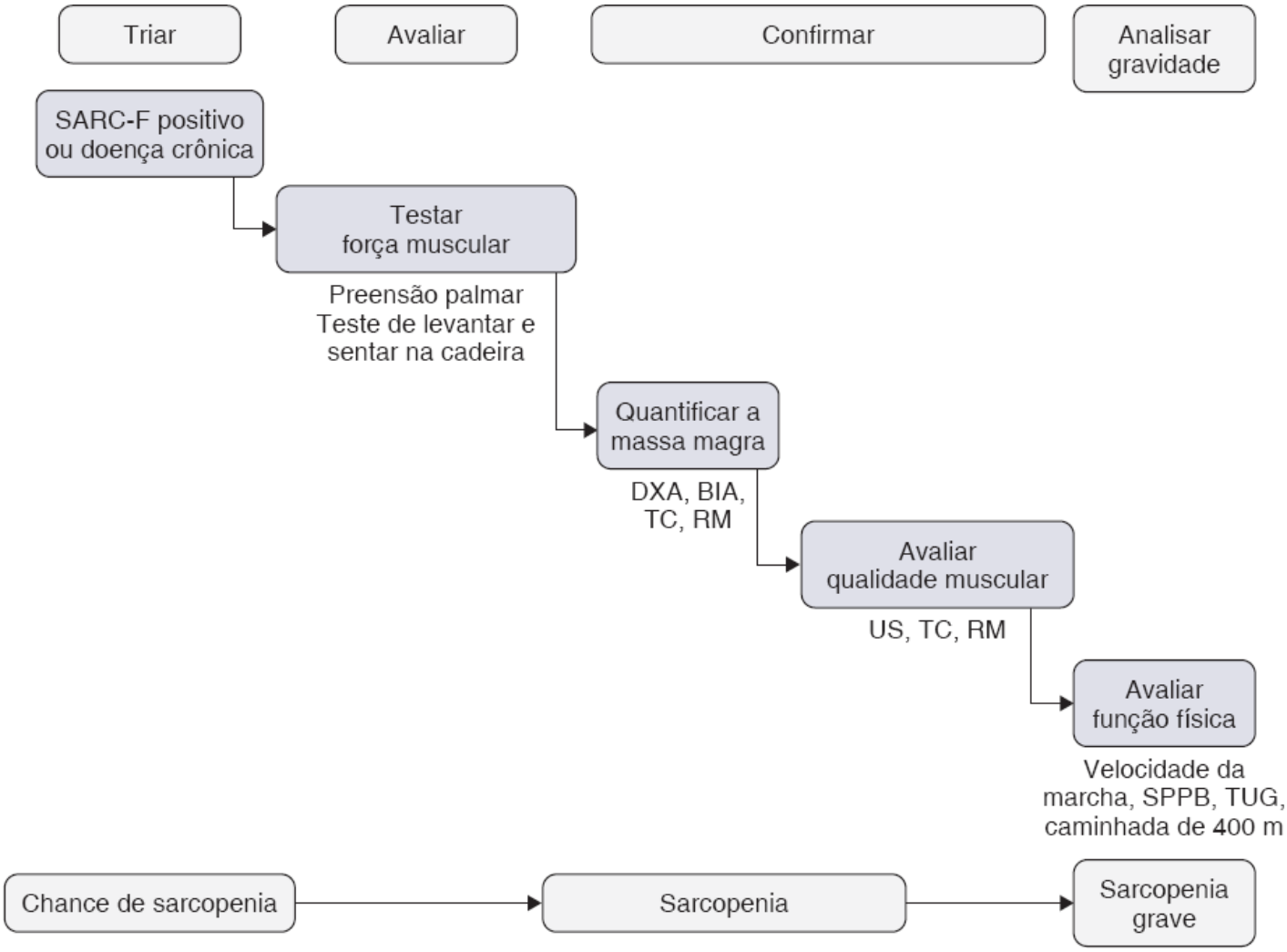


Figura 97.1 Método gradual para avaliação de sarcopenia. DXA: absorciometria por raios X de dupla energia; BIA: bioimpedância; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; US: ultrassonografia; SPPB: *short physical performance battery*; TUG: teste cronometrado de levantar e caminhar. (Adaptada de Cruz-Jentoft et al., 2018.)[8]

Existem diversos métodos possíveis para a avaliação da MM, a maioria dos quais fornece medições indiretas.[20] A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são os padrões-ouro da avaliação da MM. No entanto, os altos custos e a baixa disponibilidade limitam sua padronização para uso clínico. Esses exames podem medir a quantidade e a qualidade muscular, a deposição lipídica intra e extramiocelular, além de estimar a composição do tipo de fibra.[8] A absorciometria por raios X de dupla energia (DXA) é o método de referência para estimar a composição corporal total. A DXA tem muitas vantagens, incluindo ter baixa radiação e fornecer medições de MM, gordura e osso. Além disso, é rápida, tem menor custo que a RM e a TC e permite estimar a massa esquelética apendicular (ASM).[21] Suas desvantagens são não ser portátil e não estar disponível em ambientes de atenção primária. Além disso, os resultados podem ser afetados pelo estado de hidratação e pela retenção de água. A presença de edema e obesidade superestimam a MM. Para minimizar esse efeito, a ASM absoluta ou o total de MM esquelética podem ser ajustados para altura ao quadrado, índice de massa corporal (IMC) ou peso.[22] A BIA mede indiretamente a MM, por meio da condutividade

elétrica do corpo. A MM é calculada usando a equação desenvolvida por Janssen. A BIA é barata, fácil de utilizar, amplamente disponível e portátil; no entanto, as medições devem ser obtidas em condições padrões para evitar variabilidade.[8] A ultrassonografia (US) é portátil e sem radiação, pode quantificar a espessura do tecido, medir a área transversal dos músculos individualmente, identificar a perda de MM e também avaliar a qualidade muscular com alta confiabilidade teste-reteste.[8] Em comparação aos demais exames, a US mostrou boa confiabilidade e validade na previsão da massa magra.[23] A diluição da creatina deuterada (D3-creatina) atualmente está restrita à pesquisa. Antropometria, usada como ferramenta de triagem, é fácil de usar, barata e não invasiva. A circunferência muscular do braço e a circunferência da panturrilha refletem o estado nutricional e de saúde e predizem o desempenho e a sobrevida em idosos.[21] Marcadores bioquímicos mostraram limitações importantes para inclusão na avaliação da sarcopenia.[22]

Quadro 97.2 Questionário SARC-F.

Componente	Pergunta	Pontuação
Força	Quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5 kg?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita ou não consigo = 2
Assistência para caminhar	Quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita, não consigo ou uso auxílio = 2
Levantar da cadeira	Quanto de dificuldade você tem para levantar da cama ou da cadeira?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita, não consigo ou uso auxílio = 2
Subir escadas	Quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas com 10 degraus?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita ou não consigo = 2
Quedas	Quantas vezes você caiu no ano passado?	Nenhuma = 0 1 a 3 = 1 4 ou mais = 2

Escore ≥ 4 = possibilidade de sarcopenia. Adaptado de Malmstrom e Morley, 2013.[19]

Qualquer teste de desempenho físico alterado pode ser usado para classificar como sarcopenia grave.[24] Os testes de desempenho mais utilizados são: velocidade da marcha (considerado positivo quando a velocidade normal de caminhada em 4 a 6 metros é ≤ 0,8 m/s); *short physical performance battery* (SPPB); teste cronometrado de levantar e caminhar (TUG); e teste de caminhada de 400 metros. O SPPB é útil em pesquisas, sendo composto por três testes que incluem velocidade da marcha, teste de equilíbrio e teste de levantar da cadeira. O achado de 8 pontos ou menos indica baixo desempenho físico. O TUG é fácil de se aplicar: o paciente se levanta de uma cadeira comum, caminha até um marcador a 3 metros de distância, vira, volta a caminhar e senta-se novamente.[8]

SARCOPENIA EM DOENÇAS NÃO ENDÓCRINAS

A presença de sarcopenia leva ao aumento da morbimortalidade em algumas doenças crônicas, como câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e doenças inflamatórias.[5] A perda progressiva de peso, massa magra e gordurosa na DPOC é resultado do aumento da demanda catabólica dos músculos respiratórios, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, hipoxemia e tabagismo.[25] A diminuição da capacidade de exercício físico é o principal fator limitante nas atividades diárias de pacientes com DPOC, diretamente relacionadas ao aumento do risco de exacerbações da doença.[26] A frequência de sarcopenia em pacientes com DPOC varia de 12 a 20% e está associada a pior prognóstico[27] e maior gravidade da doença.[28]

Em pacientes com DRC, a perda de MM é mais precoce e mais acentuada. Essa perda pode ser atribuída a um equilíbrio negativo da homeostase proteica, com aumento do catabolismo, regeneração muscular prejudicada e miostatina elevada.[29] A prevalência de sarcopenia na DRC é maior em pacientes dialíticos (até 33%)[30] do que naqueles não submetidos à diálise (9,8 a 28,7%).[31]

Nos estágios avançados da ICC, a perda de MM é comumente observada,[32] sendo sarcopenia detectada em 20 a 47% dos casos.[31] A hipótese muscular sustenta que muitos fatores estão envolvidos no desenvolvimento de redução do pico de captação de oxigênio (pico de V_O2) na ICC. Além da inatividade física, o próprio músculo é afetado por anormalidades ultraestruturais, alterações na estrutura e função mitocondrial, mudança na distribuição das fibras, citocinas pró-inflamatórias, desequilíbrio anabólico-catabólico, imobilidade e inatividade, peptídeos natriuréticos, resistência à insulina e disfunção do ventrículo direito.[33]

As doenças autoimunes inflamatórias e sistêmicas são fatores etiológicos associados à sarcopenia. Na doença inflamatória intestinal (DII), a prevalência de sarcopenia varia de 27 a 61%.[34] Pacientes com doenças reumatológicas estão especialmente predispostos a desenvolverem sarcopenia (até 20%); devido a seu estado pró-inflamatório subjacente, diminuição do uso muscular, inatividade e dor, apresentam perda de MM e funcionalidade três vezes maior.[35]

No câncer, a etiologia da sarcopenia é multifatorial e compartilha muitos fatores da sarcopenia relacionados à idade.[36] A prevalência é variável, dependendo do tipo de câncer e dos métodos de diagnóstico utilizados; poucos estudos oncológicos utilizaram os critérios combinados de baixa MM e função muscular comprometida.[37] Uma metanálise recente de pacientes com neoplasias sólidas mostrou uma prevalência de sarcopenia variando de 11 a 74%.[37]

Hospitalização por doença aguda pode estar associada a uma perda de MM ainda maior do que no câncer. Na cirurgia eletiva de prótese de quadril, por exemplo, em 5 dias de internação, existe um declínio significativo no quadríceps de 3,4 ± 1,0% e na área transversal do músculo da coxa de 4,2 ± 1,1%. As sarcopenias agudas secundárias a hospitalização ou exacerbações de doenças crônicas podem ser parcialmente recuperáveis ou podem levar a risco aumentado de desenvolvimento de sarcopenia em uma idade mais precoce.[38]

SARCOPENIA EM DOENÇAS ENDÓCRINAS

Diabetes melito

O dano aos músculos esqueléticos tem sido descrito como uma nova complicação do diabetes melito (DM).[39] A sarcopenia ocorre mais precocemente, entre 50 e 60 anos de idade, em pessoas com DM tipo 2 (DM2) e está cada vez mais associada ao aumento da fragilidade, mortalidade, maiores taxas de hospitalização, incapacidade e eventos cardiovasculares, em relação aos pacientes não sarcopênicos com DM.[40]

A associação com sarcopenia é 3 a 8 vezes maior (16%) entre os diabéticos do que nos controles.[39] É ainda maior no diabetes latente autoimune do adulto (LADA) (35%), em relação aos controles (9,8%).[40] Além do risco aumentado de sarcopenia em pacientes com DM2, idosos com sarcopenia podem ter aumento do risco de desenvolvimento de DM2.[41,42]

A capacidade oxidativa reduzida do envelhecimento muscular, a disfunção mitocondrial e a inflamação crônica de baixo grau estão associadas à resistência à insulina. Quanto maior a hemoglobina glicada ($[HbA_{1c}] > 8,5\%$), pior a apresentação da sarcopenia. A perda de receptores de insulina que resulta da perda de MM está associada a um controle inadequado do DM. Outras causas específicas de perda muscular no DM são neuropatia; baixos níveis de testosterona; obesidade; redução do mTOR; e diminuição do fluxo sanguíneo para os músculos.[43]

Obesidade

A obesidade sarcopênica (OS) é geralmente definida como o aumento da massa gorda em pacientes idosos, sem crescimento paralelo adequado da MM e da força muscular. Não há consenso sobre a definição de OS. As definições

atuais combinam sarcopenia, definida de acordo com critérios variáveis, com presença de obesidade, definida como IMC ≥ 30 kg/m^2 ou por níveis de adiposidade.[44]

Existe uma associação bidirecional entre sarcopenia e obesidade na patogênese da OS. Por um lado, baixa MM pode levar a taxas metabólicas de repouso diminuídas e redução do gasto energético total, promovendo ganho de gordura. Por outro lado, obesidade pode favorecer o desenvolvimento e a progressão da sarcopenia por meio de uma rede multifatorial de alterações.[45] Na patogênese da OS ocorre uma interação dos mecanismos comuns da sarcopenia relacionada à idade associada à resposta inflamatória crônica, desencadeada pela infiltração de tecido adiposo pelas células imunológicas, o que aumenta adipocinas e citocinas, criando uma condição inflamatória, com consequentes declínio na atividade física e piora da resistência insulínica. Esse mecanismo é um dos principais fatores envolvidos na criação e manutenção de um ciclo vicioso de diminuição da força muscular em pacientes idosos e obesos. Mais importante, a OS demonstrou aumentar a mortalidade e a incapacidade por todas as causas.[46]

A diversidade de critérios utilizados no diagnóstico da OS resulta em uma prevalência variável, variando de 4,4 a 84% nos homens e de 3,6 a 94% nas mulheres.[47,48] Quando os critérios da FNIH foram aplicados à coorte da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES) nos EUA, as taxas globais de OS foram de 12,6% nos homens e 33,5% nas mulheres, taxas que aumentaram progressivamente com a idade.[48]

Alterações na composição corporal após cirurgia bariátrica, como uma perda sustentada de gordura corporal, estão associadas a uma inevitável perda corporal de MM. A MM representou 27,7% da perda total de peso alcançada 1 ano após a derivação gástrica em Y de Roux. Esse desequilíbrio leva a um distúrbio indesejável na taxa metabólica de repouso, temperatura corporal e até na manutenção do peso.[49]

Síndrome de Cushing

A fraqueza muscular é uma das características clínicas da síndrome de Cushing (SC), ocorrendo em 40 a 70% dos pacientes.[50] A musculatura proximal dos membros inferiores é a mais afetada. Consequentemente, os pacientes geralmente se queixam da incapacidade de levantar-se de uma posição agachada ou subir escadas, enquanto o ato de correr ou andar permanece menos afetado.[51]

Sabe-se que os glicocorticoides alteram a composição e a força das fibras musculares, com perda de fibras do tipo II, mesmo após um curto período de exposição.[51] O excesso de cortisol tem efeitos adversos significativos no músculo, por meio da enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11βHSD1), que reduz a síntese de proteínas musculares e ativa a proteólise muscular, prejudicando a função mitocondrial e diminuindo a excitabilidade sarcolêmica. O cortisol, direta e indiretamente, leva a catabolismo muscular, resistência à insulina e DM.[52] Ocorre também deposição de gordura no músculo, diminuição da capacidade oxidativa dos músculos e perda de fibras. Além disso, inatividade prolongada parece sensibilizar o músculo esquelético aos efeitos catabólicos do cortisol.[52]

Mesmo um excesso leve de cortisol em mulheres com hipercortisolismo subclínico pode diminuir a MM esquelética, principalmente nos membros inferiores.[53] Existe também um efeito duradouro da SC na função muscular que pode perdurar por períodos de curto (6 a 8 meses) ou longo prazo (> 2 anos) após o tratamento bem-sucedido da SC.[54]

Osteossarcopenia

A sarcopenia e a osteoporose compartilham fatores de risco e vias biológicas e estão associadas a uma incapacidade física significativa, representando uma ameaça de perda de independência na vida adulta, com aumento significativo da taxa de mortalidade.[55] A combinação dessas duas doenças foi descrita como um “dueto perigoso” que combina a propensão a quedas da sarcopenia com a vulnerabilidade dos ossos em pacientes com osteoporose.[56]

Há evidências abundantes de que alterações na massa óssea estão intimamente associadas a alterações na MM. Foi observada correlação direta entre ossos e músculos.[57] Muitas vias compartilhadas estão envolvidas nessa interação e podem explicar o desenvolvimento e a progressão da osteossarcopenia. Além da idade, vários outros fatores desempenham um papel no desenvolvimento da osteossarcopenia, como fatores mecânicos, bioquímicos, polimorfismos genéticos e de estilo de vida, todos contribuindo para a involução da “unidade músculo-osso”.[58]Hormônios envolvidos nessa alteração incluem GH, fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), hormônios sexuais e vitamina D, que estão sujeitos a reduções relacionadas à idade. Além de citocinas inflamatórias, mioquinas (miostatina, folistatina e irisina) e osteocinas (osteocalcina e esclerostina), promovem a comunicação entre eles.[59]

Os dados epidemiológicos da osteossarcopenia são bastante limitados. Sua prevalência tem se mostrado bastante variável: 10,4% em homens e 15,1% das mulheres chineses,[60] contra até 37% em idosos ocidentais com histórico de

quedas.[56] A osteossarcopenia está associada a maior mortalidade em 1 ano após fratura de quadril (15,1%), *versus* 5,1% nos pacientes com osteoporose e 10,3% naqueles com sarcopenia.[61]

Deficiência de hormônio do crescimento

O GH estimula o anabolismo ósseo e muscular, seja por um efeito direto via receptores do GH (GHR) ou por um efeito indireto via estimulação da produção IGF-1.[62] O envelhecimento está associado a um declínio progressivo da secreção de GH e IGF-1, um processo fisiológico frequentemente chamado de somatopausa.[63] Os níveis de IGF-1 entre populações de meia-idade e idosas têm sido associados de forma independente à MM e ao desempenho físico em homens, mas não em mulheres.[64]

O anabolismo muscular do GH e do IGF-1 pode ser observado *in vitro*[65] e em modelos animais *in vivo*.[66,67] No entanto, os níveis fisiológicos e suprafisiológicos de GH e IGF-1 circulantes não tiveram efeitos comprovados na MM em humanos saudáveis, contrastando com a redução da massa muscular e óssea, bem como aumento da massa gorda, observados em pacientes com a síndrome de Laron (mutações no GHR), e em pacientes adultos com hipopituitarismo adquirido e deficiência de GH (DGH).[68]

Convém salientar que a redução da MM associada à DGH humana nem sempre é indicativa de disfunção, enquanto parâmetros de força muscular e maior resistência periférica à fadiga foram descritos em casos isolados graves de DGH.[68,69] Tais achados contrastantes devem ser lembrados quando se analisam as implicações da terapia com GH na sarcopenia de indivíduos com DGH e sem DGH. Uma revisão sistemática e metanálise recentes concluíram que, em idosos sem DGH, a suplementação de GH não é uma terapia apropriada para a sarcopenia, pois o GH aumenta a MM sem melhorar a força muscular ou o desempenho físico, e está associado à alta incidência de eventos adversos. O mesmo aconteceu com o uso do hormônio liberador de GH (GHRH) ou suplementação de IGF-1 em idosos.[70,71] Vale ressaltar aqui que a combinação da terapia com GH com exercícios resistidos ou suplementação de testosterona também é de pouco valor, muito limitada ou sem impacto no desempenho muscular em idosos.[72]

Outras doenças endócrinas

A sarcopenia pode estar presente em várias endocrinopatias, incluindo hipogonadismo masculino e hipertireoidismo. Os níveis de testosterona diminuem 1% ao ano a partir dos 30 anos de idade, metade em consequência do aumento da massa gorda que ocorre com o envelhecimento,[73] em associação à disfunção hipotalâmica e à diminuição da resposta das células de Leydig às gonadotrofinas. O hipogonadismo está associado ao envelhecimento e à sarcopenia secundária. Estudos têm relatado consistentemente associações entre baixos níveis de testosterona e composição corporal alterada em homens. Os possíveis mecanismos que ligam os hormônios sexuais à composição corporal incluem efeitos da adiposidade nos níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), efeitos da testosterona na regulação da diferenciação de células-tronco mesenquimais e síntese proteica muscular, ativação de vias inflamatórias ou aumento do cortisol.[74] Uma prevalência de sarcopenia de 40 a 50% foi observada em pacientes hipogonádicos com DRC ou cirrose.[75]

Os hormônios da tireoide regulam a expressão de genes no tecido muscular envolvidos principalmente no metabolismo energético. O hipertireoidismo aumenta o catabolismo proteico levando à perda de MM, acelera a termogênese e induz a gliconeogênese e a lipólise, metabolizando aminoácidos dos músculos e ácidos graxos livres do tecido adiposo que resultam em um aumento do gasto energético.[76] Ocorre diminuição de até 20% na MM e de 40% da força no hipertireoidismo, melhorando após o tratamento.[77] O Quadro 97.3 demonstra doenças frequentes nas quais a sarcopenia deve ser investigada.

TRATAMENTO

Atualmente, o tratamento padrão para sarcopenia depende de treinamento resistido e suplementos alimentares, com evidências mínimas de quaisquer efeitos benéficos de tratamento farmacológico. As estratégias de tratamento são semelhantes para a sarcopenia relacionada ou não à idade, embora a identificação de uma causa específica seja de fundamental importância para determinar um curso de tratamento adequado.[3] As principais abordagens para o tratamento da sarcopenia são citadas a seguir.

Quadro 97.3 Condições clínicas associadas à sarcopenia.

Endócrinas

- Hipogonadismo
- Hipercortisolismo
- Hipertireoidismo
- Diabetes melito
- Obesidade e pós-cirurgia bariátrica
- Deficiência de hormônio do crescimento (GH)

Não endócrinas

- Doença renal crônica
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Câncer
- Infecção crônica
- Infecção pelo HIV
- Hepatite
- Doenças inflamatórias
  - Doença inflamatória intestinal
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Artrite reumatoide
  - Espondilite anquilosante
  - Esclerose múltipla
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Cirrose hepática
- Doenças neurodegenerativas
- Neuropatias periféricas
- Miopatias e distrofias musculares

Outras

- Desuso
- Nutrição inadequada
- Caquexia
- Pós-transplante de órgãos

HIV: vírus da imunodeficiência humana

Exercício físico

Os efeitos do treinamento resistido (TR) no aumento de MM e força são conhecidos em jovens e idosos.[78] Em uma revisão sistemática, uma intervenção de exercício produziu melhora na MM em 79% dos estudos, força muscular em 82%

e desempenho físico em 92,8%. No entanto, todos os pontos finais mostraram um pequeno benefício de suplementação alimentar adicional.[79,80] A literatura recomenda fortemente o treinamento resistido de intensidade moderada a alta para tratar a sarcopenia.[79,80]

Suplementação nutricional

A relação entre ingestão de proteínas e MM é bem conhecida; a ingestão média de pacientes idosos é inferior a 0,8 g/kg/dia e, portanto, abaixo do recomendado de 1 a 1,2 g/kg/dia para idosos saudáveis e de 1,2 a 1,5 g/kg/dia para pacientes geriátricos com doenças agudas e crônicas.[81] Recomendações de maior ingestão de proteína (> 2 g/kg/dia) são apropriadas apenas para doentes muito graves ou na vigência de um estado pró-inflamatório e catabólico muito intenso.[3] Os estudos envolvendo suplementação proteica na prevenção e tratamento da sarcopenia basearam-se em protocolos heterogêneos em termos de dosagem e duração do estudo. Doses mais elevadas de proteína (40 g/dia) demonstraram efeito aditivo entre suplementação proteica e exercício na função muscular em pacientes idosos e em indivíduos frágeis.[82]

Sob condições patológicas, as proteínas da dieta não produzem adequadamente síntese proteica muscular pós-prandial (SMP). Aminoácidos essenciais são necessários (principalmente leucina, mas também glutamina e arginina), para induzir um impacto na SMP. Se ingerida após uma sessão de treinamento de resistência, a proteína aumenta a entrega de aminoácidos ao músculo, por meio do fluxo sanguíneo e da ativação da via mTOR.[83] Duas revisões sistemáticas mostraram que o β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB)[84] e a leucina[85]levaram à melhora na MM e na preservação da força muscular em idosos com sarcopenia ou fragilidade.

Estudos transversais e observacionais encontraram associação entre baixos níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD) e baixa MM e perda muscular. Um grande número de estudos randomizados avaliou como a suplementação de vitamina D afetava a função muscular e encontrou melhora no equilíbrio e na função. Metanálise mostrou diminuição de 14 a 34% das quedas, mais pronunciada nos indivíduos com níveis basais mais baixos de 25OHD.[86] Por outro lado, outros estudos não mostraram resultados igualmente positivos.[87] Com base no efeito positivo da vitamina D na função muscular, as diretrizes recomendam uma ingestão média diária de vitamina D de pelo menos 1.000 UI a 4.000 UI para todos os idosos, a fim de reduzir o risco de quedas, almejando um valor de 25OHD > 30 ng/mℓ.[88]

A creatina é um suplemento alimentar popular usado por atletas. Um efeito benéfico da creatina, na dose de 5 g/dia, na MM e na força, foi relatado em indivíduos acima de 65 anos de idade.[89] De fato, os resultados de uma metanálise apoiam o papel da suplementação de creatina durante o treino resistido como um potencializador do ganho de força e desempenho funcional da MM.[90]

Outros agentes farmacológicos

A terapia de reposição de testosterona produz melhora na MM e na força em homens saudáveis e mais velhos com hipogonadismo.[91] Contudo, ainda existe uma falta de evidência em indivíduos com sarcopenia,[3] além dos possíveis efeitos colaterais. Mais recentemente, um modulador seletivo não esteroide de receptores de andrógenos (SARM) tem sido investigado para o tratamento de limitações funcionais. Os SARM se ligam ao receptor de andrógeno e agem como agonistas androgênicos potentes em tecidos-alvo seletivos, como músculo e osso. Um estudo envolvendo idosos com sarcopenia avaliou o efeito do SARM MK-0773 e não encontrou efeitos benéficos na função muscular. Outros SARM (p. ex., LGD-4033, BMS-564929 e enobosarm) foram testados em idosos sarcopênicos e não tiveram vantagem sobre a testosterona.[92]

Terapia antimiostatina

A miostatina, um membro da superfamília do fator transformador do crescimento beta (TGF-β), liga-se ao receptor IIb8 da ativina e inibe a síntese de proteínas musculares pela via do AKT-mTOR; é altamente expressa nas células musculares esqueléticas.[93] As estratégias para diminuir seus efeitos incluem tratamento com receptores de miostatina defeituosos, anticorpos antimiostatina e anticorpos para o receptor de miostatina, ActRIIB. Todos esses tratamentos produziram algum efeito benéfico na MM em pelo menos um critério funcional, porém ainda em fase pré-clínica. Os resultados com o anticorpo anti-ActRIIB *bimagrumab* (BYM338) são duvidosos. Observou-se aumento da MM em pacientes com caquexia induzida por DPOC, bem como a MM e a função em pacientes com sarcopenia, mas não houve efeitos benéficos em pacientes com miosite. Além disso, novos tipos de tratamento estão em desenvolvimento, incluindo agentes anabolizantes, anticitocinas e medicamentos destinados a promover o apetite e o peso corporal, como a *anamorrelina*, um análogo da grelina, indicado quando anorexia-caquexia é responsável pela sarcopenia.[94]

Resumo

A sarcopenia é um distúrbio frequente que afeta idosos e pacientes não idosos com doenças crônicas, podendo ter impacto desfavorável no resultado da doença. Sua fisiopatologia envolve diferentes mecanismos específicos para cada doença que se sobrepõe ao processo de envelhecimento da sarcopenia. O diagnóstico deve se basear em suspeita clínica, avaliação da força muscular, quantificação e desempenho muscular. Sarcopenia é diagnosticada quando fraqueza muscular e/ou baixa função muscular se associam à perda de massa muscular. A conscientização da apresentação da sarcopenia no contexto clínico de outras doenças é fundamental para garantir que medidas preventivas possam ser implementadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in older people. Age Ageing. 2010; 39:412-23.
2. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. J Diabetes Metab Dis. 2017; 16:21.
3. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD Position paper. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019; 10:956-61.
4. Tournadre A, Vial G, Capel F et al. Sarcopenia. Joint Bone Spine. 2018; 86:39-45.
5. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:819-29.
6. Hara LM, Freiria CN, Silva GM et al. Anorexia of aging associated with nutrients intake in brazilian elderly. J Nutr Health Aging. 2019; 23:606-13.
7. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol. 1998; 147:755-63.
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2018; 48:16-31.
9. Studenski SA, Peters KW, Alley DE et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69:547-58.
10. 0 Chen LK, Liu LK, Woo J et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2014; 15:95-101.
11. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2011; 12:249-56.
12. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. J Am Med Dir Assoc. 2011; 12:403-9.
13. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. J Nutr Health Aging. 2018; 22:1148-61.
14. Alley DE, Shardell MD, Peters KW et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69:559-66.
15. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69:567-75.
16. Dam TT, Peters KW, Fragala M et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69:584-90.
17. Rossi AP, Micciolo R, Rubele S et al. Assessing the risk of sarcopenia in the elderly: the mini sarcopenia risk assessment (MSRA) questionnaire. J Nutr Health Aging. 2017; 21:743-9.
18. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. J Nutr Health Aging. 2018; 22:1148-61.
19. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14:531-2.
20. Setiati S. Diagnostic tools for sarcopenia: can we get less expensive and accurate methods? Acta Med Indones. 2019; 51:93-94.
21. Kawakami R, Murakami H, Sanada K et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. Geriatr Gerontol Int. 2015; 15:969-76.
22. Tosato M, Marzetti E, Cesari M et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. Aging Clin Exp Res. 2017; 29:19-27.
23. Stringer HJ, Wilson D. The role of ultrasound as a diagnostic tool for sarcopenia. J Frailty Aging. 2018; 7:258-61.
24. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. Res Quart Exerc Sport. 1999; 70:113-9.
25. Makarevich AE, Lemiasheuskaya S. Dynamics of body composition in male patients during chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development. Pneumonol Alergol Pol. 2015; 83:424-3.
26. Kim SH, Shin MJ, Shin YB et al. Sarcopenia associated with chronic obstructive pulmonary disease. J Bone Metab. 2019; 26:65-74.

27. Munhoz RLCT, Costa FM, Jonasson TH et al. Body composition and sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Endocrine. 2018; 60:95-102.
28. Jones SE, Maddocks M, Kon SSC e et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. Thorax. 2015; 70:213-8.
29. Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T. Sarcopenia in chronic kidney disease: factors, mechanisms, and therapeutic interventions. Biol Pharm Bull. 2019; 42:1437-45.
30. Kim JK, Kim SG, Oh JE et al. Impact of sarcopenia on long-term mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. Korean J Intern Med. 2019; 34:599-607.
31. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30:1718-25.
32. Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguelez P et al. Lean mass abnormalities in heart failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity, and cachexia. Curr Probl Cardiol. 2019 Mar 28 [Epub ahead of print].
33. Saitoh M, Ishida J, Doehner W et al. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: Review update 2016. Int J Cardiol. 2017; 238:5-11.
34. Ryan E, McNicholas D, Creavin B et al. Sarcopenia and inflammatory bowel disease: a systematic review. Inflam Bowel Dis. 2019; 25;67-73.
35. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG et al. Sarcopenia in patients with rheumatic diseases: prevalence and associated risk factors. J Clin Med. 2018; 7:504.
36. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer. Nutr Clin Pract. 2017; 32:30-9.
37. Shachar SS, Williams GR, Muss HB et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. Eur J Cancer. 2016; 57:58-67.
38. Kouw IWK, Groen BBL, Smeets JSJ et al. One week of hospitalization following elective hip surgery induces substantial muscle atrophy in older patients. J Am Med Dir Assoc. 2019; 20:35-42.
39. Trierweiler H, Kisielewicz G, Hoffmann Jonasson T et al. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2018; 10:25.
40. Hamasaki H, Kawashima Y, Katsuyama H et al. Association of handgrip strength with hospitalization, cardiovascular events, and mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Scient Reports. 2017; 7:7041.
41. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12:1057-72.
42. Son JW, Lee SS, Kim SR et al. Low muscle mass and risk of type 2 diabetes in middle-aged and older adults: findings from the KoGES. Diabetologia. 2017; 60:865-72.
43. Yoon JW, Ha YC, Kim KM et al. Hyperglycemia is associated with impaired muscle quality in older men with diabetes: the Korean longitudinal study on health and aging. Diabetes Metab J. 2016; 40:140-6.
44. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. Hormones. 2018; 17:321-31.
45. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M et al. Sarcopenic obesity: epidemiologic evidence, pathophysiology, and therapeutic perspectives. Curr Obes Rep. 2019 Oct 25 [Epub ahead of print].
46. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y et al. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge. Obes Facts. 2018; 11:294-305.
47. Batsis JA, Mackenzie TA, Emeny RT et al. Low lean mass with and without obesity, and mortality: results from the 1999–2004 national health and nutrition examination survey. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017; 72:1445-51.
48. Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA et al. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. J Am Geriatr Soc. 2013; 61:974-80.
49. Vaurs C, Diméglio C, Charras L et al. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. Diabetes Metab. 2015; 41:416-21.
50. Minetto MA, Lanfranco F, Motta G et al. Steroid myopathy: some unresolved issues. J Endocrinol Invest. 2011; 34:370-5.
51. Minetto MA, Qaisar R, Agoni V et al. Quantitative and qualitative adaptations of muscle fibers to glucocorticoids. Muscle Nerve. 2015; 52:631-9.
52. Ferrando AA, Stuart CA, Sheffield-Moore M et al. Inactivity amplifies the catabolic response of skeletal muscle to cortisol. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:3515-21.
53. Kim JH, Kwak MK, Ahn SH et al. Alteration in skeletal muscle mass in women with subclinical hypercortisolism. Endocrine. 2018; 61:134-43.
54. Berr CM, Stieg MR, Deutschbein T et al. Persistence of myopathy in Cushing's syndrome: evaluation of the German Cushing's Registry. Eur J Endocrinol. 2017; 176:737-46.
55. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. Osteoporosis Int. 2017; 28:2781-90.
56. Hassa EB, Duque G. Osteosarcopenia: a new geriatric syndrome. Austr Fam Phys. 2017; 46:849-53.
57. Paintin J, Cooper C, Dennison E. Osteosarcopenia. Brit J Hosp Med. 2018; 79:253-8.
58. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocr Rev. 2008; 29:535-59.
59. Yakabe M, Hosoi T, Akishita M et al. Updated concept of sarcopenia based on muscle-bone relationship. J Bone Miner Metab. 2019 Oct 3 [Epub ahead of print].
60. Wang YJ, Wang Y, Zhan JK et al. Sarco-osteoporosis: prevalence and association with frailty in Chinese community-dwelling older adults. Int J Endocrinol. 2015; 2015:482940.
61. Yoo JIl, Kim H, Ha YC et al. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. J Korean Med Sci. 2018; 33:e27.

62. Pollock RD, Carter S, Velloso CP et al. An investigation into the relationship between age and physiological function in highly active older adults. J Physiol, 2015;593:657-80.
63. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. Ann Intern Med. 2008; 149:601-11.
64. Chen LY, Wu YH, Liu LK et al. Association among serum insulin-like growth factor-1, frailty, muscle mass, bone mineral density, and physical performance among community-dwelling middle-aged and older adults in Taiwan. Rejuv Res. 2018; 21:270-7.
65. Nieuwpoort IC van, Vlot MC, Schaap LA et al. The relationship between serum IGF-1, handgrip strength, physical performance and falls in elderly men and women. Eur J Endocrinol. 2018; 179:73-84.
66. Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. Brit J Pharmacol. 2008; 154:557-68.
67. Brat O, Ziv I, Klinger B et al. Muscle force and endurance in untreated and human growth hormone or insulin-like growth factor-I-treated patients with growth hormone deficiency or Laron syndrome. Horm Res. 1997; 47:45-8.
68. Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. F1000 Res. 2017; 6:2017.
69. Andrade-Guimarães AL, Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R et al. Adult individuals with congenital, untreated, severe isolated growth hormone deficiency have satisfactory muscular function. Endocrine. 2019; 63:112-9.
70. De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I et al. Pharmacological interventions to improve muscle mass, muscle strength and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Drugs Aging. 2018; 35:719-34.
71. Sattler FR. Growth hormone in the aging male. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27:541-55.
72. Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K et al. Muscle strength in elderly adults with GH deficiency after 10 years of GH replacement. Eur J Endocrinol. 2010; 163:207-15.
73. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev. 2005; 26:833-76.
74. Zybek-Kocik A, Sawicka-Gutaj N, Szczepanek-Parulska E et al. The association between irisin and muscle metabolism in different thyroid disorders. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 88:460-7.
75. Boj-Carceller D, Sanz-París A, Sánchez-Oriz E et al. Treatment of subclinical hyperthyroidism: effect on body composition. Nutr Hospit. 2015; 32:2331-7.
76. Landi F, Marzetti E, Martone AM et al. Exercise as a remedy for sarcopenia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014; 17:25-31.
77. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. Osteoporosis Int. 2017; 28:1817-33.
78. Zaleski AL, Taylor BA, Panza GA et al. Coming of age: considerations in the prescription of exercise for older adults. Meth DeBakey Cardiovasc J. 2016; 12:98-104.
79. Kerstetter JE, Kenny AM, Insogna KL. Dietary protein and skeletal health: a review of recent human research. Curr Opin Lipidol. 2011; 22:16-20.
80. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO et al. Clinical review: the effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:2997-3006.
81. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. Osteoporosis Int. 2017; 28:1817-33.
82. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. Am J Clin Nutr. 2016; 103:830-40.
83. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. J Int Soc Sports Nutr. 2017; 14:18.
84. Bear DE, Langan A, Dimidi E et al. β-Hydroxy-β-methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2019; 109:1119-32.
85. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Beneficial effects of leucine supplementation on criteria for sarcopenia: A systematic review. Nutrients. 2019 [Epub ahead of print].
86. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the american geriatrics society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. J Am Geriatr Soc. 2014; 62:147-52.
87. Deutz NEPP, Bauer JM, Barazzoni R et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr. 2014; 33:929-36.
88. Chalé A, Cloutier GJ, Hau C et al. Efficacy of whey protein supplementation on resistance exercise-induced changes in lean mass, muscle strength, and physical function in mobility-limited older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013; 68:682-90.
89. Devries MC, Phillips SM. Creatine supplementation during resistance training in older adults-a meta-analysis. Med Sci Sports Exerc. 2014; 46:1194-203.
90. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D et al. Differential anabolic effects of testosterone and amino acid feeding in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:358-62.
91. Fitts RH, Peters JR, Dillon EL et al. Weekly versus monthly testosterone administration on fast and slow skeletal muscle fibers in older adult males. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E223-E231.
92. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. J Cachexia, Sarcopenia Muscle. 2011; 2:153-61.
93. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges – a mini-review. Gerontology. 2014; 60:289-93.

94. Blum RA, Mair S, Duus EM. Appetite and food intake results from phase I studies of anamorelin. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019; 10:1027-35.

98

Emergências Endócrinas

Fabiano M. Serfaty • Fernanda Vaisman • Denise Momesso • Lucio Vilar

EMERGÊNCIAS TIREOIDIANAS

Crise tireotóxica

A crise tireotóxica (CT) ou tempestade tireoidiana é uma condição grave de exacerbação clínica do hipertireoidismo, com taxa de mortalidade em torno de 10%. Corresponde a 1 a 2% das admissões hospitalares por tireotoxicose e, se não adequadamente tratada, pode ser fatal. Ocorre em pacientes com hipertireoidismo prévio conhecido ou não, sem tratamento adequado, submetidos a eventos agudos precipitantes. Está tipicamente associada à doença de Graves, mas pode acontecer em pacientes com bócio nodular tóxico ou qualquer forma de tireotoxicose endógena.[1-5]

■ *Etiopatogenia*

Os *fatores precipitantes* mais frequentes são: infecção (mais comum), cirurgias tireoidianas e extratireoidianas, indução anestésica, sobrecarga aguda de iodo (terapia com radioiodo, uso de contrastes iodados), retirada abrupta da medicação antitireoidiana, gestação e parto, extrações dentárias, hipoglicemia, cetoacidose diabética, quimioterapia, palpação vigorosa da tireoide, traumatismo na região cervical, estresse emocional, tromboembolismo pulmonar, indução anestésica, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).[2-9] Há relatos de CT em pacientes com intoxicação por ácido acetilsalicílico (aumenta a quantidade de tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3) livres circulantes, por competir com esses hormônios pela ligação à globulina ligadora de tiroxina [TBG]), tireoidite subaguda, tireotropinoma e mola hidatiforme.[5,8,10-12] Entretanto, 25 a 43% dos casos podem não apresentar doença intercorrente ou fator desencadeante identificáveis.[5,8]

Os mecanismos responsáveis pelo agravamento da tireotoxicose por esses fatores precipitantes não são totalmente compreendidos, mas parecem estar relacionados com a liberação de citocinas inflamatórias e as alterações imunológicas.[2-5] Tipicamente, os níveis séricos hormonais (elevação de T_4 e T_3, com supressão do hormônio tireoestimulante [TSH]) na CT são similares àqueles observados na tireotoxicose não complicada.[5,7] Entretanto, as frações livres dos hormônios tireoidianos (HT) são geralmente mais elevadas na CT.[7]Ademais, não existe um valor de HT acima do qual a CT invariavelmente ocorra. Mais importante do que o valor absoluto dos HT é a velocidade da sua elevação, sendo um aumento súbito dos seus níveis circulantes responsável pelo desencadeamento da CT.[4,8]

■ *Manifestações clínicas*

O *quadro clínico* da CT envolve sinais e sintomas de exacerbação da tireotoxicose, como hipermetabolismo grave e manifestações adrenérgicas, envolvendo os diversos sistemas, conforme mostrado no Quadro 98.1.[2-5,11-14]

As manifestações clássicas da CT incluem febre, marcante taquicardia, insuficiência cardíaca, tremores, náuseas e vômitos, diarreia, desidratação, inquietação, agitação extrema, delírio ou coma. A febre é típica e pode exceder 41°C. Os pacientes podem eventualmente apresentar verdadeira psicose ou deterioração acentuada de um comportamento previamente anormal. Sinais e sintomas de descompensação em vários órgãos são observados. ICC pode também ocorrer, com edema periférico, hepatomegalia congestiva e dificuldade respiratória. Taquicardia marcante e taquiarritmias, como a fibrilação atrial, são comuns. Dano hepático e icterícia podem originar-se de ICC ou má perfusão hepática. Febre e vômitos podem produzir desidratação e azotemia pré-renal. Dor abdominal pode ser uma característica significativa. O

quadro clínico pode ser mascarado por infecções secundárias. A morte pode ser causada por arritmia cardíaca, ICC, hipertermia ou outros fatores não identificados.[1-5,8,13]

Quadro 98.1 Manifestações da crise tireotóxica (CT).

Manifestações hipermetabólicas
Sudorese profusa; tremores; febre
Manifestações cardiovasculares
Taquicardia; arritmias cardíacas (sobretudo, fibrilação atrial); insuficiência cardíaca, podendo evoluir para hipotensão, edema pulmonar e colapso cardiovascular
Manifestações neuropsiquiátricas
Agitação; delírio; psicose; alterações do nível de consciência, que podem evoluir progressivamente para apatia, estupor e coma
Manifestações gastrintestinais
Náuseas; vômitos; dor abdominal
Formas clínicas atípicas
CT sem febre; coma; estado epiléptico; infarto cerebral não embólico; confusão mental; insuficiência adrenal ou hepática aguda; abdome agudo

Raramente, a CT assume uma forma muito diferente, chamada de *tempestade apática*, com extrema fraqueza, apatia emocional, confusão e febre baixa ou ausente. Outras apresentações atípicas incluem abdome agudo, insuficiência hepática aguda ou crise adrenal.[2,5,13-16]

■ *Diagnóstico*

O *diagnóstico* da CT é clínico. A presença de quadro clínico compatível, associado a história de hipertireoidismo prévioe/ou bócio e/ou oftalmopatia, é suficiente para estabelecer o diagnóstico e iniciar o tratamento. O índice de Burch e Wartofsky (Quadro 98.2) consiste em um guia útil, facilitando o pronto reconhecimento de um quadro grave de tireotoxicose.[3] Não se deve protelar o início do tratamento aguardando resultados de dosagem sérica de HT.[3]

Os *achados laboratoriais* são elevação de T_4 total e T_3 total (podendo estar em níveis similares aos da tireotoxicose não complicada), com aumento mais significativo das frações livres desses hormônios. Os níveis de TSH estão suprimidos, exceto nos raríssimos casos de CT por adenomas secretores de TSH. Não existem valores de dosagem dos HT específicos para diagnóstico de CT.[2-5,7] Outros achados laboratoriais são: hiperglicemia; leucocitose leve com pequeno desvio à esquerda (desvio à esquerda acentuado é indicativo de infecção); e testes de função hepática alterados, estando hiperbilirrubinemia associada a um prognóstico desfavorável.[2,4,5] Os eletrólitos costumam ser normais, mas pode haver discreta hipercalcemia. As provas de função hepática geralmente estão alteradas, e a icterícia associa-se a um mau prognóstico.[2,6,8]

A captação de ^{131}I nas 24 horas encontra-se elevada, e a captação de ^{131}I em duas horas pode ser utilizada para a rápida confirmação de hiperfunção tireoidiana.[2,4]

■ *Tratamento*

O tratamento deve ser iniciado precocemente e envolve controle da tireotoxicose e dos seus fatores precipitantes, associado com terapia de suporte (Quadro 98.3).

A identificação do fator precipitante e seu correto tratamento são de extrema importância. Possíveis focos infecciosos devem ser rastreados, e antibioticoterapia apropriada deve ser instituída precocemente, sendo controverso o uso de antibioticoterapia empírica. Hidratação vigorosa, monitoramento e suporte hemodinâmico devem ser assegurados, de preferência em ambiente de terapia intensiva. As manifestações cardiovasculares (disfunção cardíaca, arritmias, fibrilação

atrial) devem ser adequadamente manejadas.[1-4] Suportes respiratório e nutricional podem ser necessários. O controle da temperatura corporal deve ser precoce e gradual, sendo indicados o uso de paracetamol, bolsas de gelo e outras medidas físicas para o resfriamento corporal (evitando-se os calafrios). O ácido acetilsalicílico não é recomendado por promover a liberação do T_4 da sua proteína carreadora no plasma (TBG), o que pode agravar o hipertireoidismo.[4,5,8]

O controle da tireotoxicose pode ser obtido por meio do bloqueio da síntese e da secreção de HT, além da inibição da sua ação periférica.[1,5] Esse bloqueio é obtido rapidamente por meio do uso dos fármacos antitireoidianos (tionamidas), associados com iodo orgânico.[1,17,18] O bloqueio da ação periférica visa à redução da conversão periférica de T_4 em T_3 e pode ser obtido com o uso de betabloqueadores, glicocorticoides (GC) e propiltiouracila (PTU).[1-5]

Quadro 98.2 Critérios diagnósticos da tempestade tireoidiana.

Manifestação	Escore
Disfunção termorreguladora	
37,2 a 37,7	5
37,8 a 38,3	10
38,4 a 38,8	15
38,9 a 39,4	20
39,5 a 39,9	25
> 40	30
Efeitos no sistema nervoso central	
Ausentes	0
Ligeiros: agitação	10
Moderados: delírio, psicose	20
Graves: crise convulsiva, coma	30
Disfunção gastrintestinal-hepática	
Ausente	0
Moderada: diarreia, náuseas/vômitos, dor abdominal	10
Grave: icterícia inexplicável	20
Disfunção cardiovascular	
100 a 109	5
110 a 119	10
120 a 129	15
130 a 139	20
> 140	25
Insuficiência cardíaca congestiva	
Ausente	0

Leve: edema periférico	5
Moderada: estertores em bases pulmonares	10
Grave: edema pulmonar	20
Fibrilação atrial	
Ausente	0
Presente	10
Fator desencadeante	
Negativo	0
Positivo	10

Escore (somatório dos pontos): 45 = altamente sugestivo de tireotoxicose; 25 a 44 = sugestivo de tireotoxicose; < 25 = baixa probabilidade de tireotoxicose. FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto. Adaptado de Burch e Wartofsky, 1993.[3]

As tionamidas devem ser administradas precocemente, sendo capazes de bloquear a organificação do iodo e a síntese hormonal em 1 hora a partir de sua administração.[17] PTU é o fármaco de escolha, por ter efeito adicional de inibição da conversão periférica de T_4 em T_3em altas doses, o que não ocorre com o uso do *metimazol* (MMI). Habitualmente recomenda-se dose de ataque de PTU de 500 a 1.000 mg, seguida de 200 mg a cada 4 horas.[1] O MMI pode ser utilizado na dose de 60 a 80 mg/dia.[1,5] A via de administração preferencial de PTU e MMI é oral (VO) ou enteral, mas também há opção em alguns países de apresentações para uso por via retal ou intravenosa (IV).[1,5,19] Os fármacos antitireoidianos só devem ser suspensos em casos de efeitos colaterais graves: agranulocitose, hepatotoxicidade (elevação em 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN] após o início da medicação), reações alérgicas e anafiláticas graves.[1,5,20]

Quadro 98.3 Tratamento da crise tireotóxica.

Medicamento	Dose	Efeito
Propiltiouracil	Ataque: 500 a 1.000 mg Manutenção: 200 mg VO a cada 4 h	Bloqueio da síntese hormonal Inibição da conversão de T_4 em T_3
Metimazol	Ataque: 50 a 100 mg Manutenção: 5 a 20 mg VO a cada 6 h	Bloqueio da síntese hormonal
Iodeto	Solução de Lugol ou iodeto de potássio concentrado, 5 gotas VO a cada 6 h Iodeto de sódio 0,5 a 1 g IV a cada 12 h* Iopodato ou ácido iopanoico 0,5 g VO a cada 12 h*	Bloqueia a síntese hormonal Inibe a liberação hormonal
Propranolol	40 a 80 mg VO a cada 4 ou 6 h 1 a 3 mg IV a cada 4 ou 6 h	Bloqueio dos efeitos adrenérgicos Inibição da conversão de T_4 em T_3
Glicocorticoides	Hidrocortisona: dose de ataque – 300 mg IV; dose de manutenção – 100 mg IV a cada 8 h Dexametasona: 2 mg IV a cada 6 h	Inibição da conversão de T_4 em T_3 Profilaxia da insuficiência adrenal relativa

*Não comercializado no Brasil. VO: via oral; IV: via intravenosa. Adaptado de Ross et al., 2016;[1] Nayak e Burman, 2006;[2] DeGroot e Bartalela, 2015.[5]

O *iodo orgânico* promove a rápida redução nos níveis séricos de HT por inibir a liberação de T_4 e T_3 (efeito Wolff-Chaikoff).[1-4,16] Esse efeito paradoxal da sobrecarga de iodetos é transitório, sendo seu uso restrito à fase aguda grave. É essencial que o tratamento com iodo não seja iniciado até que um bloqueio efetivo da síntese hormonal tenha sido estabelecido com o uso dos antitireoidianos, pois o iodo isolado funciona como substrato adicional para a síntese hormonal, podendo exacerbar a tireotoxicose.[20] Portanto, o iodo só deve ser iniciado 1 hora após início de tionamidas. O iodo pode ser administrado por via oral (VO) como solução de Lugol ou iodeto de potássio concentrado (5 gotas, a cada 6 horas, VO). Na forma parenteral, o iodeto de sódio (0,5 a 1 g, a cada 12 horas, IV) deve ser administrado lentamente.[1] O uso de contraste radiológico iodado (iopodato ou ácido iopanoico) também impede a liberação hormonal, inibe a conversão periférica do T_4 em T_3 e pode inibir a fixação dos HT aos receptores nucleares. A dose usual é de 0,5 g, a cada 12 horas, VO, e, assim como o iodo, só deve ser administrado 1 hora após as DAT.[1,3] O ácido iopanoico não é mais comercializado no Brasil.

Na impossibilidade de se usar o iodo ou o ácido iopanoico, pode-se empregar o *carbonato de lítio*, que também atua reduzindo a liberação hormonal.[2,3] Ao contrário do iodo, o carbonato de lítio não é sujeito aos fenômenos de escape. A dose recomendada é de 300 mg, a cada 6 horas, VO (manter os níveis séricos de lítio em 0,1 mEq/ℓ). Seu uso clínico é limitado pela importante toxicidade neurológica e renal.[21]

Os *betabloqueadores* inibem a ação periférica das catecolaminas e também podem bloquear a conversão periférica do T_4 em T_3, reduzindo a ação periférica dos HT.[1-5] Esses fármacos proporcionam controle dos sintomas cardiovasculares, melhora da agitação, do comportamento psicótico e dos tremores. O propranolol é o mais utilizado, na dose de 40 a 80 mg, VO, a cada 4 a 6 horas. O hipertireoidismo reduz as concentrações plasmáticas do propranolol, podendo ser necessárias doses elevadas. Labetalol e esmolol (IV) também podem ser utilizados.[1] Caso haja contraindicações para uso do betabloqueador (p. ex., insuficiência cardíaca de baixo débito; asma grave), um bloqueador do canal de cálcio, como diltiazem, pode ser utilizado para redução da frequência cardíaca.

A tireotoxicose pode estar associada à redução da reserva adrenocortical e à insuficiência adrenal relativa.[22] Os *glicocorticoides* devem ser administrados como profilaxia neste caso e pelos seus efeitos inibitórios na conversão periférica de T_4 em T_3.[1,5,22] As opções são dexametasona (2 mg, IV, a cada 6 horas) ou hidrocortisona (dose de ataque, 300 mg, IV; dose de manutenção, 100 mg, a cada 8 h).[1]

Coma mixedematoso

O coma mixedematoso (CM) é definido por sinais e sintomas de hipotireoidismo grave, associados ao rebaixamento do nível de consciência e hipotermia.[21-23] Representa a manifestação clínica mais grave e temida do hipotireoidismo, com taxa de mortalidade que pode atingir 40 a 50% sem tratamento adequado.[23-25]

■ *Etiopatogenia*

O CM pode ocorrer em indivíduos com hipotireoidismo prévio conhecido ou não, inadequadamente tratado ou precipitado por eventos agudos.[25-27] Ocorre geralmente em mulheres idosas, nos meses de inverno, com hipotireoidismo primário de longa data ou, mais raramente, hipotireoidismo central. Os principais *fatores precipitantes* são: infecções (mais comum), sepse, uso de medicamentos (sedativos, tranquilizantes, analgésicos, anestésicos, amiodarona, carbonato de lítio e diuréticos, entre outros), AVC, insuficiência cardíaca e insuficiência respiratória, infarto agudo do miocárdio, exposição ao frio, hipotermia etc.[23-25,28-30]

■ *Manifestações clínicas*

O CM representa um estado de hipometabolismo, cuja *tríade clássica* consiste em: alteração do estado mental (não necessariamente coma), termorregulação deficiente com hipotermia e presença de fator precipitante. Outras manifestações muito características são bradicardia, hipotensão, hipoventilação, hiponatremia e hipoglicemia. O quadro clínico de hipotireoidismo de longa duração não tratado pode ser observado, como pele infiltrada (carotenêmica e fria), macroglossia, fácies edemaciada, pseudomadarose, rarefação de pelos corporais e voz rouca. Convém salientar que muitos pacientes que desenvolvem CM desconhecem ter hipotireoidismo e, nesses casos, dados na história e no exame clínico devem ser

valorizados para suspeita clínica (cicatriz cervical compatível com tireoidectomia, história de radioiodoterapia ou exposição à radiação).[7,25,26]

Manifestações neurológicas invariavelmente ocorrem em graus diversos, desde rebaixamento do nível de consciência, confusão mental, letargia ou coma. Ocorre alentecimento ou abolição dos reflexos tendinosos profundos. *Manifestações psiquiátricas* observadas são bradipsiquismo, déficit de atenção e memória, labilidade emocional e depressão, simulando um quadro de depressão senil.[23-25] Em contraste, o paciente pode ocasionalmente se apresentar com quadro de agitação, com ansiedade grave e alucinações, caracterizando a chamada *loucura mixedematosa*.[31] Convulsões focais e generalizadas ocorrem em até 25% dos casos, podendo estar relacionadas a hiponatremia, hipoglicemia ou hipoxemia.[24] Os achados eletroencefalográficos são inespecíficos, com ondas alentecidas de baixa amplitude, raramente trifásicas. Caso seja obtida amostra de liquor, um aumento modesto nas proteínas liquóricas (< 100 mg/dℓ) pode ser observado.[32]

Hipotermia absoluta (35°C) ou relativa (ausência de febre na infecção) é observada em quase todos os pacientes e ocorre por termorregulação deficiente.[23-25] A intensidade da hipotermia está relacionada com a mortalidade.[27,28] A infecção pode ser mascarada pela possível ausência de febre nessas situações. Por outro lado, a ausência de hipotermia no CM pode ser indicativa de infecção subjacente.[24]

Manifestações cardiovasculares incluem bradicardia, redução da contratilidade miocárdica, baixo débito cardíaco e hipotensão. Cardiomegalia pode ser decorrente de derrame pericárdico ou, menos frequentemente, de insuficiência cardíaca. Hipotensão pode decorrer de redução do volume intravascular, colapso vascular ou insuficiência adrenal associada. O eletrocardiograma (ECG) pode evidenciar bradicardia, baixa voltagem, prolongamento intervalo QT e, excepcionalmente, taquiarritmias decorrentes do prolongamento do intervalo QT.[24-26]

Manifestações respiratórias como depressão respiratória e hipoventilação são frequentes. Os mecanismos envolvidos são: redução da resposta respiratória ao estímulo hipóxico (principal), derrames intracavitários (derrame pleural e ascite), fraqueza da musculatura respiratória, edema de língua e vias respiratórias, entre outros fatores.[24-26]

Hiponatremia é observada em cerca da metade dos casos, podendo ser grave.[33] Pode ocorrer devido a alterações na excreção de água livre por excesso inapropriado de vasopressina ou disfunção renal.[7,33]

Hipoglicemia pode ser decorrente da redução de HT e/ou de insuficiência adrenal associada. Outros achados laboratoriais incluem elevação de transaminases, creatinoquinase e desidrogenase láctica.[23-26]

■ *Diagnóstico*

Avaliação laboratorial com dosagem dos HT e de cortisol deve ser solicitada diante da suspeita clínica de CM, porém não se deve protelar o início do tratamento aguardando os resultados dos exames laboratoriais. Caracteristicamente, os níveis de T_4 total e livre encontram-se reduzidos, e os de T_3 podem estar normais ou baixos. No hipotireoidismo primário, o TSH apresenta-se francamente elevado, e no hipotireoidismo central pode estar normal, baixo ou discretamente elevado (< 10 mU/ℓ).[24-26]

■ *Tratamento*

Terapêutica adequada deve ser instituída precocemente a fim de reduzir a morbimortalidade do CM. Não se deve aguardar os resultados de exames laboratoriais para início do tratamento.[21-26]

Identificar e tratar os fatores precipitantes é essencial. Medidas de suporte hemodinâmico e ventilatório devem ser instituídas, de preferência em centro de terapia intensiva. Focos infecciosos devem ser rastreados, e antibioticoterapia, introduzida, quando necessário. Reposição volêmica e correção dos distúrbios hidreletrolíticos devem ser realizadas. O uso de substâncias vasoativas pode ser necessário. A hiponatremia deve ser adequadamente corrigida com restrição hídrica ou reposição salina, dependendo do quadro clínico. Deve-se evitar o uso de soluções hipotônicas para evitar o agravamento da hiponatremia. O reaquecimento corporal deve ser passivo e gradual, por meio de cobertores ou aumento da temperatura ambiente, a fim de se evitar colapso circulatório.[7,23-25]

A terapêutica específica consiste na *reposição de HT* (Quadro 98.4). A melhor forma de reposição ainda é controversa. A mais utilizada é a *reposição de levotiroxina* (L-T_4) IV (preferencialmente), em virtude da redução na absorção gastrintestinal por edema de mucosa. Deve-se alterar a via de administração (VO) assim que clinicamente possível. São sugeridas doses de ataque de L-T_4 de 200 a 500 μg IV, com doses de manutenção após 24 horas de 50 a 100 μg/dia IV.[23-25,34] Existem evidências de que a administração VO ou por meio de sonda nasoenteral (SNE), de L-T_4 em altas doses (300 a 600 μg/dia) associa-se a boa resposta clínica, mesmo nos pacientes com íleo mixedematoso.[7,23-25] Alguns autores

defendem a *terapia com T_3*, pelo fato de o T_3 ser o metabólito ativo, ter ação mais rápida e de haver uma conversão periférica reduzida de T_4 em T_3 no paciente crítico. O *esquema combinado de L-T_4 e T_3*proposto compreende doses iniciais de L-T_4 200 a 300 µg IV e de T_3 10 a 25 µg IV; após 24 horas, L-T_4 100 µg IV e T_3 10 a 25 µg IV; dose de manutenção a partir do 3º dia de L-T_4 50 µg/dia IV.[23,25,34] Outro esquema sugerido envolve uma dose de ataque de L-T_4 (200 a 250 µg IV), seguida de 100 µg IV após 24 horas e, depois, 50 µg/dia IV; T_3 é utilizado na dose inicial de 10 µg IV, seguida de doses adicionais de 10 µg a cada 8 a 12 horas, conforme quadro clínico.[24] *Reposição isolada de T_3* pode ser feita na dose de 25 µg IV a cada 12 horas.[7,25]

No Brasil, as formulações parenterais de L-T_4 e T_3 não estão facilmente disponíveis. Dessa forma, é aceitável que a reposição seja realizada com *L-T_4 VO ou por SNE* com doses de ataque elevadas (300 a 500 µg/dia ou o dobro da dose de manutenção) durante a fase crítica (4 a 7 dias), seguidas de dose de manutenção habitual para tratamento do hipertireoidismo (adulto, 1 a 2 µg/kg/dia; média de 1,6 µg/kg/dia).[23-25,34]

A reposição de GC é sempre indicada no CM. Tal conduta se justifica porque: (1) pode ocorrer redução da função do eixo hipotalâmico–hipofisário–adrenal com diminuição da produção de cortisol; e (2) o rápido restabelecimento do eutireoidismo com a reposição de L-T_4pode precipitar uma crise adrenal. Além disso, é comum a associação de insuficiência adrenal autoimune com hipotireoidismo primário e de hipopituitarismo em indivíduos com hipotireoidismo central. Dessa forma, deve ser administrada hidrocortisona (50 a 100 mg IV a cada 6 a 8 horas) ou dexametasona (2 mg IV a cada 6 horas) com retirada gradual após aproximadamente 7 dias.[7,23-25]

Quadro 98.4 Tratamento do coma mixedematoso (medidas gerais).

Tratamento do fator precipitante

- Suporte hemodinâmico e respiratório
- Antibioticoterapia apropriada, se houver infecção
- Aquecimento corporal
- Correção dos distúrbios hidreletrolíticos
- Controle de hipoglicemia e hiponatremia

Reposição dos hormônios tireoidianos

- *L-T_4 VO ou por SNE*: L-T_4 = 300 a 500 µg/dia ou 2 × dose de manutenção VO (fase crítica: 4 a 7 dias)
- *L-T_4 IV*: dose inicial de L-T_4 = 200 a 500 µg IV; dose de manutenção após 24 h = 50 a 100 µg/dia IV
- *L-T_4 + T_3*:
  - Esquema 1: dose inicial, L-T_4 = 200 a 300 µg IV + T_3 = 10 a 25 µg IV; após 24 h, L-T_4 = 100 µg e T_3 = 10 a 25 µg IV; manutenção, L-T_4 = 50 µg/dia IV
  - Esquema 2: dose inicial, L-T_4 = 200 a 250 µg IV + T_3 = 10 a 25 µg IV a cada 8 a 12 h; após 24 h, L-T_4 = 100 µg IV; manutenção, L-T_4 = 50 µg IV
- *T_3 isolado*: T_3 = 25 µg IV a cada 12 h

Obs.: em *todos os esquemas*, deve haver substituição, assim que clinicamente possível, por *L-T_4 VO, na dose usual de manutenção* (adulto, 1 a 2 µg/kg/dia; média de 1,6 µg/kg/dia)

Glicocorticoides

- *Hidrocortisona*: 50 a 100 mg IV a cada 6 a 8 h
- *Dexametasona*: 2 mg IV a cada 6 h (por ± 7 dias, seguido de retirada gradual)

IV: via intravenosa; VO: via oral; SNE: sonda nasoenteral. Adaptado de Kwaku e Burman, 2007;[23] Wartofsky, 2006;[24] Jordan, 1995.[26]

EMERGÊNCIAS RELACIONADAS COM OS DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO CÁLCIO

Hipocalcemia

Do ponto de vista etiológico, a hipocalcemia pode ser dividida em dois grandes grupos:

- *Paratormônio (PTH) baixo ou inapropriadamente normal*: hipoparatireoidismo hereditário ou adquirido; hipomagnesemia grave; síndrome da fome óssea (após cura cirúrgica de hiperparatireoidismo primário ou secundário com doença óssea extensa); pancreatite aguda etc.
- *PTH elevado*: deficiência de vitamina D; causas secundárias de hipocalcemia (p. ex., deficiência de vitamina D; doença renal crônica; fármacos etc.); e pseudo-hipoparatireoidismo.[35,36]

■ *Diagnóstico*

A redução dos níveis séricos de cálcio iônico aumenta a permeabilidade de membrana ao sódio e aumenta a excitabilidade de todos os tecidos excitáveis. A alteração será responsável pelos principais sintomas e sinais de hipocalcemia, os quais, em grande parte, decorrem do aumento da excitabilidade neuromuscular.[35] As manifestações mais frequentes são: parestesia periférica e perioral, cãibras e, nos casos mais graves, laringospasmo, broncospasmo, tetania (contrações e espasmos musculares, às vezes dolorosos) e convulsões. A evidência clínica de manifestação cardíaca pode ficar restrita a alterações no ECG, como, por exemplo, aumento do intervalo QT. Contudo, alguns pacientes podem apresentar taquicardia e, raramente, fibrilação atrial ou ventricular, bem como insuficiência cardíaca. No exame físico, sinais de Chvostek e Trousseau revelam clinicamente o aumento da neuroexcitabilidade muscular (ver Capítulo 84, *Hipoparatireoidismo | Avaliação Diagnóstica e Tratamento*).[35,36]

■ *Exames laboratoriais*

Laboratorialmente, o hipoparatireoidismo caracteriza-se pelo achado em, pelo menos duas ocasiões, de valores de PTH baixos ou inapropriadamente normais (< 20 pg/mℓ) na hipocalcemia. Os níveis de fosfato tenderão a ser altos, mas podem ser normais. A combinação de hipocalcemia e hipofosfatemia é observada em casos de deficiência de vitamina D ou na síndrome da fome óssea. Em pacientes com hipoalbuminemia, deve-se dosar o cálcio ionizado ou o cálcio total corrigido pela albumina, usando-se a seguinte fórmula: cálcio sérico corrigido = cálcio sérico encontrado + [0,8] × (4 – albumina sérica encontrada)].[36] A determinação da concentração sérica de magnésio é importante em pacientes com hipocalcemia, particularmente nos desnutridos, etilistas, diabéticos e naqueles que não respondam ao tratamento usual. Em tais situações, a hipocalcemia pode ser consequência de depleção crônica de magnésio e a sua correção definitiva dependerá da reposição de magnésio.[35,36]

■ *Tratamento*

O tratamento da hipocalcemia aguda com a administração de cálcio IV é indicado para pacientes com níveis de cálcio < 7,5 mg/dℓ e sinais como tetania grave, convulsões, laringospasmo ou broncospasmo, bradicardia, prolongamento do intervalo QT e ICC (Quadro 98.5).[2] O gliconato de cálcio a 10% (que possui 90 mg de cálcio elementar por ampola de 10 mℓ) é preferível pelo menor risco de necrose tecidual, caso haja extravasamento durante a infusão IV.[2,12,13] O gliconato de cálcio deve ser infundido em 10 a 20 minutos. Infusões muito rápidas aumentam o risco de risco de arritmia cardíaca (inclusive, assistolia), principalmente se o paciente estiver em uso de digitálicos; portanto, idealmente a reposição de cálcio deve ser feita sob monitoramento cardíaco.[2,3,12,14] Após a intervenção inicial, a manutenção deve ser realizada com infusão lenta da solução de cálcio (0,5 a 1,5 mg/kg/hora), por 8 a 10 horas ou até que o paciente possa receber a reposição necessária com cálcio e análogos de vitamina D por via oral.[2,3,12,13]

Quadro 98.5 Tratamento da hipocalcemia.

Crise hipocalcêmica (tetania, convulsões, laringospasmo)
10 a 20 mℓ de gliconato de cálcio a 10% IV em 10 a 20 min + infusão lenta de gliconato de cálcio (0,5 a 1,5 mg/kg/hora), por 8 a 10 horas ou até que o paciente possa receber a reposição necessária com cálcio e

análogos de vitamina D VO

Hipocalcemia crônica

Carbonato de cálcio (1,5 a 3 g/dia de cálcio elementar, em doses divididas) + calcitriol (0,25 a 1 mg/dia VO) *ou* ergocalciferol (50.000 a 100.000 UI VO)

IV: via intravenosa; VO: via oral.

Hipercalcemia

A principal causa de hipercalcemia é o hiperparatireoidismo primário, seguido pela hipercalcemia humoral maligna ou associada à malignidade. Esta última, em cerca de 80% dos casos, relaciona-se com produção aumentada do peptídeo relacionado com o PTH (PTH-rP). Etiologias adicionais incluem distúrbios relacionados com o excesso de vitamina D (intoxicação pela vitamina D e doenças granulomatosas [p. ex., sarcoidose, tuberculose etc.]), insuficiência adrenal, imobilização prolongada etc. (ver Capítulo 81, *Hiperparatireoidismo Primário | Diagnóstico e Tratamento*).[37,38]

■ *Diagnóstico*

O quadro clínico do paciente hipercalcêmico depende da etiologia e da intensidade da hipercalcemia. Em geral, a necessidade de tratamento urgente ocorre quando o nível de cálcio excede 14 mg/dℓ. As repercussões gastrintestinais mais frequentes são dispepsia, constipação intestinal, anorexia, náuseas e vômitos, sendo rara a ocorrência de pancreatite. Os sintomas urinários são poliúria, polidipsia, e pode ocorrer nefrocalcinose, particularmente no hiperparatireoidismo primário. As manifestações neurológicas podem variar de dificuldade para concentração e sonolência até confusão mental e coma. As manifestações cardiovasculares mais frequentes são hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alterações de ritmo cardíaco, não sendo raros bradicardia e bloqueio do nó atrioventricular de primeiro grau. A repercussão eletrocardiográfica mais frequente é o encurtamento do intervalo QT.[37,38]

■ *Exames e achados laboratoriais*

A avaliação laboratorial do paciente com hipercalcemia grave urgente deve incluir: cálcio iônico, fósforo, creatinina, sódio, potássio, hemograma, gasometria, amilase e ECG. Uma amostra de PTH deve ser coletada antes do início do tratamento e será de grande valia para o diagnóstico diferencial do paciente.

O achado típico do hiperparatireoidismo primário é a elevação do PTH, associada a hipercalcemia e níveis de fosfato baixos ou normais. Níveis de cálcio persistentemente > 14 mg/dℓ são mais frequentes no carcinoma do que no adenoma paratireóideo. Na hipercalcemia associada à malignidade, tipicamente o PTH está suprimido e o PTH-rP, aumentado, na maioria dos casos (Quadro 98.6).[37,38]

■ *Tratamento*

A paratireoidectomia é o tratamento de escolha do hiperparatireoidismo primário, sendo mandatória diante de elevação da calcemia > 1 mg/dℓ do LSN, taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mℓ/min, nefrolitíase ou e nefrocalcinose, osteoporose ou idade < 50 anos. Trata-se, contudo, de cirurgia eletiva. O manejo da hipercalcemia relacionada com a malignidade deve ser direcionado ao tumor envolvido (cirurgia, quimioterapia etc.). Neste ínterim, pacientes com hipercalcemias leves (cálcio sérico [Ca^{++}] até 12 mg/dℓ) geralmente são assintomáticos e não necessitam de nenhum tratamento clínico para redução da calcemia. Níveis de Ca^{++} entre 12 e 14 mg/dℓ (3 e 3,5 mmol/ℓ) apenas devem ser tratados se houver sintomas. Nessas duas situações, enquadram-se quase todos os pacientes com hiperparatireoidismo primário. Em contrapartida, valores > 14 mg/dℓ (3,5 mmol/ℓ), que geralmente causam sintomas, devem ser considerados potencialmente danosos para os pacientes e sempre requerem intervenção farmacológica. Nesta situação, denominada *crise hipercalcêmica*, podem surgir sonolência, confusão mental, alucinações, estupor ou coma. Concentrações de Ca^{++} > 15 a 16 mg/dℓ (3,75 a 4 mmol/ℓ), implicam risco aumentado de coma, fibrilação ventricular e parada cardíaca. Crise hipercalcêmica é mais usual na hipercalcemia secundária a neoplasias, carcinoma paratireóideo ou adenoma paratireóideo associado a condições que predisponham à hipercalcemia (p. ex., imobilização prolongada; uso de carbonato de lítio, tiazídicos ou doses elevadas de vitamina D etc.).[37-40]

Hipercalcemia é encontrada em 20 a 30% dos pacientes com neoplasias malignas, sobretudo carcinomas de mama e pulmão. Em cerca de 80% dos casos, o principal mecanismo é a produção do PTH-rp que atua aumentando a reabsorção

óssea e a reabsorção tubular de cálcio.[37,38]

As medidas úteis no manejo da hipercalcemia grave, listadas no Quadro 98.7, serão comentadas a seguir.

Aumento da excreção urinária de cálcio

Em pacientes com hipercalcemia, a excreção urinária de cálcio pode ser aumentada por meio da inibição da reabsorção de sódio nos túbulos distais e na alça de Henle, reduzindo-se, assim, a reabsorção passiva de cálcio.[37]

Hidratação com solução fisiológica a 0,9%

A hidratação com SF 0,9% é necessária em todo paciente com hipercalcemia aguda grave para corrigir o déficit de líquido extracelular consequente a vômitos e poliúria. Geralmente, administram-se 2 a 4 ℓ nas primeiras 24 a 48 horas. A hidratação deve ser mantida até a plena normalização da calcemia, que começa a reduzir no período de 2 a 4 horas, alcançando a normalidade em 12 a 24 horas se a diurese for contínua.[37-39] Inicialmente, costuma-se administrar 1 a 2 litros de SF a 0,9% em infusão rápida, seguidos de infusão mais lenta (150 a 300 mℓ/h), objetivando um débito urinário > 75 mℓ/hora. Além de restaurar a volemia, a reposição de líquidos aumenta a excreção urinária de cálcio por elevar a filtração glomerular de cálcio e diminuir sua reabsorção tubular. Deve-se, contudo, ter cuidado para evitar sobrecarga de volume, especialmente em pacientes de maior risco, como idosos ou aqueles com insuficiência cardíaca ou renal.[38]

Quadro 98.6 Principais causas de hipercalcemia grave e seu diagnóstico laboratorial.

Doenças	Mecanismo	Diagnóstico laboratorial			
		Cálcio sérico	PTH	Fósforo	PTH-rP
Neoplasias					
• Hipercalcemia lítica *local* • Hipercalcemia *maligna*	Metástases invadindo ossos (visíveis à radiografia) Secreção de PTH-rP pelas células tumorais (com rarefação óssea difusa)	↑ ↑	↓ ↓	↑ ou N ↑ ou N	↑ V
Hiperparatireoidismo primário	↑ Absorção intestinal de Ca^{2+} mediada pela $1,25(OH)_2D$ ↑ Reabsorção óssea	↑	↑	↓ ou N	N
Hiperparatireoidismo terciário	Consequente a hiperparatireoidismo secundário de longa data	↑	↑↑	↓ ou N	N
Hipervitaminose D	↑ Absorção intestinal de cálcio mediada pela $1,25(OH)_2D$ ↓ Excreção renal de cálcio	↑↑	↓	N	N

$1,25(OH)_2D$: calcitriol (forma ativa da vitamina D); N: normal; PTH: paratormônio; PTH-rP: peptídeo relacionado com o paratormônio. Adaptado de Zagzag et al., 2018;[38] Klemencic e Perkins; 2019;[39] Ariyan e Sosa, 2004.[40]

Quadro 98.7 Opções terapêuticas para a hipercalcemia grave.

Opção	Mecanismo(s) de ação	Dose	Início da ação	Duração da ação	Reações adversas principais

Solução fisiológica a 0,9%	Repleção de volume; aumenta a filtração glomerular e excreção renal de Ca^{++}	200 a 300 mℓ/h, inicialmente, com ajustes posteriores (meta do débito urinário: 100 a 150 mℓ/h)	Dentro de 6 h	Horas	Sobrecarga de volume
Calcitonina	Inibe a atividade dos OC; aumenta a excreção renal de Ca^{++}; inibe a absorção GI de Ca^{++}	4 a 8 UI/kg IM ou SC a cada 6 a 12 h por 2 a 3 dias	Cerca de 2 h	6 a 8 h	Náuseas; reação no local de aplicação; rubor facial; hipocalcemia
Pamidronato	Inibe a atividade dos OC	60 a 90 mg IV, em 2 a 6 h (dose única)†	≤ 24 h	7 a 14 dias	Febre; mialgias; hipocalcemia; hipofosfatemia; nefrotoxicidade; ONM
Zoledronato (ácido zoledrônico)	Inibe a atividade dos OC	4 mg IV em 15 a 30 min (dose única)†	24 a 48 h	32 dias	O mesmo citado para o pamidronato
Denosumabe	Inibe a ligação do RANKL ao RANK	120 mg SC a cada 4 semanas + doses de ataque nos 8º e 15º dia	9 dias (tempo mediano para resposta)	104 dias (duração da resposta)	Fadiga; hipocalcemia; hipofosfatemia; náuseas; dermatite; ONM

†Esperar pelo menos 7 dias antes de nova administração do fármaco, se a hipercalcemia grave persistir (cálcio sérico corrigido > 14 mg/dℓ). Ca^{++}: cálcio; GI: gastrintestinal; OC: osteoclastos; IM: por via intramuscular; SC: por via subcutânea; IV: por via intravenosa; ONM: osteonecrose de mandíbula; RANK: receptor ativador do fator nuclear kappa B; RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B. Adaptado de Mirrakhimo, 2015;[37] Zagzag et al., 2018;[38] Klemencic e Perkins, 2015.[39]

Diuréticos de alça

Os diuréticos de alça foram historicamente recomendados no tratamento da hipercalcemia, uma vez que aumentam a excreção urinária de cálcio. No entanto, essa prática caiu em desuso porque não se mostrou benéfica e pode levar a distúrbios eletrolíticos.[38] Diuréticos de alça só teriam indicação de uso nos pacientes com sinais de hipervolemia.[38] Diuréticos tiazídicos não devem ser usados, pois aumentam a reabsorção tubular de cálcio e podem agravar a hipercalcemia.[37-39]

Hemodiálise

Nos pacientes com insuficiência renal ou cardíaca que dificultem uma adequada reposição de líquidos IV, pode-se lançar mão de hemodiálise com baixo de teor de cálcio no dialisato.[38]

Inibição da reabsorção óssea

O aumento da reabsorção óssea constitui um dos mais importantes mecanismos fisiopatológicos da hipercalcemia. Ele pode ser inibido principalmente pelo uso de medicamentos antirreabsortivos, como os bisfosfonatos, a calcitonina e o denosumabe (ver Quadro 98.7).[37-40]

Bisfosfonatos. Representam os fármacos mais usados atualmente no tratamento da hipercalcemia grave, com resultados favoráveis na maioria dos casos. São potentes inibidores da reabsorção óssea e podem minimizar a dor óssea. Pamidronato (PAM) e zoledronato (ZLN) ou ácido zoledrônico são as principais opções. O início da ação é lento, levando de 1 a 3 dias para mostrar efeito. O nadir do cálcio é atingido em 4 a 7 dias. A resposta à terapia pode durar de 1 a 4 semanas. Em geral, a escolha recai sobre o ZLN, por ser mais potente e propiciar um controle da calcemia mais frequente e mais duradouro. Além disso, sua infusão é mais conveniente (15 a 30 minutos, contra 2 a 6 horas). Ambos os fármacos, *a priori*, não devem ser administrados em pacientes com a taxa de filtração glomerular estimada < 30 mℓ/minuto.[38,39]

A posologia recomendada do PAM é 1 a 1,5 mg/kg (em geral, 30 a 90 mg), dependendo dos níveis de cálcio. Em geral, ele é administrado em infusão única, diluída em SF 0,9%, durante 2 a 6 horas. Normalização da calcemia é esperada com esses esquemas em 70 a 100% dos casos. A normocalcemia costuma permanecer por aproximadamente 15 dias.[3] ZLN representa o bisfosfonato mais potente no tratamento da hipercalcemia, especialmente quando ela está associada a malignidade, sendo a opção de escolha. Em um estudo com 275 portadores de hipercalcemia humoral da malignidade, infusões únicas de ZLN (4 ou 8 mg, durante 5 minutos) mostraram-se superiores ao PAM (90 mg, em 2 horas). Normalização da calcemia ocorreu no quarto dia em cerca de 50% dos pacientes tratados com ZLN e um terço daqueles que receberam PAM. A duração média do controle foi mais longa com ZLN (32 e 43 dias) do que com PAM (18 dias).[41] A dose atualmente mais recomendada é uma infusão única com 4 mg de ZLN.[38]

Diante de hipercalcemia persistente, deve-se esperar pelo menos 7 dias antes de se fazer uma nova infusão IV de PAM ou ZLN.[38,39]

Calcitonina. Atua inibindo diretamente a atividade osteoclástica e aumentando a excreção urinária de cálcio. Sua principal vantagem é um início de ação bastante rápido que se manifesta em 2 a 6 horas, mas o efeito hipocalcemiante é tipicamente modesto e transitório. A calcemia raramente é normalizada. Em geral, a redução dos níveis de cálcio não excede 2 mg/dℓ e só ocorre em 60 a 70% dos pacientes, a maioria desenvolvendo taquifilaxia em 2 a 3 dias, com retorno da hipercalcemia. A dose usual é de 4 a 8 UI/kg por via intramuscular, subcutânea ou intranasal a cada 8 a 12 horas.[37,39] Ela pode ser adicionada ao PAM ou ZLN quando se tenciona uma redução mais rápida da calcemia.[37,39]

Denosumabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal humano que se liga ao RANKL e impede sua ligação ao RANK nos osteoclastos, resultando em redução da reabsorção óssea induzida pelos osteoclastos. Em alguns estudos, mostrou-se útil inclusive nos pacientes hipercalcêmicos refratários ao uso de bisfosfonatos.[38] Apresenta a vantagem adicional de poder ser usado em pacientes com insuficiência renal.[37,38] Em um estudo com 33 pacientes com hipercalcemia da malignidade, o uso de denosumabe (120 mg a cada 4 semanas SC) propiciou níveis de cálcio sérico ≤ 11,5 mg/dℓ em 70% dos casos e ≤ 10,8 mg/dℓ em 64%. A duração do efeito hipocalcêmico foi de até 104 dias após o término do tratamento.[42] Com base nesse estudo, tem-se recomendado administrar o denosumabe na dose de 120 mg a cada 4 semanas, com doses de reforço no 8º e no 15º dia.[38] O denosumabe pode causar hipocalcemia; portanto, os níveis de cálcio devem ser verificados rotineiramente enquanto os pacientes estiverem recebendo essa terapia, especialmente naqueles com deficiência de vitamina D, insuficiência renal ou hipoparatireoidismo.[38,42]

Diminuição da absorção intestinal de cálcio

Glicocorticoides. São indicados em situações nas quais a hipercalcemia resulte de hiperabsorção intestinal de cálcio, como as doenças granulomatosas e a intoxicação por vitamina D. Também se mostram muito eficazes em reduzir os níveis de cálcio em pacientes com hipercalcemia resultante da produção de calcitriol, particularmente os linfomas. Tais tumores têm uma expressão aumentada da enzima 1α-hidroxilase que converte a 25 (OH) vitamina D em calcitriol.[38-40]

Os GC habitualmente diminuem a calcemia no período de 2 a 5 dias.

Fosfato oral. Outro modo de diminuir a absorção intestinal de cálcio é pela administração oral de fosfato (1 a 3 g/dia), o qual forma complexos insolúveis no intestino, limitando a absorção intestinal do íon e diminuindo levemente seus níveis séricos.[37,39]

Diminuição da secreção do PTH

Agentes calcimiméticos. Atuam aumentando a sensibilidade do receptor sensor de cálcio (CaSR) aos níveis circulantes de cálcio, reduzindo, assim, a secreção de PTH e a calcemia. A maioria dos trabalhos publicados avaliou o

cinacalcete, que tem se mostrado bastante eficaz no manejo do hiperparatireoidismo secundário ou primário (em casos de hipercalcemia persistente após a cirurgia ou contraindicação para a mesma).[43,44] Um estudo recente demonstrou a eficácia do cinacalcete, juntamente com a quimioterapia, na redução da calcemia e dos níveis do PTH-rP em um paciente com hipercalcemia grave secundária a um carcinoma pulmonar e refratária ao ZLN.[45]

INSUFICIÊNCIA ADRENAL AGUDA

A insuficiência adrenal aguda ou crise adrenal é mais comum em pacientes com insuficiência adrenal primária, mas também pode ocorrer em indivíduos com insuficiência adrenal secundária ou terciária. É uma emergência com potencial risco à vida que requer tratamento imediato e pode manifestar-se por choque, vômitos, anorexia, náuseas, dor abdominal, febre e/ou hipoglicemia.[46,47]

A crise adrenal tem como causa mais comum a situação em que pacientes com insuficiência adrenal não fazem o ajuste adequado da dose do GC em situações de estresse, sobretudo infecções, ou por eventual suspensão do tratamento. Ela pode também ser a apresentação inicial da insuficiência adrenal, precipitada por fatores extrínsecos que exigem maior produção de cortisol, como infecção, cirurgia, terapia com L-T_4 etc. (ver Capítulo 38, *Insuficiência Adrenal | Diagnóstico e Tratamento*). Crise adrenal também pode ocorrer em pacientes que fazem a retirada abrupta de glicocorticoides exógenos ou em outras situações que provoquem deficiência de cortisol aguda, como apoplexia hipofisária, após a cura cirúrgica da síndrome de Cushing, ou medicamentos que inibam a esteroidogênese adrenal (p. ex., cetoconazol, metirapona, mitotano etc.) ou bloqueiem a ação periférica do cortisol (p. ex., mifepristona).[46-49]

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de insuficiência adrenal aguda em todo paciente que apresente náuseas e vômitos, hipotensão, choque, hipoglicemia ou febre sem causa aparente. As características bioquímicas mais relevantes da crise adrenal incluem hipercalemia (apenas na insuficiência adrenal primária), hiponatremia e hipoglicemia. Elevação da ureia e creatinina é também frequente, caso haja desidratação.[47,48]

Tipicamente, os níveis do cortisol séricos são baixos, mas podem estar no limite inferior da normalidade, enquanto os do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) são elevados na insuficiência adrenal primária e baixos ou normais-baixos na insuficiência adrenal secundária.[47]

Tratamento

Diante da possibilidade de uma crise adrenal, não se deve protelar o tratamento aguardando o resultado dos testes diagnósticos. O objetivo inicial é tratar a hipotensão, a hipoglicemia e os distúrbios hidreletrolíticos. Deve-se, pois, realizar a coleta de amostra sanguínea para as dosagens bioquímicas (glicemia, eletrólitos e creatinina) e hormonais (cortisol e ACTH), e iniciar de imediato a reposição do glicocorticoide. A reposição de mineralocorticoides não é necessária na crise adrenal.[46-48]

Diferentes protocolos têm sido propostos para a reposição de glicocorticoide; porém, um dos mais usuais inclui a administração imediata de 100 mg de hidrocortisona por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), dependendo da disponibilidade ou não de acesso venoso. Esse *bolus* deve ser seguido por 200 mg de hidrocortisona ao longo de 24 horas, por meio de infusão IV contínua ou, alternativamente, em doses de 50 mg IV ou IM a cada 6 horas.[46-48]

Paralelamente, deve-se fazer a hidratação do paciente, iniciando-se com a infusão rápida de um litro de solução glicofisiológica (glicose a 5% em solução de cloreto de sódio a 0,9%) durante uma hora.[47] A seguir, o paciente deve receber a infusão IV de SF 0,9% ao longo de 24 horas, guiada pelas necessidades individuais do paciente. Em geral, 4 a 6 litros são necessários nas 24 horas. A solução salina hipotônica (SF 0,45%) não deve ser utilizada, porque pode piorar a hiponatremia. Deve-se atentar para evitar sobrecarga hídrica em pacientes de alto risco, como idosos e aqueles com insuficiência cardíaca ou renal.[46-48]

Após o tratamento inicial, a causa precipitante da crise adrenal (como uma infecção bacteriana ou uma gastrenterite viral) deve ser investigada e devidamente tratada. Superada a fase aguda, deve-se iniciar a dose de manutenção do glicocorticoide (p. ex., prednisona, 5 mg pela manhã e 2,5 mg à tarde). A reposição mineralocorticoide com fludrocortisona é indicada apenas nos casos de insuficiência adrenal primária.[47]

APOPLEXIA HIPOFISÁRIA

A apoplexia hipofisária é uma síndrome clínica aguda causada por hemorragia ou infarto da hipófise, que geralmente ocorre dentro de um adenoma hipofisário.[50-52] Alguns fatores de risco têm sido aventados, como diabetes melito, HAS, traumatismo, gravidez, uso de anticoagulantes, cirurgia cardíaca, testes dinâmicos da função hipofisária etc.[52,51] Menos frequentemente, cistos intrasselares, particularmente cistos da bolsa de Rathke, podem romper, causando inflamação da hipófise e sintomas de apoplexia.[51]

A apoplexia hipofisária afeta 0,2 a 0,6% da população geral, bem como 2 a 12% dos indivíduos com adenoma hipofisário.[51,53] Os sintomas podem evoluir ao longo de várias horas ou dias e tipicamente se manifestam por cefaleia intensa, perda de campo visual, náuseas, vômitos, sinais neurológicos focais e alteração no nível de consciência (Quadro 98.8).[50-53] A apresentação clínica aguda ou progressivamente lenta (subaguda) vai depender da extensão do sangramento, do edema e da evolução necrótica.[51] Um alto grau de suspeita é necessário para se fazer o diagnóstico clínico. O diagnóstico diferencial inclui hemorragia subaracnóidea e meningite bacteriana, sendo necessários exames de imagem para confirmação diagnóstica, como tomografia computadorizada ou, de preferência, ressonância magnética (Figura 98.1).[50,53,54]

Ainda é controverso se o tratamento da fase aguda da apoplexia hipofisária deve ser cirúrgico ou clínico (expectante), pois ambos são eficazes.[50,51,54] Uma conduta conservadora é mais frequente na Europa, e estratégias de intervenção cirúrgica precoce são mais usuais nos EUA.[51] Uma vez confirmado o diagnóstico, a intervenção inicial na fase aguda deve ser a estabilização hemodinâmica (se necessário), a correção de eventuais distúrbios eletrolíticos e a administração de um glicocorticoide (p. ex., hidrocortisona 50 mg IV a cada 8 horas).[50,51,53]

Escores foram propostos para auxiliarem na abordagem da apoplexia hipofisária.[55,56] Em um serviço no Reino Unido, foram atribuídos pontos para parâmetros como acuidade visual, defeitos visuais, paralisia de nervos cranianos e Escala de Coma de Glasgow. Esse escore varia de 0 a 10 e um valor ≥ 4 favorece a escolha pela cirurgia[55] A decisão de tratar a apoplexia hipofisária de forma conservadora ou cirúrgica deve ser tomada por uma equipe multiprofissional (endocrinologista, neurocirurgião e neurorradiologista).[50] O comprometimento visual e a deterioração neurológica que não melhoram com o manejo clínico são indicações de intervenção cirúrgica, com maior taxa de melhora visual se realizada nos primeiros 7 dias dos sintomas.[50,53] Após a cirurgia, ocorrem melhoras importantes da acuidade ou do campo visual (74% e 94%, respectivamente), bem como da diplopia. Contudo, completa normalização da visão é alcançada em poucos pacientes.[50,53] Reversão da diplopia tem sido relatada em 68 a 100% dos pacientes após a cirurgia. Em contrapartida, as deficiências hipofisárias, uma vez estabelecidas, não são recuperadas na maioria dos casos, independentemente da forma de tratamento.[50,51,55,57]

Quadro 98.8 Incidência dos sintomas no diagnóstico da apoplexia hipofisária.

Sintoma	Incidência (%)
Cefaleia	73
Perda da acuidade visual	68
Hipopituitarismo	64
Perda de campo visual	49
Náuseas	49
Oculoparesia (diplopia)	48
Alteração do nível de consciência; coma	17

Adaptado de Briet et al., 2015.[53]

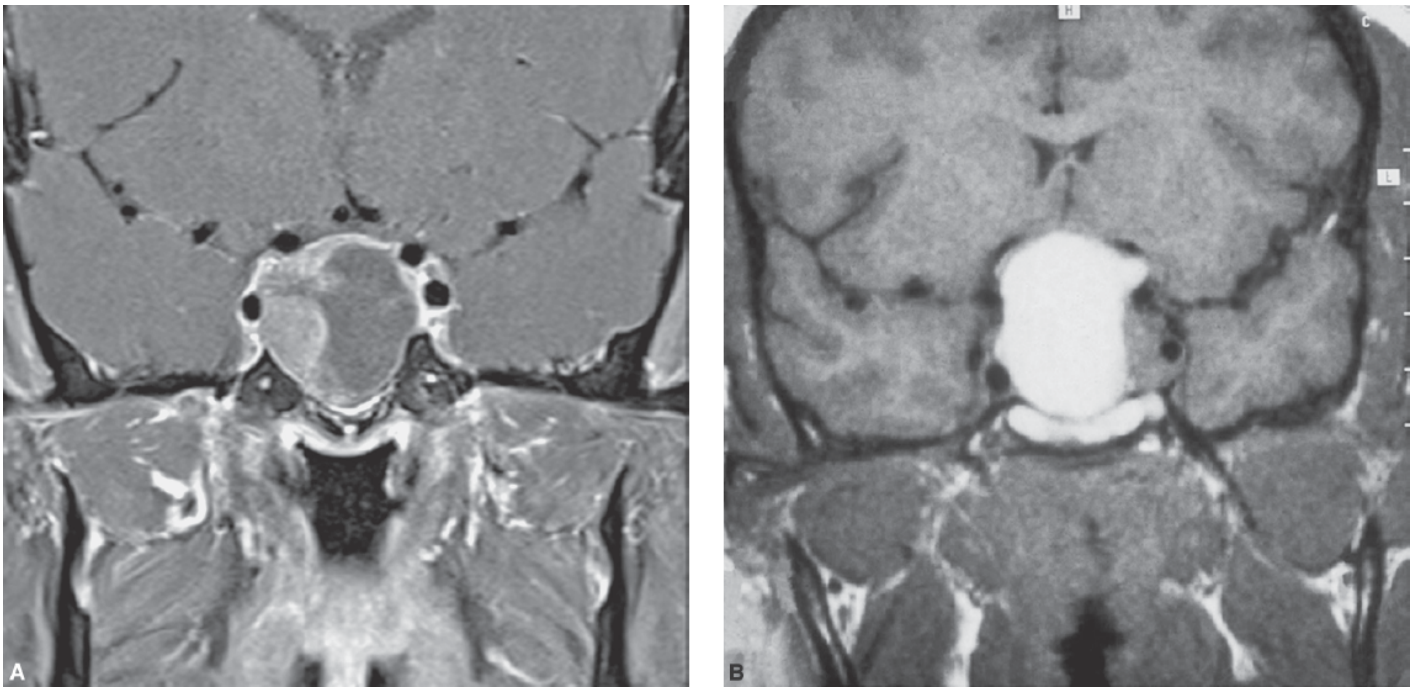


Figura 98.1 Apoplexia em adenomas hipofisários com aspectos característicos à ressonância magnética em T1. **A.** Hemorragia aguda. **B.** Hemorragia crônica (com hipersinal).

CRISE HIPERTENSIVA ASSOCIADA AO FEOCROMOCITOMA

De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), paragangliomas (PGL) são tumores neuroendócrinos secretores de catecolaminas que podem surgir nos gânglios simpáticos ou na medula adrenal (caracterizando os feocromocitomas [FEO]).[57] A manifestação clínica mais frequente da síndrome PGL/FEO é a HAS, presente em 90% dos casos. Ela pode ser constante (em 60% dos casos) ou paroxística, quando vem associada com paroxismos ("crises" ou "ataques"), que são o achado mais característico dessa síndrome. Presentes em 50 a 60% dos casos, os paroxismos são consequentes à liberação de catecolaminas pelo tumor e à subsequente estimulação dos receptores adrenérgicos. Manifestam-se por cefaleia, taquicardia, palidez e sudorese, associada à elevação da pressão arterial.[58-60] Eles podem surgir espontaneamente ou ser precipitados por atividades que comprimam o tumor ou determinem aumento da secreção de catecolaminas pelo mesmo (p. ex., exercícios físicos, palpação abdominal, micção [em caso de tumores intravesicais], fármacos, como os anestésicos, indução do parto etc.).[58-60]

Se PGL/FEO for a suspeita da causa subjacente da crise hipertensiva, o tratamento de escolha deve consistir na administração IV de alfabloqueadores, como a fentolamina (1 a 5 mg repetidos a cada 15 minutos, conforme necessário) ou a fenoxibenzamina (1 mg/kg administrada durante pelo menos 2 horas, com risco de sensibilidade de contato).[60,61] A fentolamina é um alfabloqueador de curta ação não seletivo disponível na forma liofilizada em frascos de 5 mg. Uma dose-teste inicial de 1 mg é administrada e, se necessário, devem-se repetir 5 mg em *bolus* ou em infusão contínua. A resposta à fentolamina é máxima em 2 a 3 minutos após a injeção em *bolus* e dura 10 a 15 minutos. O betabloqueador também pode ser usado, mas deve ser administrado sempre após um alfabloqueador para impedir a vasoconstrição alfamediada, que pode agravar a hipertensão. Nitroprussiato ou nitroprusseto de sódio também podem ser utilizados (iniciar uma infusão de 0,3 mg/kg/min, com aumento da dose a cada 5 minutos, de acordo com a titulação de resposta da pressão arterial), mas implica o risco de hipotensão grave. Por isso, seu uso requer monitoramento cuidadoso. A toxicidade do cianeto é uma complicação extremamente rara e pode ser reduzida pela infusão de hidroxicobalamina (25 mg/h).[58-62] O tratamento definitivo do FEO é a cirurgia, o que leva ao controle da pressão arterial em cerca de 75% dos casos.[58,59]

▸ Resumo

As emergências endocrinológicas são condições potencialmente fatais, caso não sejam tratadas de modo adequado e imediato. A crise tireotóxica representa a exacerbação da tireotoxicose desencadeada por fatores precipitantes; cursa com hipermetabolismo, hipertermia e manifestações adrenérgicas graves. O tratamento específico da crise tireotóxica consiste no uso de tionamidas em doses elevadas (de preferência, propiltiouracil), iodeto, betabloqueadores e glicocorticoides. O tratamento do coma

mixedematoso envolve reposição de levotiroxina em altas doses por via oral, sonda nasoenteral ou, quando disponível, via intravenosa. Nos casos de hipocalcemia grave, gliconato de cálcio deve ser administrado em infusão intravenosa (IV) lenta. O adequado tratamento da hipercalcemia grave compreende a combinação de hidratação vigorosa e medicamentos que atuem na eliminação do excesso de cálcio e na diminuição da reabsorção de cálcio no osso. O bisfosfonato zoledronato é a opção de escolha (5 a 10 µg infundidos por via IV em 15 minutos). A crise adrenal é uma emergência com risco à vida que requer tratamento imediato, com a administração IV de hidrocortisona (50 a 100 mg a cada 8 horas) e correção dos distúrbios hidreletrolíticos. A apoplexia hipofisária resulta de infarto ou hemorragia e quase sempre ocorre dentro de adenoma hipofisário. Pode ser tratada clinicamente, mas cirurgia é indicada se houver importante déficit visual ou alteração do nível de consciência. Na crise hipertensiva associada ao feocromocitoma/paraganglioma, o tratamento de escolha consiste na administração intravenosa de alfabloqueadores (p. ex., fentolamina ou a fenoxibenzamina) ou nitroprussiato de sódio. O tratamento definitivo do feocromocitoma é a cirurgia, o que leva ao controle da pressão arterial em cerca de 75% dos casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Associaton Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016; 26:1343-421.
2. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006; 35:663-86.
3. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening hyperthyroidism. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993; 22:263-77.
4. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. Post Grad Med J. 2007; 83:79-86.
5. Groot LJ, Bartalena L. Thyroid storm. In: Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (Eds.). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015.
6. Thomazelli FCS, Hauck PR, Graf H. Crise tireotóxica. Relato de três casos. Arq Bras Endocrinol Metab. 1998; 42:155-61.
7. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Med Clin North Am. 2012; 96:385-403.
8. Papi G, Corsello SM, Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. Front Endocrinol (Lausanne). 2014; 5:102.
9. Hirvonen EA, Niskanen LK, Niskanen MM. Thyroid storm prior to induction of anaesthesia. Anaesthesia. 2004; 59:1020-2.
10. Sebe A, Satar S, Sari A. Thyroid storm induced by aspirin intoxication and the effect of hemodialysis: a case report. Ad Ther. 2004; 21:173-7.
11. Chiniwala NU, Woolf PD, Bruno CP et al. Thyroid storm caused by a partial hydatidiform mole. Thyroid. 2008; 18:479-81.
12. Fujio S, Ashari, Habu M et al. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. Endocr J. 2014; 61:1131-6.
13. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation. 2007; 116:1725-35.
14. Keulenaer BL, Lahaye FJ, Schepens DR et al. Thyroid storm presenting with no fever and an absolute adrenal insufficiency. Intensive Care Med. 2002; 28:1192.
15. Bhattachayaryya A, Wiles PG. Thyrotoxic crisis presenting as acute abdomen. J R Soc Med. 1997; 90:681-2.
16. Chaudhary AM, Roberts I. Thyroid storm presenting with liver failure. J Clin Gastroenterol. 1999; 29:318-21.
17. Cooper DS. Antythyroid drugs. N Engl J Med. 2005; 352:905-17.
18. Roti E, Robuschi G, Baverman LE. Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodine in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1988; 28:305-14.
19. Jongjaroenprasert W, Akarawut W, Chantasart D et al. Rectal administration of propylthiouracil in hyperthyroid patients: comparison of suspension enema and suppository form. Thyroid. 2002; 12:627-31.
20. Kim HJ, Kim BH, Han YS et al. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. Am J Gastroenterol. 2001; 96:165-9.
21. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. J Psychopharmacol. 2006; 20:347-55.
22. Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH et al. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. Eur J Endocrinol. 2000; 142:231-5.
23. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. J Intensive Care Med. 2007; 22:224-31.
24. Wartofsky L. Myxedema coma. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006; 35:687-98.
25. Pangtey GS, Baruah U, Baruah MP et al. Thyroid emergencies: new insight into old problems. J Assoc Physicians India. 2017; 65:68-76.
26. Jordan RM. Myxedema coma. Pathophysiology, therapy and factors affecting with prognosis. Med Clin North Am. 1995; 79:185-94.
27. Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR et al. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. Crit Care. 2008; 12:R1.
28. Yammamoto T, Fukuyama J, Fujoysh A. Factors associated with mortality in myxedema coma: report of eight cases and literature survey. Thyroid. 1999; 9:1167-74.
29. Waldman SA, Park D. Myxedema coma associated with lithium therapy. Am J Med. 1989; 87:355-6.
30. Hawatmeh A, Thawabi M, Abuarqoub A et al. Amiodarone induced myxedema coma: two case reports and literature review. Heart Lung. 2018; 47:429-31.
31. Westphal SA. Unusual presentations of hypothyroidism. Am J Med Sci. 1997; 314:333-7.
32. Haupt M, Kurz A. Reversibility of dementia in hypothyroidism. J Neurol. 1993; 240:333-5.

33. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70:534-9.
34. Arlot S, Debussche X, Lalau J D et al. Myxeoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high dose L-thyroxine treatment. Intensive Care Med. 1991; 17:16-8.
35. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32:639-56.
36. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:2313-24.
37. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. N Am J Med Sci. 2015; 7:483-93.
38. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB et al. Hypercalcemia and cancer: differential diagnosis and treatment. CA Cancer J Clin. 2018; 68:377-86.
39. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and management of oncologic emergencies. West J Emerg Med. 2019;20:316-322.
40. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. Crit Care Med. 2004; 32(4 Suppl):S146-54.
41. Major P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol. 2001; 19:558-67.
42. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3144-52.
43. Marcocci C, Cetani F. Update on the use of cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2012; 35:90-5.
44. El-Shafey EM, Alsahow AE, Alsaran K et al. Cinacalcet hydrochloride therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2011; 15:547-55.
45. Bech A, Smolders K, Telting D et al. Cinacalcet for hypercalcemia caused by pulmonary squamous cell carcinoma producing parathyroid hormone-related peptide. Case Rep Oncol. 2012; 5:1-8.
46. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. Baillières Clin Endocrinol Metab. 1985; 14:947-76.
47. Prete A, Taylor AE, Bancos I et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2020[Epub ahead of print].
48. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019; 10:2042018819848218.
49. Bajwa SJ, Jindal R. Endocrine emergencies in critically ill patients: challenges in diagnosis and management. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16:722-7.
50. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59:259-64.
51. Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary apoplexy. Neurosurg Clin N Am. 2019; 30:457-63.
52. Yamada D, Fujikawa T. Pituitary apoplexy. CMAJ. 2018; 190:E1419.
53. Briet C, Salevave S, Bonneville J et al. Pituitary apoplexy. Endocr Rev. 2015; 36:622-45.
54. Briet C, Salenave S, Chanson P. Pituitary apoplexy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44:199-209.
55. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S et al. UK Guidelines for the management of pituitary apoplexy. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 74:9-20.
56. Jho DH, Biller BM, Agarwalla PK et al. Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system. World Neurosurg. 2014; 82:781-90.
57. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. Endocr Rev. 2017; 38:489-51.
58. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. Endocr Regul. 2019; 53:191-212.
59. Neumann HPH, Young Jr. WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med. 2019; 381:552-65.
60. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am. 201; 40:295-311.
61. Martucci VL, Karel Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. Curr Probl Cancer. 2014; 38:7-41.
62. Brathwaite L, Reif M. Hypertensive emergencies: a review of common presentations and treatment options. Cardiol Clin. 2019; 37:275-86.

Apêndice

Valores Laboratoriais de Referência

Exames	Valores de referência	Comentários
ACTH (plasma, CLA)	Até 46 pg/mℓ entre 7 e 10 h	Exame fundamental para o diagnóstico de SC e insuficiência adrenal. Colete após jejum mínimo de 8 h. Utilize seringas e tubos plásticos e mantenha os tubos em gelo, com imediata centrifugação após a coleta
Aldosterona (soro, CLA)	Em repouso: 1,8 a 3,2 ng/dℓ Em posição ortostática: 2,5 a 39,2 ng/dℓ	Excesso de aldosterona e supressão da atividade plasmática da renina são característicos do HAP
Aldosterona (urina, CLA)	1,2 a 28,1 µg/24 h	Exame em amostra de 24 h. Valores > 14 µg/24 h, após 3 dias de dieta sem restrição de sódio, confirmam o diagnóstico em indivíduos com suspeita de HAP
Androstenediona (soro, LC-MS/MS)	Sexo feminino: 25 a 220 ng/dℓ Sexo masculino: 30 a 180 ng/dℓ Crianças pré-púberes: até 50 ng/dℓ	Principal indicação: monitoramento da dose do glicocorticoide em pacientes com deficiência da 21-hidroxilase. Pode ocasionalmente confirmar hiperandrogenismo em mulheres com testosterona na faixa normal
Anticorpo antiendomísio (soro, IIF)	Não reagente	Utilizado no diagnóstico da doença celíaca
Anticorpo antigliadina (soro, ELISA)	Resultado positivo: IgG ≥ 3 e IgA ≥ 1	Utilizado no diagnóstico da doença celíaca
Anticorpo anti-ilhota (ICA 512) (soro, RIA)	≤ 0,02 nmol/ℓ	Positivo em pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM1) e diabetes LADA, mas ausente em diabéticos tipo 2
	IgG: < 1/5	

Anticorpo antiovário (soro, IF)		Utilizado no diagnóstico da falência ovariana prematura. Um resultado positivo (> 1/5) indica origem autoimune para o problema
Anticorpo antitireoglobulina (anti-TG) (soro, CLA)	< 60 U/mℓ	Elevação nas DAT, sobretudo na TH. Anti-TG interfere na dosagem da tireoglobulina
Anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) (soro, CLA)	< 35 U/mℓ (soro, CLA)	Elevação nas DAT, sobretudo na TH
Anti-GAD (soro, RIA)	< 1 U/mℓ	Positivo em pacientes com DM1 e LADA, mas ausente naqueles com diabetes melito tipo 2 (DM2) ou MODY
Arginina vasopressina (plasma, RIA)	1,0 a 13,3 pg/mℓ	Exame com limitada utilidade na investigação do diabetes insípido (DI) parcial ou total. Ultimamente, vem sendo substituído pela dosagem da copeptina
Cálcio (soro)	Até 6 anos: 8,8 a 10,6 mg/dℓ Maiores de 6 anos: 8,6 a 10,3 mg/dℓ	Níveis elevados em casos de hiperparatireoidismo primário e terciário, neoplasias (tumores de mama, pulmões e rins, mieloma múltiplo etc.), sarcoidose, linfomas, tuberculose, doença de Addison etc. Valores diminuídos em casos de hipoparatireoidismo, pseudo-hipoparatireoidismo, deficiência da vitamina D, insuficiência renal crônica, pancreatite aguda, acidose crônica, hipoalbuminemia etc.
Calcitonina (CT) (soro, CLA)	Basal: até 12 pg/mℓ (homens) e até 5 pg/mℓ (mulheres) Pico pós-estímulo com cálcio ou pentagastrina: até 30 a 40 pg/mℓ	Valores basais de CT > 100 pg/mℓ são altamente sugestivos de carcinoma medular de tireoide (CMT); níveis < 10 pg/mℓ praticamente excluem esse diagnóstico, ao passo que valores entre 25 e 100 pg/mℓ implicam risco de 25%. No caso de valores entre 10 e 100 pg/mℓ, deve-se dosar a CT após estímulo com pentagastrina ou com cálcio. Valores de 30 a 100 pg/mℓ após estímulo sugerem hiperplasia de células C (HCC), enquanto níveis > 100 pg/mℓ indicam a presença de CMT, embora também ocorram na HCC Elevação discreta de CT também ocorre em outras situações (p. ex., insuficiência renal, cirrose, doença pulmonar obstrutiva crônica, sepse, doença de Graves, TH, uso de inibidores da bomba de prótons, carcinoma diferenciado de tireoide etc.)
	Epinefrina (E):	

Catecolaminas livres (plasma, HPLC)	• Deitado: < 50 pg/mℓ • Em pé: < 95 pg/mℓ Norepinefrina (NE): • Deitado: 112 a 658 pg/mℓ • Em pé: 217 a 1.109 pg/mℓ Dopamina: • Deitado: < 10 pg/mℓ • Em pé: < 20 pg/mℓ E + NE: • Deitado: 123 a 671 pg/mℓ • Em pé: 242 a 1.125 pg/mℓ	Valores > 2.000 pg/mℓ (E + NE) são quase patognomônicos do feocromocitoma
Catecolaminas livres urinárias (amostra de 24 h; HPLC)	NE: 15 a 80 µg/24 h E: até 20 µg/24 h Dopamina: 65 a 400 µg/24 h	Exame dosado em amostra de 24 h. Útil no diagnóstico e no seguimento de feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma e paraganglioma
Catecolaminas livres urinárias (amostra isolada; HPLC)	NE: < 110 µg/g de creatinina E: < 44 µg/g de creatinina Dopamina: < 350 µg/g de creatinina	Exame dosado em amostra isolada. Útil no diagnóstico e no seguimento de feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma e paraganglioma
Colesterol total	Desejável: < 200 mg/dℓ Limítrofe alto: 200 a 239 mg/dℓ Alto: ≥ 240 mg/dℓ	–
Copeptina (soro, IFA)	≤ 14 pmol/ℓ	Útil na investigação do diabetes insípido (DI) Valores basais: < 2,6 pmol/ℓ – sugere de DI central ≥ 21,4 pmol/ℓ – confirma DI nefrogênico
Cortisol (soro)	Entre 7 h e 9 h:	

	• 5,4 a 25,0 µg/dℓ (CLA) • 7,0 a 25,0 µg/dℓ?(LC-MS/MS) Entre 16 h e 17 h: • 2,4 a 13,6 µg/dℓ (CLA) • 2,0 a 14,0 µg/dℓ (LC-MS/MS)	Elevado ou normal na SC endógena, normal ou baixo na insuficiência adrenal
Cortisol livre urinário	10 a 90 µg/24 h (CLA) Homem: 4,2 a 60,0 µg/24 h (LC-MS/MS) Mulher: 3,0 a 43,3 µg/24 h (LC-MS/MS)	Elevado em casos de SC, depressão, gravidez, SOP etc. Pseudoelevação com fenofibrato, carbamazepina etc. (com HPLC). Valores > 4 vezes o limite superior da normalidade apenas são vistos na SC
Cortisol salivar (saliva, RIA, CLA)	Adultos (condições basais): • Entre 7 h e 9 h: 100 a 670 ng/dℓ • Entre 16 h e 17 h: 50 a 140 ng/dℓ • Entre 23 h e 24 h: até 100 ng/dℓ	A dosagem do cortisol salivar no final da noite (entre 23 h e 24 h) é muito útil no rastreamento da SC endógena (em crianças e adultos). Valores > 350 ng/dℓ são altamente sugestivos da doença; em contraste, níveis < 150 ng/dℓ tornam improvável esse diagnóstico
DHEA, sulfato (soro, CLA)	Homens ≤ 50 anos: 80,0 a 560,0 µg/dℓ Homens > 50 anos: 28,0 a 310,0 µg/dℓ Mulheres: 35,0 a 430,0 µg/dℓ Pós-menopausa: 15,0 a 190,0 µg/dℓ	Coletar após jejum mínimo de 3 h. Valores elevados ocorrem na hiperplasia adrenal congênita e em tumores adrenais. Em casos de hirsutismo ou virilização, níveis > 700 µg/dℓ são sugestivos de carcinomas adrenais
Di-hidrotestosterona (soro, RIA)	Mulheres na menacme: 2 a 25 ng/dℓ Homens adultos: 5 a 65 ng/dℓ Crianças impúberes: até 6 ng/dℓ	Exame fundamental para o diagnóstico dos raros casos de deficiência da 5α-redutase

Estradiol (soro, CLA)	Homens: 11,6 a 41,2 pg/mℓ Mulheres (com menstruação regular): • Fase folicular: 18,9 a 246,7 pg/mℓ • Meio do ciclo: 35,5 a 570,8 pg/mℓ • Fase lútea: 22,4 a 256 pg/mℓ • Menopausa: 7 a 44,5 pg/mℓ Crianças pré-púberes: < 25 pg/mℓ	Coletar após jejum mínimo de 3 h Pode ser solicitado na investigação de falência ovariana prematura
FGF-23 (soro, ELISA)	Adultos: < 180 RU/mℓ Crianças: < 230 RU/mℓ	Valores altos na investigação de osteomalacia oncogênica
Fosfatase alcalina (soro)	40 a 150 U/ℓ	Valores elevados vistos em hepatopatias, colestase e doenças osteometabólicas (p. ex., doença de Paget, hiperparatireoidismo, raquitismo, osteomalacia etc.)
FSH (soro, ECLA)	Sexo feminino: • Fase folicular: até 12 UI/ℓ • Fase lútea: até 12 UI/ℓ • Pico ovulatório: 12 a 25 UI/ℓ • Menopausa: > 30 UI/ℓ Sexo masculino (adultos): até 10 UI/ℓ Crianças pré-púberes: até 4 UI/ℓ	Elevação do FSH ocorre também em pacientes com falência ovariana ou testicular Valores de FSH acima de 15 UI/ℓ no 3º dia da fase folicular em mulheres com ciclos menstruais regulares indicam baixa reserva ovariana
Gastrina (soro, CLA)	< 100 pg/mℓ	Hipergastrinemia pode ser observada se houver hipo ou acloridria: gastrite atrófica, carcinoma gástrico, úlcera gástrica e após vagotomia. Nessas situações, porém, os níveis de gastrina não são tão altos

		quanto na síndrome de Zollinger-Ellison (em geral > 1.000 pg/mℓ)
GH (soro)	Sexo masculino: • 0,02 a 0,97 µg/ℓ (CLA) • Até 3,0 ng/mℓ (CLA) Sexo feminino: • 0,02 a 3,61 µg/ℓ (CLA) • Até 8,0 ng/mℓ (CLA)	Níveis elevados encontrados na acromegalia e em situações com deficiência de IGF-1. Picos de GH pós-ITT < 7 µg/ℓ (em crianças) e < 3 µg/ℓ (em adultos) são indicativos de deficiência grave de GH
Glicemia de jejum (GJ)	60 a 99 mg/dℓ	Coletar após jejum mínimo de 8 h. Valores entre 100 e 125 mg/dℓ caracterizam a GJ alterada. Duas GJ ≥ 126 mg/dℓ são diagnósticas de DM
Globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (soro, CLA)	Homens: 10 a 57 nmol/ℓ Mulheres não grávidas: 18 a 144 nmol/ℓ	Realiza o transporte plasmático de estradiol, testosterona e outros androgênios. Pode ser usada na avaliação de estados de hiperandrogenismo, já que a elevação da SHBG pode acarretar aumento da testosterona total. Níveis reduzidos por obesidade, hipotireoidismo, hiperinsulinemia e hiperandrogenemia e aumentados por envelhecimento, hipertireoidismo e estrogenoterapia
Globulina ligadora de tiroxina (TBG) (soro, CLA)	14 a 31 mg/ℓ	A TBG é a principal proteína sérica carreadora de tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3). O aumento da TBG circulante promove a elevação de T_4 e T_3 totais, ocorrendo o inverso diante de redução da TBG. Elevação da TBG deve-se a estrogenoterapia, gravidez e causas hereditárias. Redução da TBG decorre de síndrome nefrótica, uso de andrógenos e glicocorticoides, e deficiência congênita de TBG
Glucagon (plasma, RIA)	≤ 134 pg/mℓ	A dosagem de glucagon no plasma tem sua principal indicação no diagnóstico e no acompanhamento de portadores de glucagonomas (tumores produtores de glucagon)
Gonadotrofina coriônica (hCG) (soro, ECLA)	Grávidas: • 1º trimestre: até 150.000 UI/ℓ • 2º trimestre: 3.500 a 20.000 UI/ℓ	Melhor exame para confirmação de gravidez. Também útil no diagnóstico e no seguimento de tumores trofoblásticos, testiculares e outros tumores produtores de hCG, bem como na investigação etiológica da ginecomastia

	• 3º trimestre: 5.000 a 50.000 UI/ℓ Não grávidas e homens: indetectável Pós-parto: indetectável a partir do 1º mês de puerpério	
HDL-colesterol	Baixo: • < 40 mg/dℓ (homens) • < 50 mg/dℓ (mulheres) Alto: > 60 mg/dℓ	Níveis muito baixos podem ser vistos na doença de Tangier e na deficiência de lecitina aciltransferase
Hemoglobina glicada (HbA1c ou A1C) (soro, HPLC)	Normal: < 5,7% Risco aumentado para DM: 5,7 a 6,4% DM: ≥ 6,5%	Melhor exame para avaliar controle glicêmico nos últimos 2 a 3 meses. É preciso, contudo, atentar às condições que determinam valores falsamente altos (p. ex., uremia, hipertrigliceridemia, deficiência de ferro etc.) ou baixos (p. ex., anemia hemolítica, hemoglobinopatias, gravidez etc.)
17α-hidroxiprogesterona (soro, LC-MS/MS)	Sexo feminino: • Basal: ◦ Fase folicular: até 110 ng/dℓ ◦ Fase lútea: 86 a 400 ng/dℓ • Pico após ACTH: até 400 ng/dℓ Sexo masculino: • Basal: até 170 ng/dℓ • Pico após ACTH: até 400 ng/dℓ Crianças pré-púberes: • Basal: até 86 ng/dℓ • Pico após ACTH: até 400 ng/dℓ	Melhor exame para confirmar diagnóstico de deficiência da 21-hidroxilase (CYP21A2), com valores basais > 10.000 ng/dℓ sendo comuns na forma homozigota clássica. Na forma não clássica, observam-se níveis basais entre 200 e 1.000 ng/dℓ, o que se superpõe ao eventualmente encontrado na síndrome dos ovários policísticos (SOP) Em indivíduos saudáveis, a resposta ao estímulo com ACTH não ultrapassa níveis de 400 ng/dℓ, ao passo que, na forma não clássica da deficiência de CYP21A2, alcança valores entre 1.000 e 10.000 ng/dℓ. Heterozigotos ou carreadores obrigatórios para a deficiência (pais de crianças afetadas) apresentam, em geral, valores de até 1.700 ng/dℓ
IGFBP-3 (soro, IMA)	2 a 23 meses: 0,7 a 2,3 ng/mℓ	A dosagem da IGFBP-3, proteína ligadora de IGF-1 do tipo 3, é particularmente útil no diagnóstico da deficiência de GH em crianças

	2 a 7 anos: 0,9 a 4,1 ng/mℓ 8 a 11 anos: 1,5 a 6,8 ng/mℓ 12 a 18 anos: 2,2 a 5,8 ng/mℓ 19 a 55 anos: 2 a 4 ng/mℓ 56 a 82 anos: 0,9 a 3,7 ng/mℓ	
Insulina (soro, ECLA)	Indivíduos com glicemia normal (60 a 99 mg/dℓ) e índice de massa corporal (IMC) até 25 kg/m^2: 2 a 13 mU/ℓ Indivíduos com glicemia normal e IMC entre 25 e 30 kg/m^2: 2 a 19 mU/ℓ Indivíduos com glicemia normal e IMC > 30 kg/m^2: 2 a 23 mU/l	Níveis > 3 mU/ℓ, na presença de glicemia < 55 mg/dℓ, são indicativos de hipoglicemia por hiperinsulinismo (p. ex., nos insulinomas)
LDL-colesterol	Ótimo: < 100 mg/dℓ Quase ótimo: 100 a 129 mg/dℓ Limítrofe alto: 130 a 159 mg/dℓ Alto: 160 a 189 mg/dℓ Muito alto: ≥ 190 mg/dℓ	–
LH (soro, ECLA)	Sexo feminino: • Fase folicular: até 12 UI/ℓ • Fase lútea: até 15 UI/ℓ • Pico ovulatório: 15 a 50 UI/ℓ • Menopausa: > 15 UI/ℓ	Valores basais > 0,6 UI/l (ambos os sexos), picos pós-GnRH > 9,6 UI/l (meninos) e 6,9 UI/l (meninas), ou níveis > 10 UI/l, 2 h após a administração parenteral (subcutânea ou intramuscular) de 3,75 mg do acetato de leuprolida *depot*, são indicativos de ativação do eixo gonadotrófico, sugerindo puberdade precoce central em crianças com precocidade sexual Devido à reação cruzada com a hCG, valores de LH falsamente altos são vistos na gravidez e na doença trofoblástica

	Sexo masculino: até 9 UI/ℓ (adultos) Crianças pré-púberes: até 1,5 UI/ℓ	
Metanefrinas (plasma, LC-MS/MS)	Metanefrina: < 0,5 nmol/ℓ Normetanefrina: < 0,9 nmol/ℓ	Valores de normetanefrina < 0,9 nmol/l e de metanefrina < 0,5 nmol/l excluem a hipótese de feocromocitoma, enquanto resultados de normetanefrina > 2,2 nmol/ℓ e de metanefrina > 1,1 nmol/ℓ fortemente sugerem esse diagnóstico
Metanefrinas (urina, amostra de 24 h; HPLC)	Homens adultos: • Metanefrina: 26 a 230 µg/24 h • Normetanefrina: 44 a 450 µg/24 h • Metanefrinas totais: 90 a 690 µg/24 h Mulheres adultas: • Metanefrina: 19 a 140 µg/24 h • Normetanefrina: 52 a 310 µg/24 h • Metanefrinas totais: 95 a 475 µg/24 h	As metanefrinas e as normetanefrinas são, respectivamente, metabólitos da epinefrina e da norepinefrina, dois hormônios secretados por tumores da medula adrenal. Este exame tem utilidade na triagem dos tumores adrenais medulares, tais como o feocromocitoma, mas também pode auxiliar o diagnóstico de neuroblastomas e ganglioneuromas. Uso de inibidores da monoaminoxidase e retirada abrupta de substâncias como álcool, benzodiazepínicos e clonidina também podem resultar em aumento das metanefrinas
Metanefrinas (urina, amostra isolada; HPLC)	Homens adultos: • Metanefrinas: 20 a 150 mg/g de creatinina • Normetanefrina: 70 a 335 mg/g de creatinina • Metanefrinas totais: 110 a 480 mg/g de creatinina Mulheres adultas: • Metanefrinas: 30 a 165 mg/g de creatinina • Normetanefrinas: 105 a 375 mg/g de	Idem

	creatinina • Metanefrinas totais: 150 a 510 mg/g de creatinina	
Peptídeo C (soro, ECLA)	Basal: 1,1 a 4,4 ng/mℓ Pós-estímulo com glucagon: > 1,8 ng/mℓ	A clivagem da proinsulina origina o peptídeo C e a insulina. Portanto, o peptídeo C serve como marcador de reserva funcional de células (sendo útil na distinção entre DM1 e DM2) e é também empregado na avaliação diagnóstica da hipoglicemia em não diabéticos. Os níveis do peptídeo C encontram-se elevados em casos de insulinoma e nesidioblastose; em contraste, estão suprimidos quando a hipoglicemia resulta do uso de insulina Nos indivíduos normais, a resposta do peptídeo C ao glucagon varia de 1,5 a 9 ng/mℓ. Um valor < 1,5 ng/mℓ é observado em diabéticos tipo 1
Progesterona (soro, ECLA)	Sexo masculino: 20 a 90 ng/dℓ Sexo feminino: • Fase folicular: até 105 ng/dℓ • Fase lútea: 400 a 2.000 ng/dℓ • Menopausa: até 90 ng/dℓ Crianças pré-púberes: até 40 ng/dℓ	Tem como principal aplicação clínica o diagnóstico de ciclos anovulatórios. Níveis elevados na segunda metade do ciclo indicam que houve ovulação Também pode ser utilizado para o diagnóstico de deficiência de 17α-hidroxilase
Proinsulina (soro, IMA)	Até 18,8 pmol/ℓ	A clivagem da proinsulina, secretada pelas células beta pancreáticas, libera peptídeo C e insulina. A dosagem da proinsulina pode ser mais útil que a de insulina também no diagnóstico dos insulinomas, nos quais a secreção de proinsulina é desproporcionalmente maior
Prolactina (soro)	Mulheres: • 2,8 a 29,2 ng/mℓ (CLA) • Até 31 µg/ℓ (CLA) Homens:	Coletar após jejum mínimo de 3 h. Valores > 250 µg/l são quase patognomônicos dos macroprolactinomas. A maioria dos casos de pseudoprolactinomas e hiperprolactinemia não tumoral cursa com prolactina < 100 µg/ℓ

	• 2,1 a 17,7 ng/mℓ (CLA) • Até 31 mg/ℓ (CLA)	
PSA (soro, CLA)	Até 4 ng/mℓ	Exame de grande utilidade no diagnóstico e no seguimento do câncer de próstata. Valores de até 10 ng/mℓ podem corresponder a hipertrofia benigna da próstata
PTH (soro)	15 a 68,3 pg/mℓ (CLA) 10 a 65 pg/mℓ (ECLA)	Elevado em casos de hiperparatireoidismo, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, terapia com lítio etc. Os métodos mais modernos fazem a dosagem do PTH intacto (molécula com 84 aminoácidos), evitando a dosagem conjunta de fragmentos do hormônio originados após a sua metabolização periférica
PTH-rP (soro, IMA)	14 a 27 pg/mℓ	Níveis elevados são vistos em ± 70% dos casos de hipercalcemia associada a tumores malignos
RAIU/24 h	15 a 30%	RAIU/24 h elevada é observada em casos de doença de Graves, bócio nodular tóxico, tireotropinomas etc. Valores < 5% são observados na fase aguda das tireoidites subagudas e na tireotoxicose factícia
Renina (atividade plasmática) (plasma, LC-MS/MS)	0,3 a 5,8 ng/mℓ/h	A atividade plasmática da renina (APR) está aumentada na hipertensão renovascular e nas fases de malignização da hipertensão e diminuída nos casos de HAP. Uma relação aldosterona/APR > 25 a 30 indica HAP
Somatomedina C ou IGF-1 (soro, CLA)	De 21 a 25 anos: 116 a 341 ng/mℓ De 26 a 30 anos: 117 a 321 ng/mℓ De 31 a 35 anos: 113 a 297 ng/mℓ De 36 a 40 anos: 106 a 277 ng/ml De 41 a 45 anos: 98 a 261 ng/mℓ De 46 a 50 anos: 91 a 246 ng/mℓ	O IGF-1 está aumentado na acromegalia, na gravidez, na adolescência e no hipertireoidismo. Valores baixos ocorrem em casos de deficiência de GH, desnutrição, DM1 descompensado, síndrome de Laron, hipotireoidismo, cirrose, durante a estrogenoterapia etc.

	De 51 a 55 anos: 84 a 233 ng/mℓ De 56 a 60 anos: 78 a 220 ng/mℓ De 61 a 65 anos: 72 a 207 ng/mℓ De 66 a 70 anos: 67 a 195 ng/mℓ De 71 a 75 anos: 62 a 184 ng/mℓ De 76 a 80 anos: 57 a 172 ng/mℓ De 81 a 85 anos: 53 a 162 ng/mℓ	
Telopeptídeo C-terminal (CTx) (soro, ECLA)	Homens: < 0,850 ng/mℓ Mulheres: < 0,650 ng/mℓ	Níveis elevados de CTx são observados em pessoas com reabsorção óssea aumentada (osteoporose, hiperparatireoidismo, doença de Paget). Tendem a diminuir durante a terapia antirreabsortiva óssea (TRO). Dosagem recomendada para o monitoramento da eficácia da TRO
Testosterona (soro, CLA)	Homens adultos: 241,0 a 827,0 ng/dℓ Meninos pré-púberes: até 40,0 ng/dℓ Mulheres adultas: 14,0 a 76,0 ng/dℓ Meninas pré-púberes: até 40,0 ng/dℓ	Níveis falsamente baixos podem ser vistos em homens obesos, por redução da SHBG
Testosterona livre (soro, calculada)	Sexo masculino: • 17 a 40 anos: 3,4 a 24,6 ng/dℓ • 41 a 60 anos: 2,67 a 18,3 ng/dℓ • > 60 anos: 1,86 a 19 ng/dℓ Sexo feminino: • Fase folicular: 0,18 a 1,68 ng/dℓ	Avalia melhor os níveis androgênicos, uma vez que não sofre interferência da SHBG. Calculada a partir das dosagens séricas de testosterona total, SHBG e albumina. A medição direta deve ser realizada pelo método diálise de equilíbrio

	• Fase lútea: 0,17 a 1,87 ng/dℓ • Pós-menopausa: 0,19 a 2,06 ng/dℓ	
Tireoglobulina (no soro, CLA)	Normais: 1,1 a 133 ng/mℓ Após tireoidectomia ou em uso de levotiroxina: < 1 ng/mℓ	Dosagem sofre interferência de anticorpos endógenos antitireoglobulina. O uso de biotina e suplementos alimentares que contenham biotina deve ser suspenso 3 dias antes da coleta (pode falsamente elevar a tireoglobulina)
Tiroxina (T_4) (soro, CLA)	Até 5 anos: 7,3 a 16,6 µg/dℓ 5 a 10 anos: 6,4 a 13,3 µg/dℓ > 10 anos: 4,5 a 12,0 µg/dℓ Adultos: 4,5 a 13,0 µg/dℓ	Coletar após jejum mínimo de 3 h. Falso aumento ou falsa diminuição quando os níveis de TBG se elevam ou diminuem, respectivamente
Tiroxina livre (FT_4) (soro, CLA)	0,7 a 1,8 ng/dℓ	Coletar após jejum mínimo de 3 h. Não sofre interferência dos níveis da TBG
TRAb (soro, ECLA)	Positivo: > 1,5 U/ℓ Normal: < 1,0 U/ℓ Indeterminado: entre 1,0 e 1,5 U/ℓ	Presente em caso de DAT, sobretudo na doença de Graves. Possibilidade de resultados falso-positivos com TSH > 100 mUI/mℓ e ingestão de doses excessivas de biotina
Triglicerídeos	Normais: < 150 mg/dℓ Limítrofes altos: 150 a 199 mg/dℓ Altos: 200 a 499 mg/dℓ Muito altos: ≥ 500 mg/dℓ	Níveis muito altos, sobretudo > 800 a 1.000 mg/dℓ, implicam risco aumentado para pancreatite aguda Se a coleta for realizada no período pós-prandial, o ponto de corte para normalidade sobe para 175 mg/dℓ
Tri-iodotironina (T_3) (soro, CLA)	Até 5 anos: 95 a 249 ng/dℓ De 5 a 10 anos: 84 a 221 ng/dℓ De 11 a 20 anos: 60 a 194 ng/dℓ > 20 anos: 60 a 190 ng/dℓ	Coletar após jejum mínimo de 3 h
Tri-iodotironina livre (FT_3) (soro, CLA)	0,24 a 0,37 ng/dℓ	Os níveis de FT_3 e FT_4 não são influenciados pelos valores da TBG. Na ausência de hipertireoidismo e

		de ingestão de T_3, elevação de T_3 e FT_3 indica presença de anticorpos séricos anti-T_3
TSH (soro, CLA)	Até 3 dias: 1,5 a 15,7 µUI/mℓ Até 10 semanas: 0,8 a 9,2 µUI/mℓ Até 14 meses: 0,6 a 6,0 µUI/mℓ 15 meses a 5 anos: 0,5 a 5,2 µUI/ml 6 a 14 anos: 0,4 a 5,0 µUI/mℓ 15 a 60 anos: 0,4 a 4,3 µUI/mℓ 61 a 79 anos: 0,4 a 5,8 µUI/mℓ ≥ 80 anos: 0,4 a 6,7 µUI/mℓ Grávidas: • 1º trimestre: 0,1 a 2,5 µUI/mℓ • 2º trimestre: 0,2 a 3,0 µUI/mℓ • 3º trimestre: 0,3 a 3,0 µUI/mℓ	Coletar após jejum de 8 h. Elevação em casos de hipotireoidismo primário, fase de recuperação da síndrome do eutireóideo doente, tireotropinoma (TSHoma), resistência aos hormônios tireoidianos (RHT) etc. Exceto nos casos de TSHoma e RHT, o TSH está sempre suprimido quando há hipertireoidismo
25-hidroxivitamina D (soro, LC-MS/MS)	Suficiência: 30 a 100 ng/mℓ Insuficiência: 21 a 29 ng/ml Deficiência: até 20 ng/mℓ	A deficiência de vitamina D tem várias causas e pode resultar de redução da síntese na pele (p. ex., baixa exposição solar, uso de filtro solar, idade avançada etc.), biodisponibilidade diminuída (p. ex., má absorção, obesidade, amamentação), síntese reduzida (doença hepática, doença renal), doenças hereditárias (p. ex., raquitismo) e doenças adquiridas (p. ex., osteomalacia oncogênica, hiperparatireoidismo primário, hipertireoidismo etc.)
1,25-di-hidroxivitamina D (soro, CLA)	De 19,9 a 79,3 pg/mℓ	Não reflete as reservas corporais de vitamina D, por ter meia-vida menor do que a 25-hidroxivitamina D

		Solicitada nos casos de raquitismo (para diagnóstico diferencial da etiologia) e nas suspeitas de hipercalcemia secundária a doenças granulomatosas

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico
Anti-GAD: anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico
CLA: quimioluminescência
DAT: doenças autoimunes tireoidianas
DHEA: deidroepiandrosterona
ECLA: ensaio eletroquimioluminométrico
ELISA: ensaio imunoenzimático
FSH: hormônio foliculestimulante
GH: hormônio do crescimento
GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina
HAP: hiperaldosteronismo primário
HDL: lipoproteína de alta densidade
HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência
IF: fluorescência indireta
IFA: ensaio de imunofluorescência
IgA: imunoglobulina A
IgG: imunoglobulina G
IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1
IIF: imunofluorescência indireta
IMA: imunoensaio
ITT: teste de tolerância à insulina
LADA: diabetes autoimune latente do adulto
LC-MS/MS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em *tandem*
LDL: lipoproteína de baixa densidade
LH: hormônio luteinizante
MODY: *maturity onset diabetes of the young*
PTH: paratormônio
PTH-rP: proteína relacionada com o PTH
RAIU/24 h: captação tireoidiana de iodo radioativo nas 24 h
RIA: radioimunoensaio
SC: síndrome de Cushing
TH: tireoidite de Hashimoto
TSH: hormônio tireoestimulante
TRAb: anticorpo antirreceptor do TSH